

Diretrizes Brasileiras para
Diagnostico e Tratamento de
Intoxicações por Agrotóxicos –
Capítulo 2

Nº 407
Dezembro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos - Capítulo 2 foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 71ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de outubro de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à proposta da DDT.

CONSULTA PÚBLICA

A Diretriz foi submetida à consulta pública no período de 16 de outubro a 5 de novembro de 2018. Foram recebidas 8 contribuições, das quais 6 avaliaram como muito boa a diretriz (75,5%), 1 como boa (12,5%), e 1 como regular (12,5%). Em relação ao perfil dos participantes, 3 contribuições foram de profissionais da saúde; 3 de pessoas interessados no tema; 1 de especialista no tema e 1 interessado no tema. Os principais pontos abordados pelas contribuições foram sobre a avaliação inicial (anamnese) e avaliações laboratoriais. No item “Ponto de Boa Prática” da avaliação inicial foi inserido “Onde? Obter dados sobre o local de exposição. Sendo a exposição no local de trabalho, solicitar informações sobre o controle médico ocupacional do exposto e de como a empresa procede nos casos de intoxicação ocupacional. ”. Já no item “Ponto de Boa Prática” das Avaliações Laboratoriais foi acrescentado o seguinte texto “Devido a reversibilidade da ligação entre as colinesterases com carbamatos, observada também in vitro, a análise da amostra deve ser realizada logo após a coleta, para evitar um resultado falso negativo. Além disso, na impossibilidade de saber se o agrotóxico envolvido na intoxicação é organofosforado ou carbamato, a avaliação da AChE a cada 2h, durante as 12 - 24 h iniciais, permite confirmar a classe do agente envolvido. ”.



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 5 e 6 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos - Capítulo 2. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 395/2018.

DECISÃO

PORTARIA Nº 79, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de aprovar as Diretrizes Brasileiras para tratamento de intoxicações por agrotóxicos - Capítulo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica aprovada as Diretrizes Brasileiras para tratamento de intoxicações por agrotóxicos - Capítulo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



CAPÍTULO 2 – ABORDAGEM AO PACIENTE INTOXICADO POR INIBIDORES DE COLINESTERASES

Segundo o boletim disponibilizado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente (IBAMA) referente a 2016, dentre os dez ingredientes ativos utilizados para a fabricação de agrotóxicos mais vendidos no Brasil, é possível identificar, pelo menos, um organofosforado e um carbamato¹.

Os agrotóxicos classificados como inibidores de colinesterase, dos quais fazem parte organofosforados e carbamatos, constituem um grupo de substâncias amplamente utilizadas como inseticidas, nematicidas, larvicidas e acaricidas sistêmicos ou para controle de pragas na agropecuária, desinsetização urbana e doméstica e controle de vetores. Esses compostos também são utilizados na fabricação de armas químicas e de alguns produtos farmacológicos. Os organofosforados englobam os derivados de ácido fosfórico e seus homólogos. Os carbamatos, por sua vez, são ésteres do ácido carbâmico ou do ácido N-metil-carbâmico. Dessa forma, esse grupo inclui somente os derivados alquila ou arila, não englobando os tiocarbamatos².

Os inibidores de colinesterase exercem sua ação tóxica, principalmente por meio da inibição das esterases e, mais especificamente, a acetilcolinesterase. Esta, responsável pela degradação da acetilcolina, que é o mediador químico de sinapses do Sistema Nervoso Central (SNC), Sistema Nervoso Periférico (SNP) e junções neuro-musculares. Portanto, a inibição da acetilcolinesterase resulta no acúmulo desse neurotransmissor nas terminações nervosas, resultando nas manifestações tóxicas da denominada **toxíndrome colinérgica ou anticolinesterásica**^{2,3}

As colinesterases são esterases que reagem com os compostos organofosforados, ficando firmemente e, em alguns casos, irreversivelmente fosforiladas e, portanto, inibidas. No caso dos carbamatos, se observa também uma inibição da acetilcolinesterase, mas a reativação é rápida e espontânea^{4,5}.

Alguns organofosforados podem levar ao desenvolvimento de uma neuropatia tardia, independente da inibição da acetilcolinesterase. Trata-se da fosforilação de uma esterase específica do tecido nervoso, denominada esterase alvo neuropática (Neuropathy Target Esterase - NTE). Após esta fosforilação, há um segundo passo, que é a transformação do alvo fosforilado numa forma envelhecida⁶. A reação de envelhecimento é tempo-dependente e ocorre somente com certos organofosforados dos grupos dos fosfatos, dos fosfonatos e dos fosforamidatos⁷.

Embora a função bioquímica da NTE seja de uma fosfolipase/lisofosfolipase ainda não foram claramente definidas sua fisiologia e fisiopatologia. No homem está presente no tecido nervoso, no fígado, no tecido linfático, nos linfócitos e nas plaquetas⁷.

Diagnóstico nas intoxicações agudas por inibidores de colinesterase

O diagnóstico de intoxicações agudas por inibidores de colinesterase é basicamente clínico, sendo assim fundamental uma anamnese completa, que deixe clara a caracterização da exposição atual e anteriores.



Anamnese

Na assistência a uma pessoa intoxicada por inibidores de colinesterase, o prognóstico se mostra mais favorável quando, no atendimento inicial, é possível: identificar o agente tóxico, estimar a quantidade absorvida, determinar a via de exposição e o tempo transcorrido desde a exposição até o atendimento. Estas informações favorecem um diagnóstico mais preciso, o qual, por sua vez, direciona as decisões terapêuticas e resulta em um melhor prognóstico ⁸.

Ponto de Boa Prática

Durante a avaliação inicial do paciente, colete o maior número de informações no menor tempo possível⁸.

São Informações essenciais ⁹:

- **Quem?**
Nome, idade, ocupação, sexo, gravidez, histórico (uso de medicamentos, doenças agudas e crônicas, uso de álcool, drogas ilícitas).
- **O que foi utilizado e quanto?**
Agente e quantidade utilizada. Verificar a disponibilidade da embalagem e bula do produto.
- **Qual a via de exposição?**
Via oral, dérmica, inalatória, e outras menos frequentes como retal, vaginal, oftálmica e endovenosa
- **Onde?**
Obter dados sobre o local de exposição. Sendo a exposição no local de trabalho, solicitar informações sobre o controle médico ocupacional do exposto e de como a empresa procede nos casos de intoxicação ocupacional.
- **Como?**
Determinar a circunstância na qual ocorreu a exposição, se essa foi acidental, ocupacional, tentativa de suicídio, agressão, ambiental (vazamentos ou deriva de pulverização durante a aplicação). E a intenção de uso do produto.
- **Há quanto tempo?**
Estabelecer o lapso temporal entre a exposição e o atendimento.

Ponto de Boa Prática

Colete informações junto aos acompanhantes ou familiares das vítimas de intoxicações por agrotóxicos, especialmente quando são crianças ou pacientes inconscientes ⁹.

Ponto de Boa Prática

Ligue para o Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de sua região para orientações sobre suspeita de intoxicações com manifestações clínicas atípicas, quadros iniciais de difícil identificação ou caso haja qualquer dúvida em relação à intoxicação ^{9,10}.

No site: <http://portal.anvisa.gov.br/disqueintoxicacao> estão disponíveis os números de contato dos diferentes centros de informação e assistência toxicológica da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat). O número gratuito do serviço Disque-intoxicação é **0800 722 6001**.

No site <http://abracit.org.br/wp/centros/> estão disponíveis os contatos dos centros de intoxicação da Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Abracit).



Consulte também a Ficha de Informações de Segurança do Produto Químico (FISPQ), o rótulo e a bula do produto para mais informações ⁸.

Sinais e sintomas das intoxicações agudas com inibidores de colinesterase

As manifestações clínicas observadas nas intoxicações com inibidores da colinesterase dependem do mecanismo e da intensidade com a qual os diversos receptores colinérgicos, presentes em diferentes órgãos e tecidos, são estimulados. Esses receptores são classificados em muscarínicos e nicotínicos. Os primeiros, de uma forma geral, fazem parte da inervação parassimpática de diversos órgãos e tecidos, sendo também encontrados no sistema nervoso central (SNC) e em glândulas exócrinas parassimpáticas. Por outro lado, receptores nicotínicos estão localizados na medula adrenal, na junção mioneural e em neurônios pós-ganglionares de cadeias parassimpáticas e simpáticas ².

Os primeiros sinais e sintomas da intoxicação por inibidores de colinesterase podem surgir nos primeiros minutos ou até duas horas após a exposição. Os efeitos nicotínicos resultam em fraqueza muscular, paralisia e predispõem a insuficiência respiratória. Por outro lado, a atividade parassimpática muscarínica aumentada ocasiona um aumento das secreções glandulares e brônquicas, bem como bradicardia e broncoespasmos. Outros tipos de receptores têm sido também relacionados com manifestações no SNC ^{2,11}.

A intoxicação progride estabelecendo um quadro de Síndrome Colinérgica Aguda, cujas manifestações podem ser do tipo muscarínicas, nicotínicas ou neurológicas, de acordo com os receptores colinérgicos correspondentes. A aparição e intensidade dos sintomas depende de vários fatores como princípio ativo, formulação comercial, quantidade e duração da exposição, normalmente, as secreções abundantes decorrentes da hiperestimulação muscarínica são características, entretanto nos quadros mais graves, os sintomas nicotínicos são os primeiros a aparecer ².

A via de exposição também pode influenciarno espectro das manifestações clínicas. As vias de absorção mais frequentes dos inibidores de colinesterase, dependendo da circunstância da exposição da população exposta, incluem a oral, inalatória e dérmica. ¹².

Ponto de Boa Prática

Faça rapidamente o exame inicial do paciente, sem comprometer ou atrasar a sua estabilização.

Atente para a presença de odores aliáceos (semelhantes a alho e cebola), característicos das intoxicações por organofosforados ¹².

Observe também a presença de odores característicos de solventes químicos na boca, na pele e na roupa do paciente ¹².

Ponto de boa prática

Considere os seguintes critérios para definir a presença da **toxíndrome colinérgica**: miose, sudorese excessiva, hipoventilação pulmonar secundária à broncorreia e broncoespasmo, bradicardia e hipotensão ¹³.



Ponto de boa prática

Identifique as principais manifestações da intoxicação aguda por inibidores de colinesterase ^{2,4,8,14}:

Manifestações muscarínicas: bradicardia, hipotensão, miose, visão turva, sialorreia, lacrimejamento, rinorreia, broncorreia, broncoespasmos, vômito e diarreia, incontinência urinária, dispneia, dor abdominal, fadiga respiratória, disúria.

Manifestações nicotínicas: midríase, taquicardia, hipertensão, fasciculações musculares, câibras, fraqueza, espasmos, paralisia, vasoconstrição periférica.

Considere a possibilidade dos sintomas nicotínicos e muscarínicos se apresentarem simultaneamente o que pode dificultar o diagnóstico da intoxicação por inibidores de colinesterase.

Manifestações Sistema Nervoso Central: cefaleia, tonturas, desconforto, agitação, ansiedade, tremores. Podem ser seguidos de ataxia, dificuldade para se sentar ou ficar em pé, vertigem, confusão mental, torpor e coma. Também, hipotermia e depressão do centro respiratório.

Manifestações tardias (meses depois de exposição aguda a níveis elevados de organofosforados ou exposições repetidas): cefaleia persistente, perda da memória, desorientação, confusão, fadiga, letargia, ansiedade, mudanças de humor, labilidade emocional, irritabilidade, depressão, fadiga e sonolência. Tais manifestações podem estar associadas ao Transtorno Neuropsiquiátrico Crônico Induzido por Intoxicações Agudas por Organofosforados (*Chronic organophosphate induced neuropsychiatric – COPIND*) ¹⁵⁻¹⁷.

Fases observadas nas intoxicações agudas com inibidores de colinesterase

Dependendo das características e propriedades do agente, são observadas três fases nas intoxicações por alguns organofosforados: a da síndrome colinérgica aguda, a da síndrome intermediária e a da neuropatia tardia ^{5,18,19}.

Entretanto, é preciso considerar que em alguns casos há uma possibilidade de superposição de sinais e sintomas ¹⁹.

Alguns autores mencionam ainda uma quarta fase denominada “Transtorno Neuropsiquiátrico Crônico Induzido por Intoxicações Agudas por Organofosforados” ^{15-17,20}.

Ponto de boa prática

Considere o possível desenvolvimento da síndrome intermediária, da neuropatia tardia e do transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados após intoxicações agudas por organofosforados ^{5,7,8,15,17,18,21}.



Síndrome intermediária ^{2,8,13,18,22-26}

A síndrome intermediária é considerada como uma complicação comum (7,75-84 %), principalmente observada em pacientes expostos a organofosforados altamente lipofílicos*. Acredita-se que suas manifestações sejam puramente nicotínicas, sendo observada fraqueza muscular difusa, a qual afeta principalmente músculos respiratórios e músculos proximais de membros, podendo evoluir rapidamente para uma falência respiratória e óbito.

Em pacientes intoxicados com organofosforados ela se manifesta entre 24 e 96 horas após a recuperação do quadro muscarínico. A debilidade e a paralisia comumente melhoram em um período de 4 a 20 dias, sem deixar sequelas. Em geral, os sintomas regredem espontaneamente e desaparecem completamente nos dias subsequentes.

O seu tratamento é fundamentado no suporte vital, atentando para o monitoramento da função respiratória e do equilíbrio hidroeletrólítico. É preciso realizar uma abordagem multiprofissional considerando a possibilidade de complicações resultantes do longo período de restrição no leito e de intubação prolongada ⁶

*Alguns exemplos de organofosforados altamente lipofílicos: fention, dimetoato, monocrotofos, metamidofos, diazinon, triclorfon, malation, sumition e metil paration

(Poli) Neuropatia tardia induzida por organofosforados ^{3,15,19}

Considere o diagnóstico em pacientes com história de intoxicação aguda ou crônica por inibidores de colinesterase que evoluam entre 6-21 dias, podendo variar até 5 semanas, com dormência distal e parestesias, seguida de fraqueza progressiva e diminuição dos reflexos tendinosos e posteriormente com ataxia, flacidez muscular distal que, em casos graves, também acomete membros superiores (tetraplegia). O quadro patológico é típico de uma axonopatia distal com degeneração nervosa proximal.

O quadro tem início, após uma exposição aguda, por qualquer via, a determinados organofosforados**. A neuropatia tardia pode também ser observada em alguns casos de intoxicações crônicas, após, pelo menos, um episódio de intoxicação aguda.

Observe que com o tempo, pode haver uma recuperação significativa da função periférica. Contudo, dependendo do grau de envolvimento piramidal, a ataxia pode ser um desfecho permanente nos casos graves. Assim, ainda que cessada a exposição, raramente há uma recuperação completa da função. A recuperação pode ser lenta (semanas a meses) e incompleta.

** Exemplo de inibidores relacionados com neuropatia tardia induzida por organofosforados: clorofos, clorpirifos, diclorvos, dipterex, fosfonotioato, fention, isofenfos, leptofos, malation, mecarbam, merfos, metamidofos, mipafos, triclorofon, tricloronato, tri-orto-cresil fosfato/ TOCP) e alguns carbamatos (carbaril, carbofuran e m-toluil metil carbamatos).

Transtorno neuropsiquiátrico crônico ^{15,17,18}

Considere esse transtorno em pacientes que, meses depois da intoxicação aguda com doses elevadas de organofosforados ou por exposições repetidas a esses compostos, manifestem cefaleia persistente, perda da memória, confusão, fadiga, letargia, ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade e depressão.



Recomendação

Considere maior possibilidade de desenvolvimento da síndrome intermediária, caso o paciente intoxicado com inibidores da colinesterase apresente algumas das seguintes características:

- Intoxicação por dimetil organofosforados; ou
- Paciente com idade acima de 45 anos;
- Fraqueza muscular do pescoço como característica inicial; ou
- Avaliação na escala de Glasgow ≤ 10 ; ou
- Escore obtido na escala do Programa Internacional para a Classificação de Gravidade de Intoxicação e Segurança Química (IPCS PSS) > 2

A avaliação da gravidade da intoxicação é fundamental para a determinação das condutas terapêuticas a serem estabelecidas.

Recomendação forte a favor da intervenção (Anexo II.6)

Evidências

Em estudo realizado com 176 pacientes, dos quais 31 desenvolveram a síndrome intermediária, foi observado que a maioria apresentou fraqueza muscular no pescoço como característica inicial, sendo que esse mesmo grupo evoluiu para insuficiência respiratória (20/26). Idade acima de 45 anos (Risco Relativo -RR 2,23; Intervalo de Confiança -IC 95% 1,14 - 4,38) e intoxicação por dimetil organofosforados (RR 4,87; IC 95% 1,82 - 13,04) foram fatores associados ao desenvolvimento da síndrome intermediária. O escore obtido na escala de intoxicação IPCS PSS e na escala de Glasgow são preditores de agravamento e mortalidade. A mortalidade, no geral, foi de 28,4% (n= 50/176); sendo que 40% (n =20/50) ocorreu entre pacientes que desenvolveram a síndrome intermediária e insuficiência respiratória²⁷.

Nível de evidência: Moderado (idade ≥ 45 anos e intoxicação por dimetil organofosforados) e Baixo (IPCS PSS, GCS ≤ 10 e fraqueza muscular) – Anexo II.5

Avaliação de gravidade

Ponto de boa prática

Considere uma intoxicação moderada ou grave nos seguintes casos²⁸⁻³⁰:

- Sinais de distúrbios do sistema nervoso central, incluindo alterações no estado de alerta (em especial uma pontuação na escala Glasgow ≤ 13);
- Sinais de alterações na função respiratória (movimentos respiratórios; ruídos respiratórios; alterações na oximetria de pulso, gasometria e na capacidade vital forçada ou o volume expiratório forçado em um segundo, na espirometria);
- Fasciculações ou debilidade muscular;
- Frequência cardíaca menor de 60 bpm ou maior que 100 bpm;
- Hipotensão arterial;
- Exposição intencional ao agrotóxico (tentativas de suicídio).

Dentro dos sintomas observados alguns podem ser associados à gravidade da intoxicação, considerando:



Sintomas leves: cefaleia, sialorreia, enjoo, náusea, miose, broncoespasmo leve, tosse, fraqueza, dor abdominal e vômitos.

Sintomas moderados: tremor, fasciculações, bradicardia, taquicardia, dispneia, bradipneia, hipoxemia, confusão, ansiedade, broncorreia e extrassístoles.

Considere o uso de escalas de avaliação de gravidade como IPSC PSS, Peradeniya e Apache. Ver anexos 2A, 2B, 2C.

A avaliação da gravidade da intoxicação é fundamental para a determinação das condutas terapêuticas a serem estabelecidas.

Ponto de boa prática

Não se basear somente na intensidade da miose e outras manifestações colinérgicas como salivação, a diaforese, a polaciúria e o lacrimejamento para a avaliação da gravidade da intoxicação, pois essas não guardam relação com o prognóstico³.

A escala de Peradeniya consiste em uma escala clínica para avaliar a gravidade das intoxicações por organofosforados. Ela contempla cinco manifestações clínicas comuns observadas em pacientes intoxicados por esses compostos (Erro! Fonte de referência não encontrada. **2B**). Ao final da avaliação, o grau de intoxicação é definido como leve (pontuação 0-3), moderado (pontuação 4-7) ou grave (pontuação 8-11). A sua aplicação é recomendada no momento da avaliação inicial do paciente, pois os escores obtidos na admissão são preditores da sua evolução clínica^{23,31,32}.

Recomendação

Na admissão de pacientes com suspeita de exposição a organofosforados, utilize a Escala de Peradeniya (EP) para categorizar a gravidade da intoxicação.

Recomendação forte a favor da intervenção (Anexo II.6).

Evidências

A Escala de Peradeniya (EP) foi aplicada em 50 pacientes intoxicados por organofosforados, admitidos em uma unidade de saúde, sendo 66% desses do sexo masculino; a maioria com idade inferior a 39 anos. Os desfechos avaliados pelo estudo foram morbidade e mortalidade. Na admissão, os pacientes foram classificados de acordo com a EP como apresentando uma intoxicação leve (50%), moderada (44%) e grave (6%). Nos pacientes graves foi observada uma incidência significativamente maior de insuficiência respiratória (100%), um maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva e maior percentual de óbito do que nos demais grupos. Esses mesmos desfechos foram gradualmente menores nos demais grupos³¹.

Nível de evidência: Baixa (tempo de permanência na UTI); Alta (mortalidade) e Muito Baixa (IR) - Anexo II.5

Há estudos que apontam o percentual de gordura corpórea, indicado pelo Índice de Massa Corporal (IMC), como um fator que aumenta a susceptibilidade de complicações diversas observadas em vítimas de intoxicações por organofosforados³³.



Apesar de os mecanismos cardiotoxicos dos inibidores de colinesterase não estarem totalmente esclarecidos, presume-se que as alterações cardíacas decorrentes da intoxicação aguda por esses compostos sejam consequência de distúrbios eletrolíticos que interferem nas atividades simpáticas e parassimpáticas no músculo cardíaco³⁴. A detecção precoce dessas alterações é útil para o manejo adequado de outras complicações. Assim, uma abordagem inicial na qual se faz possível o monitoramento cardíaco do paciente contribui para um melhor prognóstico para as vítimas das intoxicações agudas por inibidores da colinesterase³².

Recomendação

Para uma estimativa de prognóstico de pacientes adultos intoxicados por organofosforados, admitidos na unidade de terapia intensiva, determine o escore APACHE II (anexo 2C).

Recomendação forte a favor da intervenção (Anexo II.6)

Numa análise multivariada de regressão logística, os níveis de bicarbonato sérico e o escore do paciente na escala de APACHE II foram fatores importantes para a determinação do prognóstico de pacientes vítimas de intoxicação por inibidores de colinesterase. A idade média dos pacientes incluídos foi de 56 anos (faixa, 16-88), sendo o grupo constituído por 57 (62%) homens e 35 (38%) mulheres. Na comparação entre as características clínicas do grupo sobrevivente (n = 81, 88%) e do não sobrevivente (n = 11, 12%), não foram observadas diferenças nos parâmetros relacionados com a função renal, enzimas pancreáticas ou nível sérico de acetilcolinesterase eritrocitária (AChE) e o escore de APACHE II. Os níveis de bicarbonato sérico foram menores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes ($12,45 \pm 2,84$ vs. $18,36 \pm 4,73$, $P < 0,01$). O escore de APACHE II foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes ($24,36 \pm 5,22$ vs. $12,07 \pm 6,67$, $P < 0,01$). O desenvolvimento de pneumonia durante a hospitalização foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (n = 9, 82% vs. n = 31, 38%, $P < 0,01$). Na análise de regressão logística múltipla, a concentração sérica de bicarbonato, o escore APACHE II e a pneumonia durante a hospitalização foram fatores prognósticos importantes em pacientes vítimas de intoxicação por inibidores da colinesterase (Sun et al, 2015).

Nível de evidência: Moderado - Anexo II.5

Ponto de boa prática

Os pacientes intoxicados graves atendidos em unidades que não contam com pessoal suficientemente treinado em suporte vital avançado ou quando não constam na unidade de saúde os antídotos preconizados para os casos de intoxicação por inibidores de colinesterase, devem ser transferidos rapidamente para o hospital mais próximo.

Para avaliação de gravidade nas unidades de terapia intensiva, as evidências apresentadas se restringem à escala mencionada. Não significa que as que são utilizadas rotineiramente nessas unidades não sejam válidas para acompanhamento de pacientes graves.

Avaliações laboratoriais

As particularidades intrínsecas do agente influenciam nos efeitos biológicos observados, considerando que diferentes organofosforados podem alterar a atividade enzimática da colinesterase eritrocitária (AChE) e da colinesterase plasmática (BChE) de diversas formas e



intensidade ³⁵. Há ainda os que inibem preferencialmente a BChE em detrimento da AChE, havendo também indícios que a inibição da AChE é mais sensível do que a da BChE, mesmo nos casos de exposições crônicas ^{2,36,37}.

Apesar da possibilidade de correlacionar o grau de inibição enzimática da BChE com a intensidade e duração da exposição a determinados compostos, ela não reflete alguns efeitos observados, por exemplo, no sistema nervoso. Razão essa pela qual, a determinação da AChE tem se mostrado útil para algumas avaliações prognósticas podendo até mesmo auxiliar no estabelecimento de possíveis implicações legais, como as que se relacionam a exposições ocupacionais, mesmo sabendo que outras condições ou comorbidades podem contribuir para alterações nas propriedades cinéticas da AChE ^{2,37-39}.

Ponto de Boa Prática

Devido a reversibilidade da ligação entre as colinesterases com carbamatos, observada também *in vitro*, a análise da amostra deve ser realizada logo após a coleta, para evitar um resultado falso negativo. Além disso, na impossibilidade de saber se o agrotóxico envolvido na intoxicação é organofosforado ou carbamato, a avaliação da AChE a cada 2h, durante as 12 - 24 h iniciais, permite confirmar a classe do agente envolvido ⁴⁰

É possível que alguns serviços de emergência não disponibilizem testes laboratoriais para a determinação da atividade enzimática da AChE. De fato, essa não é considerada essencial para o diagnóstico e atendimento inicial de vítimas de intoxicação por inibidores de colinesterase. A experiência clínica do profissional é fundamental para o reconhecimento das intoxicações por esses compostos.

Ponto de boa prática

Priorize a avaliação clínica do paciente para realizar o diagnóstico

A solicitação da atividade da colinesterase eritrocitária (AChE) e da colinesterase plasmática (BChE) é indicada para:

- Auxiliar no diagnóstico das intoxicações;
- Auxiliar na análise da evolução do paciente intoxicado;
- Realizar o monitoramento da exposição a inibidores da colinesterase em trabalhadores agrícolas ou aqueles que lidam rotineiramente com a venda/dispensação desses compostos, principalmente nos municípios que apresentam um maior risco de exposição a organofosforados e carbamatos.

Outros exames e testes laboratoriais que podem ser realizados em pacientes com suspeita de exposição ou intoxicação por inibidores da colinesterase

Os testes laboratoriais, apesar de não serem imprescindíveis para a elaboração do diagnóstico de intoxicações por inibidores de colinesterase, podem ser valiosos para o acompanhamento da evolução do paciente intoxicado por esses agentes.



Ponto de boa prática

Considere realizar os seguintes exames de acordo com a avaliação clínica e a experiência do profissional responsável pelo atendimento inicial de pacientes intoxicados por inibidores da colinesterase, ^{23,34,41-44}:

- Hemograma;
- Ionograma (eletrólitos);
- Gasometria (atentando para alterações de HCO₃);
- Glicemia;
- Marcadores de função hepática;
- Marcadores de função cardíaca*;
- Lipidograma
- Amilase sérica
- Fatores de coagulação;

Outros exames:

- Eletrocardiograma*;
- Raio X do tórax.

*Complicações cardíacas, quando ocorrem, são observadas nas primeiras horas após a exposição, devendo ser considerados alguns fatores predisponentes, tais como: hipoxemia, acidose e distúrbios eletrolíticos ³⁴.

Estudos também apontam para a alteração de algumas enzimas séricas, como é o caso da amilase sérica, e outros parâmetros bioquímicos como indicadores de nefrotoxicidade ⁴² e preditores da necessidade de transferência do paciente para uma unidade de terapia intensiva e de ventilação assistida ²³.

Tratamento inicial para o paciente intoxicado com inibidores da colinesterase

O tratamento das intoxicações agudas por inibidores da colinesterase é definido de acordo com a gravidade do quadro apresentado pelo paciente dando sempre prioridade ao suporte vital.

Nos casos de intoxicações mais leves, recomenda-se a descontaminação, a administração de atropina e evitar exposições adicionais. Para intoxicações graves, além da necessidade de descontaminação, estabilização do paciente e tratamento com antídotos, outras abordagens podem ser necessárias, conforme descrito neste Capítulo.

Além disso, para todos os casos, é fundamental que se faça o seguimento, considerando as perspectivas da atenção integral e da vigilância a saúde, principalmente nos casos de exposição ocupacional ou relacionada a uma circunstância de violência auto-praticada (tentativa de suicídio).

Abordagem inicial

Os fluxogramas de atendimento e de procedimentos utilizados na abordagem inicial para o atendimento nos casos de suspeita de intoxicação por agrotóxicos encontram-se apresentados nos anexos 2D e 2E.

Ponto de boa prática



Realize suporte vital, considerando as avaliações primária e secundária, o ABCD de reanimação, bem como estratégias de descontaminação, eliminação, controle das convulsões - que porventura ocorram - e o uso de antídotos, quando indicado ⁴⁵.

Ponto de boa prática

Dentro do suporte básico e concomitantemente ao tratamento específico, o monitoramento rigoroso do equilíbrio de fluidos e eletrólitos nos pacientes com intoxicação por inibidores da colinesterase é fundamental. Deve ser considerada a administração de fluidos intravenosos no intuito de estabelecer o equilíbrio hidroeletrólítico e a reposição das perdas por diaforese, psialorreia, broncorreia, polaciúria e diarreia, que costumam ser profusas nesses pacientes ^{24,46}.

Agentes vasoativos também podem ser utilizados, considerando a possibilidade de outros fatores também contribuírem para o desenvolvimento de um quadro hipotensivo ⁴⁷.

Desde o início do atendimento do paciente no serviço de emergência devem ser instalados dois acessos intravenosos: um para a reposição de líquidos e administração de medicamentos, e outro **exclusivamente** para a infusão de atropina ¹³.

Ponto de boa prática

Consulte o Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de sua região para esclarecimentos sobre o tratamento inicial e orientações acerca das especificidades no tratamento subsequente, considerando o agente tóxico relacionado.

Disque-intoxicação: [0800 722 6001](tel:08007226001)

Ponto de boa prática

Considere a possibilidade de intoxicação por diferentes produtos e associações de agrotóxicos formulados com diversos princípios ativos, ingredientes e solventes, os quais podem alterar o quadro clínico e comprometer a efetividade do tratamento de escolha.

Ponto de boa prática

A avaliação e o atendimento inicial do paciente intoxicado com inibidores de colinesterase pela equipe de saúde deve ser feita utilizando equipamentos de proteção individual (EPI), materiais biológicos e físicos (contaminados) devem ser descartados conforme normas de biosegurança.

Ponto de boa prática

Todos os pacientes com intoxicação moderada ou grave por organofosforados devem ser encaminhados para uma unidade de cuidados intensivos, no menor tempo possível, após realizados todos os procedimentos de reanimação e alcançada a sua estabilização ⁴⁸.

A gravidade dos quadros apresentados nas intoxicações agudas por organofosforados determina o prognóstico e a evolução dos casos.



Nas intoxicações leves, a recuperação geralmente é rápida, se o tratamento adequado é prontamente realizado numa unidade de saúde. No entanto, casos moderados ou graves podem apresentar complicações, as quais podem gerar sequelas neurológicas.

Ponto de boa prática ^{3,46}

Realize uma triagem rápida, seguida de uma anamnese detalhada para uma adequada avaliação do risco da gravidade da intoxicação.

Pacientes assintomáticos ou que apresentem sintomas leves, normalmente não requerem hospitalização.

Proceda com a descontaminação cutânea, quando for o caso, lavando toda a superfície corporal com água e sabão. Considere que toda a roupa do paciente deve ser trocada.

O paciente deve ser monitorado durante um período mínimo de 6 a 12 horas. Esse monitoramento deve incluir a avaliação dos seguintes parâmetros:

- estado de alerta;
- sinais neurológicos;
- sinais vitais;
- se possível, oximetria de pulso;
- se possível, medir a atividade da acetilcolinesterase ou butilcolinesterase.

Após a alta, assegurar que o paciente seja orientado para sinais de alerta e tenha acesso a serviço de saúde. Ele deve retornar ao serviço de saúde caso apresente algum sintoma.

A ausência de sinais e sintomas, após 12 h, reduz a probabilidade de sua ocorrência. Contudo, é preciso atentar para os casos de intoxicações com inibidores de colinesterase desconhecidos ou com compostos organofosforados altamente lipofílicos, como é o caso do fethion. Esses compostos podem produzir os primeiros sinais de debilidade muscular e insuficiência respiratória mesmo depois de 48 h da exposição.

Medidas de descontaminação em pacientes com intoxicação aguda por inibidores de colinesterase

Ponto de boa prática

Realize as medidas de descontaminação, no menor tempo possível – considerando o lapso temporal entre a exposição e o atendimento, tendo em conta a via de exposição e as substâncias envolvidas, a fase da toxicocinética do agente tóxico conforme o tempo de exposição, bem como os benefícios e efeitos adversos de cada técnica.

Descontaminação de Pele e Mucosas

Ponto de boa prática

A realização das manobras de descontaminação não deve interferir com a reanimação e estabilização do paciente, as quais são prioritárias.



A absorção dérmica de inibidores de colinesterase é determinada por diversos fatores. Alguns deles relacionados às propriedades físico-químicas do produto e ao solvente utilizado. Outros associados à temperatura do ambiente e às características intrínsecas da própria pele da vítima. Apesar de estudos mais antigos, realizados em voluntários, indicarem uma baixa absorção cutânea de inibidores de colinesterase, é preciso considerar que a lipossolubidade desses agentes aumenta a possibilidade de absorção por essa via ¹⁴ Apud Griffin 1999, Wester 1993, Krieger 2000.

Dessa forma, é razoável a adoção de práticas de descontaminação dérmica e ocular no atendimento inicial de vítimas de intoxicação por esses compostos.

Ponto de boa prática

Realize a descontaminação dérmica e ocular considerando a possível absorção dos inibidores de colinesterase por essas vias (vide anexo 2E)

Descontaminação gástrica

Ponto de boa prática

Deve ser proscrita a prática de oferta de leite, outras bebidas ou outros remédios caseiros imediatamente após a ingestão de inibidores de colinesterase.

Apesar da ingestão de remédios caseiros imediatamente após a ingestão de inibidores de colinesterase ser uma prática adotada em diversas partes do mundo, não foram encontrados estudos que estimulem a adoção dessa prática. É preciso, inclusive, considerar que alguns problemas podem ocorrer quando grandes volumes de líquido são administrados oralmente "para diluir o veneno" ou para induzir a êmese. Aumentar o volume de líquido no estômago pode aumentar a taxa de esvaziamento do intestino delgado e acelerar a absorção e favorecer a intoxicação antes que a pessoa chegue a um serviço de saúde ^{14,49}.

Indução do vômito

Recomendação

Não é recomendável a indução do vômito em paciente intoxicado com inibidores de colinesterase. Entretanto, também não é indicada a sua inibição, caso ele ocorra de forma espontânea em pacientes intoxicados.

(Verificar as considerações do Capítulo 1 das presentes diretrizes)

Carvão ativado

Recomendações

Não é recomendado o uso rotineiro de carvão ativado para intoxicação por agrotóxicos.

Recomendação condicional contra a intervenção – Anexo II.6

Evidências

Em um ensaio clínico, 1.310 pacientes, maiores de 14 anos, intoxicados com inibidores de colinesterase, foram randomizados em três grupos: um que recebeu dose única de carvão



ativado (440), um que recebeu múltiplas doses (429) e o último que não recebeu nenhuma dose (441). O histórico de êmese antes do atendimento, êmese forçada ou lavagem gástrica foi semelhante entre os grupos.

Foi observado que não houve redução significativa da mortalidade nos grupos que receberam dose única (OR 0,94, IC 95% 0,63-1,41) ou múltiplas doses (OR 0,78, 95% IC 95% 0,51-1,19) de carvão ativado quando comparados com o grupo que não recebeu a intervenção. Tampouco se observaram diferenças significativas quando feitas comparações desse desfecho nos grupos intervencionais.

Não foi evidenciada nenhuma redução significativa na necessidade de intubação, no desenvolvimento de convulsões, no tempo até a morte ou agravamento clínico com o uso de carvão ativado em doses múltiplas ou única. A duração média da ventilação (excluindo as mortes) foi semelhante no grupo que recebeu doses múltiplas e no grupo que não recebeu a intervenção. Contudo, essa foi mais longa nos pacientes tratados com dose única de carvão ativado.

Não houve diferenças significativas quando o carvão ativado foi administrado antes ou após duas horas da ingestão. Contudo, deve-se considerar que somente um número pequeno de pacientes chegaram ao local de atendimento antes de transcorridas duas horas da exposição. O IC estreito (IC 95% 0,61 a 2,38,) sugere pouco benefício da intervenção ⁵⁰.

Nível de Evidência: alto - Anexo II.5

Ponto de Boa Prática

Pode ser considerado o uso do carvão ativado somente em pessoas que ingeriram uma grande quantidade de agrotóxicos altamente tóxicos, que são adsorvidos¹ pelo carvão ativado e que forem atendidas nos primeiros 60 minutos após a exposição.

Apesar de haver indícios de que uma única dose de carvão ativado pode ser uma estratégia de descontaminação útil para os casos de intoxicação por organofosforados, não há evidências suficientes que indiquem uma redução da mortalidade nos casos de intoxicação aguda por esses agentes pelo uso dessa intervenção ^{51,52}.

Além disso, há estudos que indicam que a baixa efetividade da sua utilização em pacientes intoxicados pode estar relacionada à velocidade de absorção desses agentes ⁵³.

Entretanto, mesmo que sejam poucos os benefícios do uso de carvão ativado em vítimas de intoxicação com agrotóxicos, alguns guias recomendam o seu uso **em dose única, até 60 minutos após a exposição ao agente, quando há ingestão de quantidades potencialmente letais** ⁵¹.

Ponto de boa prática

Considere as complicações e riscos associados ao uso do carvão ativado. Nos casos em que os benefícios da sua administração superem os riscos, estando o paciente consciente, essa poderá ser realizada por via oral ou sonda enteral.

¹ Informações adicionais em relação à toxicidade e uso do carvão ativado são descritas nas bulas dos produtos.



Caso seja indicada a intubação orotraqueal em pacientes com alteração do estado de consciência, hemodinamicamente instáveis ou convulsionando, é necessária a proteção da via aérea antes da administração de carvão ativado.

As **complicações** associadas ao uso do carvão ativado, ou a técnica, são: pneumonia aspirativa⁵⁴⁻⁶³; empiema⁶⁴; pneumotórax⁶⁵; bronquiolite obliterante⁶⁶; insuficiência respiratória^{59,67,68}; cavernas pulmonares⁶⁸; mediastinite⁶⁹; doença pulmonar crônica⁷⁰; Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SARA⁷¹; linfangioleiomiomatose pulmonar⁷²; granuloma,⁷³ constipação⁵⁸ infecção respiratória⁷⁴, abrasão corneana^{56,75} êmese^{58,76-78} e alterações hidroeletrólíticas⁵⁶.

São **contraindicações** para o uso do carvão ativado: nível de capacitação ou treinamento inadequado do executor para a realização segura do procedimento, diminuição do peristaltismo, íleo paralítico, obstrução intestinal, comprometimento ou potencial comprometimento da via aérea, hemorragia ou perfuração gastrintestinal^{51,79}.

Lavagem gástrica

Recomendações

Não é recomendável o uso rotineiro de lavagem gástrica em pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase

Recomendação forte contra a intervenção (Anexo II.6)

Evidências

Foi encontrada uma revisão sistemática na qual foram avaliados 56 estudos de metodologias diversas. Desses, 23 eram ensaios clínicos controlados e randomizados, que avaliaram a eficácia e a segurança de utilização da lavagem gástrica para intoxicações com organofosforados diversos. Desses, por sua vez, foram selecionados 6 estudos nos quais todos os pacientes receberam como procedimento de base a lavagem gástrica na sua forma múltipla ou única. Nenhum dos estudos comparou a referida intervenção com a sua não realização. No geral, nenhum dos estudos indicou se houve ou não uma remoção significativa do agente tóxico no lavado gástrico. Os benefícios do procedimento foram incertos, com a perspectiva de que talvez lavagens múltiplas contribuíssem para a redução da mortalidade e para o desenvolvimento de insuficiência respiratória. Assim, apesar do uso generalizado de lavagens gástricas múltiplas para o tratamento de intoxicação por organofosforados em alguns países, não há, atualmente, nenhuma evidência de alta qualidade para apoiar sua eficácia clínica⁸⁰.

Nível de evidência: muito baixa - Anexo II.5

Ponto de Boa Prática

Pode ser considerado o uso da lavagem gástrica somente nos casos de ingestão de dose potencialmente letal de agrotóxicos em que a exposição tenha ocorrido 60 minutos (até 1 hora) antes do atendimento, desde que eles não tenham sido diluídos em solventes orgânicos e corrosivos². Caso opte pela sua realização, proteja a via aérea do paciente.

²Entre em contato com o CIATOX da sua região para a obtenção de mais informações.



O procedimento deve ser realizado, em pacientes conscientes e que consentem a sua realização.

Não foram encontrados ensaios clínicos que comparassem a efetividade da lavagem gástrica versus ausência da intervenção. Também não há evidência suficiente para recomendar ou desencorajar o uso rotineiro de múltiplas lavagens gástricas como tratamento para pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase, considerando o desfecho mortalidade. Mas alguns estudos mostram benefícios da intervenção para outros desfechos como o desenvolvimento de insuficiência respiratória tardia e síndrome intermediária ⁸¹.

Além disso, é incerto o período de tempo no qual os agrotóxicos permanecem no estômago após a sua ingestão. Apesar da taxa de absorção dos inibidores de colinesterase ser desconhecida, há indícios de que ela ocorra de forma rápida ⁸¹.

Alguns estudos são unânimes ao recomendar a realização da lavagem gástrica somente para os casos em que o atendimento médico ocorreu dentro da primeira à segunda hora depois da ingestão do agrotóxico ^{12,50,82}. Por outro lado, outros sugerem que nos casos de intoxicação decorrentes da ingestão de uma grande quantidade de agente, há benefícios se a intervenção é realizada dentro das duas primeiras horas após a exposição ^{3,14}.

Ponto de Boa Prática

Caso considere a realização da lavagem gástrica, avalie as contraindicações, os potenciais benefícios e riscos da técnica e priorize o suporte vital e tratamento específico.

Em pacientes com deterioração do estado de alerta ou que apresentam risco de depressão do Sistema Nervoso Central ou ausência de reflexo de vômito, proteger a via área com intubação orotraqueal ou nasotraqueal antes do procedimento.

Medidas de eliminação em pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos

Catárticos

Recomendação
Não se recomenda o uso de catárticos como medida de eliminação para o tratamento do paciente intoxicado por inibidores de colinesterase Recomendação forte contra a intervenção - Anexo II.6
Evidências
Não foram encontrados ensaios clínicos comparativos sobre a utilização de catárticos <i>versus</i> placebo para o tratamento de pacientes vítimas de intoxicação aguda por inibidores da colinesterase. Visto que esses compostos por si só causam diarreia, o que pode levar a um desequilíbrio eletrolítico, tal condição pode ser exarcebada pela administração de catárticos , sugerindo que o risco de dano pode superar seus potenciais benefícios ¹⁴ Nível de evidência: muito baixa - Anexo II.5



Eliminação extracorpórea

Ponto de boa prática

Utilize técnicas de eliminação extracorpórea, se disponíveis, considerando as propriedades toxicocinéticas e toxicodinâmicas próprias da substância envolvida, assim como a gravidade clínica do paciente, além das seguintes condições ⁸³:

- Ingestão e provável absorção de uma dose potencialmente letal;
- Concentrações plasmáticas muito altas (se tal análise for possível), conforme avaliado pela experiência prévia de risco de morte e sequelas clínicas graves;
- Deterioração clínica progressiva, apesar da terapia de suporte intensivo e manejo clínico adequado;
- Intoxicação grave com sinais vitais anormais, incluindo depressão da função do SNC, resultando em hipoventilação ou apneia, grave hipotermia e hipotensão;
- Intoxicação com uma substância extraível que pode ser removida a uma taxa superior à eliminação endógena pelo fígado ou rim;
- Presença na formulação de agentes com efeito metabólico ou tardio, tais como metanol e etilenoglicol;
- Coma prolongado (graus III e IV) e ventilação assistida prolongada, por mais de 48h;
- Insuficiência renal aguda causada por um agente (potencialmente) nefrotóxico;
- Comprometimento do metabolismo e excreção da substância tóxica na presença de insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

A utilização das técnicas de eliminação extracorpórea deve ser feita em combinação com as demais práticas indicadas para o tratamento de pacientes intoxicados por agrotóxicos, tais como suporte vital, métodos de descontaminação, outros métodos de eliminação e antídotos.

A eficácia das medidas de eliminação extracorpóreas depende do volume de distribuição de cada agrotóxico. Além disso, no caso específico dos organofosforados, ela provavelmente está relacionada à solubilidade lipídica do composto. Assim, essas intervenções podem ser úteis para a depuração de organofosforados não-lipossolúveis, como é o caso do dimetoato e do metamidofós. Contudo, são pouco efetivas para os casos de intoxicação com organofosforados muito lipossolúveis, como o fention ¹⁴.

Recomendação

Considere a utilização de técnicas de eliminação extracorpórea para os casos de ingestão de organofosforados lipossolúveis e sempre que a dose ingerida de agente for muito alta ou considerada letal.

Recomendação condicional a favor da intervenção (Anexo II.6)

Evidências

Foram encontrados quatro estudos que avaliaram a utilização de técnicas de eliminação extracorpórea para o tratamento de pacientes com intoxicação aguda por organofosforados ⁸⁴⁻⁸⁷. Um deles comparou pacientes tratados com hemoperfusão (grupo experimental) com um grupo controle ($p < 0,05$). As taxas de hospitalização foram maiores no grupo experimental



($p < 0,01$). Além disso, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na taxa de mortalidade entre o grupo controle ⁸⁴.

Em outro estudo realizado com 260 pacientes com intoxicação aguda grave por organofosforados, o grupo que recebeu a hemoperfusão teve uma redução significativa ($p < 0,05$) na incidência de síndrome intermediária (5/130 vs. 14/130), na mortalidade (12/130 vs. 25/130) e no tempo de recuperação de 50% da AChE ($5,0 \pm 3,2$ vs. $5,8 \pm 2,4$ dias) em relação ao grupo controle ⁸⁵.

Para a comparação entre técnicas de eliminação combinadas (hemoperfusão mais hemofiltração contínua e hemoperfusão mais hemodiálise sustentada de baixa eficiência), 56 pacientes também gravemente intoxicados por organofosforados foram distribuídos em dois grupos de tratamento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de internação hospitalar ou em relação aos indicadores bioquímicos e parâmetros hemodinâmicos; na taxa de sobrevivência ou na taxa de mortalidade ($p > 0,05$) entre os grupos ⁸⁶.

Por fim, em um estudo clínico aberto não randomizado, onde 68 pacientes com intoxicação grave por organofosforados foram avaliados, as taxas de mortalidade (1/34) e de rebote (1/34) foram significativamente ($p < 0,05$) menores no grupo que recebeu hemoperfusão e hemodiálise do que no grupo controle (6/34 e 4/34, respectivamente). Os tempos de atropinização, de recuperação da atividade de colinesterase, de recuperação de consciência, de extubação e de hospitalização foram todos menores no grupo tratamento, assim como o uso total de atropina ($p < 0,05$). No entanto, a falta de randomização e o efetivo reduzido de pacientes torna a potência do estudo insuficiente ⁸⁷.

Nível de Evidência: muito baixa (somente hemoperfusão) e muito baixa (técnicas combinadas) - Anexo II.5

A relação risco-benefício do aumento da eliminação em casos de intoxicação parece menor quando o agente tóxico está associado com morbidade significativa, quando se carece de terapias alternativas, e quando o tóxico é passível de eliminação por meio de técnicas corpóreas ou extracorpóreas (ex.: essas técnicas contribuem para uma grande proporção de eliminação total do corpo)⁸⁸.

Ponto de boa prática

Entre imediatamente em contato com o Centro de Informação e Assistência Toxicológica para discutir as medidas de eliminação para cada intoxicação em particular, caso opte pela sua utilização como parte do tratamento de pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase.

Terapia com troca de plasma ou transfusão de hemácias

Visto que alguns organofosforados inativam a AChE por meio de ligação irreversível, a administração de AChE recombinante ou plasma fresco congelado, o qual é rico em butirilcolinesterase, pode auxiliar na neutralização do agente tóxico livre ⁸⁹. A transfusão de hemácias também tem sido proposta como terapia alternativa para a reposição da enzima na sua forma ativa. Inclusive, há indícios de que essa intervenção melhora alguns desfechos, como é o caso do tempo de internação hospitalar ⁹⁰.



Os efeitos e mecanismos de ação dessas terapias para o tratamento de intoxicações por inibidores de colinesterase, no entanto, ainda não são totalmente compreendidos. Além disso, a qualidade das evidências apresentadas não é suficientemente robusta para subsidiar a recomendação de seu uso rotineiro para o tratamento de pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase⁹⁰. O mesmo para o uso de PFC⁸⁹.

Tratamento farmacológico

Intervenções consideradas:

- Antidototerapia com atropina
- Antidototerapia com oximas
- Terapia com benzodiazepínicos
- Terapia com sulfato de magnésio
- Outros agentes

Antidototerapias

O tratamento imediato de intoxicações com inibidores de colinesterase, posterior ao suporte vital, baseia-se na avaliação do risco e nas observações realizadas durante o monitoramento clínico contínuo. O uso de antídotos pressupõe o conhecimento da dose ingerida, do tempo transcorrido desde a ingestão, as características clínicas, os fatores intrínsecos do paciente e a disponibilidade de recursos médicos.

Antidototerapia com atropina

A atropina é um antagonista competitivo do receptor **muscarínico** da acetilcolina, com boa penetração no sistema nervoso central. Ela é efetiva na reversão da bradicardia, da hipotensão da broncorreia e dos broncoespasmos secundários à intoxicação por inibidores de colinesterase. O processo de reversão das manifestações muscarínicas da intoxicação por inibidores de colinesterase com o uso de atropina é denominado "atropinização"⁹¹.

Ponto de boa prática

Administre atropina rapidamente após o diagnóstico clínico da síndrome colinérgica relacionada à intoxicação por organofosforados ou carbamatos, para reverter os efeitos muscarínicos da intoxicação¹³.

Não foram encontrados ensaios clínicos que avaliem o uso de atropina versus a sua não utilização. Contudo, diversos autores e consensos sustentam sua efetividade na reversão dos efeitos muscarínicos observados inicialmente nas intoxicações por inibidores de colinesterase^{3,13,14,92}.

A dose de atropina é variável entre indivíduos, sendo também determinada de acordo com o agente tóxico e a realização concomitante de outras intervenções^{52,93}. Dessa forma, são utilizados diferentes regimes de atropina para o tratamento da intoxicação por inibidores de colinesterase. As duas formas mais frequentes de administração são em bolus e incremental⁹³.



Recomendações
Realizar a administração de atropina em doses incrementais até que se alcance a atropinização. Recomendação forte a favor da intervenção (Anexo II.6)
Evidências
Um ensaio clínico randomizado comparou o uso de atropina em bolus com a sua administração incremental em pacientes intoxicados por organofosforados ⁹⁴ . O primeiro grupo (n= 81) recebeu bolus de 2-5 mg de atropina IV a cada 10-15 min, até atingir a atropinização; depois, a atropinização foi mantida reduzindo-se a dose ou aumentando a duração entre as doses de atropina. O segundo grupo (n= 75) recebeu uma dose inicial de 1,8-3,0 mg de atropina IV, dobrando a dose inicial a cada 5 min até atropinização; sendo em seguida administrado, a cada hora, de 10-20% da dose requerida para atropinização. Os pacientes de ambos os grupos que, apresentavam menos de 36 h da intoxicação, receberam também pralidoxima. Os pacientes do segundo grupo, apresentaram menor mortalidade (6/75 vs. 18/80; p<0,05), menor duração de tempo média para a atropinização (23,90 vs. 151,74 min; p<0,001) e menor toxicidade por atropina (12,0 vs. 28,4 %; p<0,05), em comparação com o primeiro grupo. A incidência de síndrome intermediária (4% vs. 13,6%, p<0,05) e a necessidade de suporte respiratório (8% vs. 24,7%, p<0,05) também foram menores nesse grupo. Nível de Evidência: Moderada - Anexo II.5

Um ensaio clínico, randomizado, com 60 pacientes diagnosticados com intoxicação aguda grave por organofosforados mostrou que a infusão contínua de atropina combinada com cloreto de pralidoxima é mais eficaz do que a administração em bolus repetidos de atropina. Foram utilizados como desfechos o tempo (min) e a dose (mg) para a atropinização, o tempo para recuperação da atividade enzimática, a gravidade da evolução pela escala de APACHE II e a mortalidade ⁹⁵.

Não foram encontrados estudos que comparassem essa intervenção com a infusão incremental. Além disso, há necessidade de mais estudos clínicos para determinar o regime de dosagem adequada de atropina para o alcance de uma atropinização mais rápida e segura, considerando os desfechos clínicos críticos nesses pacientes e os diferentes tipos de inibidores de colinesterase.

DOSE INCREMENTAL DE ATROPINA: ^{13,93,96}

- Dar uma dose de ataque, em bolus, de 0,6 a 3 mg, rapidamente, via IV;
- Dobrar a dose a cada 5 min, até o paciente estar atropinizado (frequência cardíaca acima de 80 bpm; pressão arterial sistólica acima de 80 mmHg; ausculta pulmonar limpa)
- Após alcançar a atropinização, administrar por meio de infusão contínua de 10-20% da dose total de atropina requerida para atropinização a cada hora em solução salina 0,9%;



- **Monitorar o paciente cuidadosamente para toxicidade colinérgica recorrente ou começo da toxicidade por atropina, a qual se manifesta por meio de taquicardia, ausência de sons intestinais, hipertermia, delírio e retenção urinária;**
- Se os sintomas colinérgicos reaparecerem a qualquer momento, recomeçar as doses em bolus até o paciente estar atropinizado novamente e aumentar a taxa de infusão em 20% por hora.

Ver fluxograma anexo 2F

A dose de atropina em crianças é 0,01-0,06mg/Kg/dose. Repetir a cada 5-15 minutos até atropinização. Em crianças, a atropinização tem desfechos semelhantes aos observados em adultos ³

Não foram encontradas evidências sobre uso de atropina em doses incrementais em crianças intoxicadas com inibidores de colinesterase.

A ausculta deve ser usada para confirmar a ausência de sibilância e crepitações. Alguns autores consideram também como sinal de atropinização as axilas secas, já que a transpiração é um dos primeiros sintomas revertidos pela administração da atropina ^{3,15,46}.

Por outro lado, a reversão da constrição pupilar pode ser um efeito tardio ^{61,96} e estar associada à exposição ocular direta, especialmente quando for unilateral. Dessa forma, ela não deve ser usada para determinar a continuidade ou não da administração da atropina.

Ponto de boa prática

Monitorize os Sinais de toxicidade por atropina ¹³:

- Taquicardia grave;
- Ausência de ruídos peristálticos;
- Hipertermia;
- Delírio ou confusão mental;
- Retenção urinária.

A presença de três dos sinais acima descritos indica a necessidade de pausar a infusão de atropina, devendo ser o paciente monitorado a cada 30 minutos.

Havendo remissão dos sinais de toxicidade por atropina, deve-se reiniciar a sua administração 80% da última dose de infusão e continuar o monitoramento.

A taquicardia isolada não indica a necessidade de suspender a atropina. Essa pode estar associada ao uso de outros medicamentos e a possíveis quadros de pneumonia, hipovolemia e hipóxia ¹³.

Durante a reanimação de pacientes vítimas de intoxicação aguda por inibidores de colinesterase, o excesso de atropina e sua toxicidade são considerados como eventos de menor importância. Contudo, após a reanimação inicial é importante que os pacientes não permaneçam em condição antimuscarínica, devido ao risco de agitação aumentada e colapso cardiovascular⁹⁶.



Ponto de boa prática

A partir da dose inicial e ao longo da administração de atropina, utilize um formulário específico para registrar (Modelo de formulário – Anexo 2G), a cada cinco minutos, os seguintes parâmetros clínicos ¹³:

- Ausculta pulmonar (crepitações ou sibilâncias);
- Pressão arterial;
- Frequência cardíaca;
- Tamanho da pupila;
- Secura axilar;
- Ruídos peristálticos abdominais;
- Temperatura;
- Dose de atropina em infusão;
- Dose de atropina em bolus.

Ponto de boa prática

A administração de oxigênio não é uma condição prévia para utilizar atropina. Um ensaio clínico não achou evidência que possa apoiar que o oxigênio deva ser administrado antes da atropina ⁹⁷.

Oximas

O uso de **oximas** como antídoto complementar para o tratamento de intoxicação aguda com organofosforados tem sido convencionalmente parte de alguns protocolos já estabelecidos por algumas unidades de saúde. Devido ao seu papel na reativação da acetilcolinesterase, a variabilidade nas respostas clínicas obtidas após sua utilização e a ausência de um regime de dosagem definido faz com que as oximas levantem controvérsias em relação à sua eficácia ^{12,98}.

Apesar de existirem diferentes tipos de oximas (pralidoxima, obidoxima e tribedoxima), a mais utilizada é a pralidoxima. No Brasil, a última atualização do elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais apresenta o mesilato de pralidoxima como a forma disponibilizada pelas unidades do Sistema Único de Saúde ⁹⁹.

Recomendação

Não se recomenda o uso de oximas na intoxicação por inibidores de colinesterase.

Recomendação condicional contra a intervenção (Anexo II.6)

Evidências

A avaliação de cinco ensaios clínicos randomizados sobre uso de pralidoxima em intoxicações por organofosforados não mostrou benefícios da intervenção na redução da mortalidade, necessidade de ventilação mecânica ou síndrome intermediária. Esses estudos foram realizados com diferentes doses de pralidoxima e diferentes tipos de organofosforados ¹⁰⁰⁻¹⁰³.
Nível de evidência: muito baixa - Anexo II.5



Foram conduzidos ensaios clínicos com oximas avaliando outros desfechos, como reativação da butirilcolinesterase. Contudo, essa classe de compostos não se mostrou clinicamente relevante para os casos de intoxicações agudas por inibidores de colinesterase ¹⁰⁴.

A condução de Estudos Clínicos Randomizados adicionais auxiliaria na determinação de possíveis estratégias e regimes que comprovem o benefício do uso das oximas em alguns casos. Contudo, atualmente, há controvérsias em relação a esses compostos, havendo indícios de que além de não serem úteis, as oximas podem ser prejudiciais quando utilizadas em pacientes vítimas de auto-envenenamento severo, particularmente os com manifestações tardias, como é o caso das intoxicações com dimetil-OP ⁹⁸. Ressalta-se que as oximas também são contraindicadas para os casos de intoxicação por carbamatos.

Outras intervenções farmacológicas

Terapia com benzodiazepínicos

As convulsões são consideradas complicações tidas como relativamente incomuns em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase ^{14,96}.

Ponto de boa prática

Não existem estudos com evidência de qualidade para recomendar o uso rotineiro de benzodiazepínicos em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase. Contudo, os benzodiazepínicos têm sido utilizados para o controle de convulsões ou de fasciculações musculares pronunciadas, observadas nas intoxicações por organofosforados. ¹⁰⁵. Para intoxicações por carbamatos o tratamento é similar³

A administração endovenosa de benzodiazepínicos, caso necessário, deve considerar protocolo adotado pela unidade de saúde

Terapia com sulfato de magnésio

O sulfato de magnésio é um inibidor da liberação de acetilcolina no SNC e nas sinapses periféricas simpáticas e parassimpáticas ^{14,96}. Dois estudos clínicos muito pequenos sugeriram uma melhora na função neuromuscular¹⁰⁶ e redução da mortalidade¹⁰⁷ em pacientes com intoxicação aguda por organofosforados, que receberam sulfato de magnésio. No entanto, como os estudos não foram randomizados, tiveram pequeno tamanho amostral e apresentaram falhas na descrição da metodologia eles não são suficientes para subsidiar a recomendação do uso do referido produto para os casos de intoxicação por inibidores de colinesterase.

Outros agentes

Até o presente momento, não foi possível identificar estudos que forneçam evidências suficientes que justifiquem o uso das seguintes intervenções no tratamento para a intoxicação aguda por inibidores de colinesterase ^{14,96}.

- Brometo de ipratrópio
- Infusão de lipídeos



- Terapia com receptores adrenérgicos
- Terapia com substituição de butirilcolinesterase
- Terapia com antagonistas do receptor de N-metil-D-aspartato
- Terapia com hidrolases
- Terapia com bicarbonato de sódio

Ponto de boa prática

Na intoxicação por organofosforados e carbamatos, estão contraindicados: morfina, succinilcolina, suxametônio e demais relaxantes musculares despolarizantes, teofilina, fenotiazinas e reserpina ^{24,45,46}.

Os inseticidas organofosforados são comumente formulados com solventes e surfactantes para melhorar a sua efetividade e uso agrícola em diversas culturas. No entanto, o efeito desses solventes nas intoxicações por inibidores de colinesterase ainda não foi esclarecido.

O tipo e a quantidade de solvente nas formulações variam de acordo com o fabricante e o ingrediente ativo. Sendo assim, deve-se considerar que as vítimas de intoxicações por inibidores de colinesterase também são expostas a essas combinações de substâncias, cuja toxicidade pode influenciar nos desfechos observados e comprometer a efetividade de alguns antídotos durante o atendimento. Há, portanto, a necessidade de uma maior compreensão em relação aos efeitos tóxicos dessas misturas para que se possa propor mudanças na formulação de alguns produtos ⁹⁶.

Acompanhamento de pacientes vítimas de intoxicação aguda por inibidores da colinesterase

Pacientes com histórico de exposição a inibidores de colinesterase devem ser acompanhados, considerando o risco de desenvolvimento de diversas neuropatias associadas a esse tipo de intoxicação.

Neuropatia tardia induzida por organofosforados

Ponto de Boa Prática

Pacientes que desenvolvem neuropatia tardia induzida por organofosforados devem receber tratamento de suporte baseado em analgésicos e fisioterapia ¹².

A presença de ataxia espástica é um indicador de sequelas permanentes derivada da neuropatia por organofosforados. O grau de comprometimento piramidal irá determinar o grau de recuperação funcional⁶

De acordo com a gravidade do quadro, pode ser necessário tratamento prolongado e apoio psicológico para lidar com as sequelas derivadas do quadro.

Atualmente, não há evidências suficientes que permitam o estabelecimento de um tratamento específico para a neuropatia tardia induzida por organofosforados. Há trabalhos que sugerem o uso de tiamina, de capsaicina, bem como de outras drogas psicoativas, como é o caso da amitriptilina e carbamazepina, para o tratamento da hiperestesia observada na referida condição. Contudo, até o momento, não há dados que apoiem a eficácia de tal conduta¹⁰⁸.



Além da inibição da esterase susceptível à neuropatia (NTE), mencionados na introdução do presente capítulo, estudos experimentais propõem outros mecanismos relacionados ao desequilíbrio homeostático de cálcio. A fosforilação exarcebada e o acúmulo de proteínas estruturais no citosol de células sinápticas, fenômeno comumente observado em quadros neurodegenerativos, seria uma consequência do estímulo de “quinases cálcio-calmodulina dependentes” ocasionados pela presença do organofosforado. Sendo assim, o uso de bloqueadores de canal de cálcio pode representar, uma alternativa para a prevenção das neuropatias induzidas por organofosforados. Contudo, ainda não há evidências que confirmem a sua efetividade ¹⁰⁹.

Ponto de Boa Prática

A reabilitação de trabalhadores intoxicados acometidos por polineuropatia periférica em decorrência da exposição a inibidores de colinesterase, deve prever a execução de estratégias e de ações simultâneas que considerem¹²

- A promoção da saúde;
- Diagnóstico precoce e seguimento ambulatorial;
- A prevenção da incapacidade
- O desenvolvimento, recuperação e manutenção funcional;
- A reintegração sócio-ocupacional
- Processo de reabilitação integral

Transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados

Como o diagnóstico desse transtorno é essencialmente clínico, o reconhecimento de que ele se relaciona à exposição a organofosforados é fundamental para que os pacientes recebam os benefícios de um acompanhamento oportuno ¹¹⁰.

Ponto de Boa Prática

O diagnóstico precoce do transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados é fundamental para o estabelecimento de um plano terapêutico adequado.

Critérios diagnósticos utilizados para o transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados¹¹¹

1. Exposição repetida a organofosforados
2. Pelo menos quatro dos seguintes:
 - mudança de personalidade e desestabilização de humor
 - deficiência de concentração e memória
 - tolerância ao exercício prejudicada
 - redução da tolerância ao álcool
 - maior sensibilidade aos organofosfatos.
3. Pelo menos três dos seguintes:
 - exacerbação da "gripe dos nadadores"
 - pensamento suicida impulsivo
 - distúrbio de linguagem
 - olfato intensificado
 - deterioração da caligrafia



Ponto de Boa Prática

Pacientes diagnosticados com transtornos neuropsiquiátricos crônicos induzidos por organofosforados necessitam do estabelecimento de um plano terapêutico que inclua interrupção da exposição, seguimento ambulatorial, a utilização de fármacos antidepressivos (quando necessário) e o acompanhamento no âmbito da Saúde Mental ¹⁷.

Acompanhamento de pacientes vítimas de tentativas de suicídio

Diversos estudos apontam que a depressão e as chances de ideação suicida são associadas aos efeitos da exposição prolongada a agrotóxicos. O histórico de exposições agudas a esses compostos tem sido relacionado a quadros de depressão e de ideação suicida e implica numa influência mais direta sobre a saúde, tal qual as exposições crônicas.

Ponto de Boa Prática

Se identificada a circunstância de intoxicação por tentativa de suicídio, deve-se encaminhar o paciente à Rede de Atenção Psicossocial (RAPS).

Para conhecer mais sobre a RAPS acesse o endereço eletrônico do Portal da Saúde:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/daet/saude-mental>

Ações de Vigilância em Saúde

Ponto de Boa Prática

Uma vez finalizada a atenção inicial e estabilizado o paciente, deve-se realizar a respectiva notificação do caso, utilizando o formato de notificação de intoxicações apropriado.

Notifique todos os casos suspeitos de intoxicação exógena no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Ela é obrigatória a todos os profissionais de saúde (anexo D e E), e é um fator determinante para medidas de vigilância.

Existe também a possibilidade da comunicação pelos cidadãos ou estabelecimentos educacionais por meio do Disque Notifica: 0800-644-6645 ou notifica@saude.gov.br.

(Verificar o Capítulo 1 das presentes diretrizes para maiores detalhes em relação á obrigatoriedade da notificação compulsória dos casos de suspeita de intoxicação exógena)

Ponto de Boa Prática

Em caso de ser uma intoxicação exógena por agrotóxicos relacionada ao trabalho, de acordo com a Lei 8.213/1991; Portaria GM/MS de Consolidação nº 2 de 2017, anexo XV (origem: PRT MS 1.823/2012); Portaria GM/MS de Consolidação nº 5 de 2017, art. 422 e Anexo LXXIX (origem: PRT MS 3.120/1998)¹¹²; Lei 6.015/1973; Portaria GM/MS de Consolidação nº 4 de 2017, anexo V (Origem: PRT MS/GM 204/2016) ¹¹³; o médico ou profissional de saúde deve:



- Emitir a Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT) para os trabalhadores que contribuem com o INSS e os segurados especiais (a exemplo de agricultores e pescadores);
- Referenciar o trabalhador, para a atenção básica, caso o primeiro atendimento seja realizado em serviços de média ou alta complexidade com o objetivo de dar continuidade ao cuidado;
- Acionar o Centros de Referência em Saúde do Trabalhador (Cerest) ou equipe de vigilância em saúde para realizar vigilância de ambiente e processo de trabalho referente ao caso, com o objetivo de intervir, minimizando ou eliminando a exposição de trabalhadores aos agrotóxicos;
- Notificar o caso na ficha de investigação de **Intoxicação Exógena do Sinan** e sempre preencher os campos: 32-Ocupação, 36-Atividade Econômica (CNAE), 34-Local de ocorrência da exposição como “ambiente de trabalho”, 56-A exposição/contaminação foi decorrente do trabalho/ ocupação? Como “Sim”;
- Em caso de **óbito**, incluindo suicídio, por intoxicação por agrotóxicos relacionada ao trabalho, preencher um dos campos de causa do óbito da Declaração de Óbito (DO) com o CID-10, Y96-Circunstâncias relativas às condições de trabalho. E ainda assinalar o campo acidente de trabalho como “sim” na parte de causas externas da DO.

(Verificar o anexo D, do Capítulo 1, o qual apresenta o fluxograma para o atendimento de trabalhadores com suspeita de intoxicação por agrotóxicos)



ANEXOS



Anexo 2A: Escala para avaliação da gravidade de intoxicações em crianças e adultos.

Órgão/Sistema	Nenhum	Leve	Moderada	Grave	Fatal
	0	1	2	3	4
	Nenhum sinal ou sintoma	Sinais ou Sintomas leves, autoresolutivos ou transitórios	Sinais ou sintomas pronunciados ou prolongados	Sinais e sintomas que ameaçam a vida do paciente	Morte
Gastrintestinal		Vômito, diarreia, dor Irritação, queimaduras de 1º grau Pequenas ulcerações na boca Endoscopia: eritema, edema	Vômito pronunciado ou prolongado, diarreia, dor Queimaduras de 1º grau de localização crítica ou Queimaduras de 2º e 3º graus em áreas retritas Disfagia Endoscopia: lesões transmucosa ulcerativa	Hemorragia maciça, perfuração Queimaduras de 2º e 3º graus mais disseminadas Disfagia severa Endoscopia: lesões transmuralis ulcerativas, lesões circunferenciais, perfurações.	
Respiratório		Irritação, tosse, falta de ar, dispnéia leve, broncoespasmo leve Radiografia de tórax: anormalidades menores ou sem sintomas.	Tosse prolongada, broncoespasmo, dispnéia, estridor, hipoxemia que requer oxigenoterapia Radiografia de tórax: anormal com sintomas moderados.	Insuficiência respiratória manifesta (devido a, por exemplo, broncoespasmo grave, obstrução de via aérea, edema glótico, SDRA, pneumonite, pneumonia, pneumotórax) Radiografia de tórax: anormal com sintomas severos	
Nervoso		Sonolência, vertigem, zumbido, ataxia, inquietação Sintomas extrapiramidais leves Sintomas colinérgicos / anticolinérgicos leves Parestesia Distúrbios visuais ou auditivos leves	Inconsciência com resposta à dor Apneia breve, bradipneia Confusão, agitação, alucinações, delírio Convulsões infrequentes, generalizadas ou locais Sintomas extrapiramidais pronunciados Sintomas colinérgicos / anticolinérgicos pronunciados Paralisia localizada que não afeta a vitalidade funcional Distúrbios visuais e auditivos	Coma profundo com resposta inadequada a dor ou não responder à dor Depressão respiratória com insuficiência, extrema agitação Convulsões frequentes e generalizadas, status epilepticus, opistótono Paralisia generalizada ou paralisia afetando funções vitais Cegueira, surdez	
Cardiovascular		Extrassístoles isoladas Hipoglicemia/ hipertensão leves e transitórias	Bradycardia sinusal (HR ~ 40-50 em adultos, 60-80 em bebês e crianças, 80-90 neonatos) Taquicardia sinusal (HR ~ 140-180 em adultos, 160-190 em bebês e crianças, 160-200 em neonatos) Extrassístoles frequentes, fibrilação atrial/ flutter, bloqueio AV I-II, prolongado QRS e QTc-time, anomalias de repolarização Isquemia miocárdica Hipo / hipertensão mais pronunciada	Bradycardia sinusal severa (HR ~ <40 em adultos, <60 em lactentes e crianças, <80 em neonatos) Taquicardia sinusal severa (HR ~ > 180 em adultos, > 190 em bebês e crianças, > 200 em neonatos) Disritmias ventriculares com risco de vida, Bloqueio AV III, assistolia Infarto do miocárdio Choque, crise hipertensiva	
Metabolismo		Pequenas alterações ácido-base (HCO ₃ ~ 15-20 ou 30-40 mmol / l; pH ~ 7,25-7,32 ou 7,50-7,59) Alterações eletrolíticas discretas (K ⁺ 3.0-3.4 ou 5.2-5.9 mmol / l) Hipoglicemia discreta (~ 50-70 mg / dl ou 2,8-3,9 mmol / l em adultos) Hipertermia de curta duração	Alterações ácido-base mais pronunciadas (HCO ₃ ~ 10-14 ou > 40 mmol / l; pH ~ 7,15-7,24 ou 7,60-7,69) Alterações eletrolíticas Eletrólito mais pronunciadas (K ⁺ 2.5-2.9 ou 6.0-6.9 mmol / l) Hipoglicemia mais pronunciada (~ 30-50 mg / dl ou 1,7-2,8 mmol / l em adultos) Hipertermia de longa duração	Graves perturbações ácido-base (HCO ₃ ~ <10 mmol / l; pH ~ <7,15 ou > 7,7) Distúrbios graves de eletrólitos e fluidos (K ⁺ <2,5 ou > 7,0 mmol / l) Hipoglicemia grave (~ <30 mg / dl ou 1,7 mmol / l em adultos) Hipo ou hipertermia perigosa	



<i>Fígado</i>		<i>Aumento discreto de enzimas séricas (ASAT, ALT ~ 2-5 x normal)</i>	<i>Aumento das enzimas séricas (ASAT, ALT ~ 5-50 x normal) mas nenhum diagnóstico bioquímico (por exemplo, amônia, fatores de coagulação) ou evidência clínica de disfunção</i>	<i>Aumento das enzimas séricas (~> 50 x normal) ou Bioquímica (por exemplo, amônia, fatores de coagulação) ou evidência clínica de insuficiência hepática</i>	
<i>Rins</i>		<i>Discreta hematúria e proteinúria</i>	<i>Proteinúria / hematúria maciça Insuficiência renal (por exemplo, oligúria, poliúria, creatinina sérica de ~ 1,3 mg /dL)</i>	<i>Insuficiência renal (por exemplo, anúria, creatinina sérica > 1,6mg / dL)</i>	
<i>Hematologia</i>		<i>Hemólise discreta Metemoglobinemia discreta (metHb ~ 10-30%)</i>	<i>Hemólise Metahemoglobinemia mais pronunciada (metHb ~ 30-50%) Distúrbios de coagulação sem sangramento Anemia, leucopenia, trombocitopenia</i>	<i>Hemólise maciça Metemoglobinemia grave (metHb > 50%) Distúrbios de coagulação com sangramento Anemia grave, leucopenia, trombocitopenia.</i>	
<i>Sistema Muscular</i>		<i>Dor leve, sensibilidade CPK ~ 250-1.500 iu / l</i>	<i>Dor, rigidez, cólicas e fasciculação Rabdomiólise, CPK ~ 1.500-10.000 iu / l</i>	<i>Dor intensa, extrema rigidez, cólicas e fasciculação extensa Rabdomiólise com complicações, CPK ~ > 10.000 iu / l Síndrome compartimental</i>	
<i>Pele</i>		<i>Irritação, queimaduras de 1º grau (vermelhidão) ou queimaduras de 2º grau <10% da área da superfície corporal</i>	<i>Queimaduras de 2º grau em 10-50% da superfície corporal (crianças: 10-30%) ou 3º grau em <2% da área da superfície corporal</i>	<i>Queimaduras de 2º grau em > 50% da superfície corporal (crianças: > 30%) ou queimaduras de 3º grau > 2% da área de superfície corporal</i>	
<i>Olhos</i>		<i>Irritação, eritema, lacrimejamento, edema palpebral discreto</i>	<i>Irritação intensa, abrasão corneana Úlceras corneanas menores (puntiformes)</i>	<i>Úlceras corneanas com perfuração Dano ocular permanente</i>	
<i>Efeitos locais de picadas/ferrões</i>		<i>Prurido, ardor discreto, dor leve</i>	<i>Edema envolvendo toda a extremidade, necrose local e dor moderada</i>	<i>Edema envolvendo toda a extremidade e partes significativas da área adjacente ao local da picada, necrose extensa Edema de vias aéreas Dor extrema</i>	

Fonte: Traduzido de POISONING SEVERITY SCORE (PSS) IPCS/EAPCCT.

<http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>



Anexo 2B: Escala de Paradeniya (Traduzido de Dubey, Yadav, & Kawre, 2016; Vernekar & Shivaraj, 2017).

Parâmetros	Critérios	Valor
Tamanho da pupila	≥2 mm	0
	<2 mm	1
	puntiforme	2
Frequência respiratória	<20/min	0
	≥20/min	1
	≥20/min com cianose	2
Frequência cardíaca	>60/min	0
	41-60/min	1
	<40/min	2
Fasciculação	ausente	0
	Presente- generalizado ou contínuo	1
	Presente- generalizado e contínuo	2
Nível de consciência	Consciente e racional	0
	Resposta prejudicada ao comando verbal	1
	Não há resposta ao comando verbal	2
Convulsões	Ausente	0
	Presente	1

0-3: intoxicação leve; 4-7: intoxicação moderada; 8-11: intoxicação grave

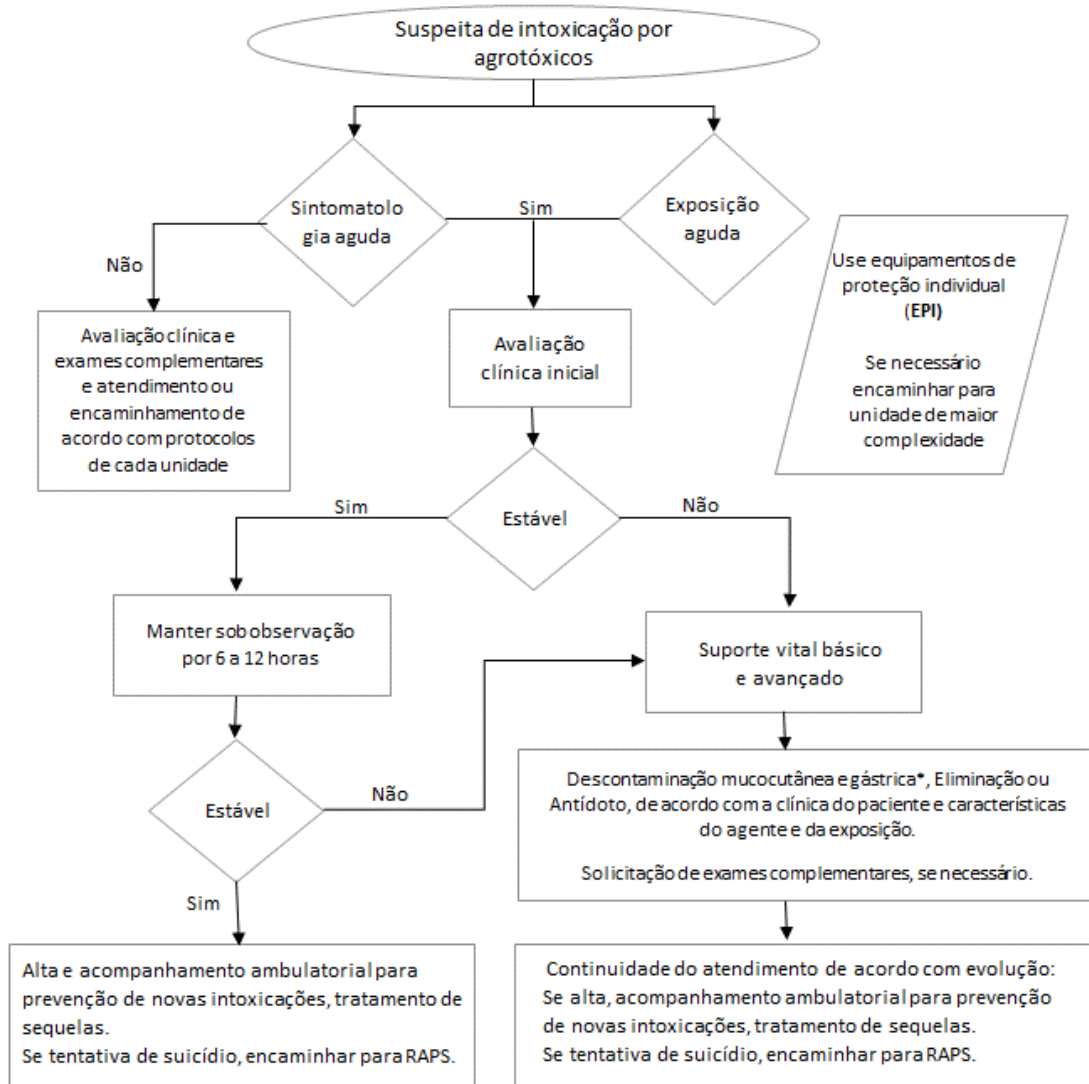


Anexo 2C: Escala de APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Pontuação APACHE II											
EFA	4	3	2	1	0	1	2	3	4		
T _{retal} (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	0	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30		
PAM	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50		
FC	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40		
FR	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9				
Oxigenação Se FiO ₂ ≥ 0,5 Se FiO ₂ ≤ 0,5	>499	350-499	200-349		<200						
					>70	61-70		56-60	<56		
pH arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15		
Na (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111		
K (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5		
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6				
Hematócrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20		
Leucócitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1		
Soma APS											
Total APS											
Glasgow											
Idade	Pontuação										
≤44	0	Doença Crônica		Pontos EFA (A)	Pontos Glasgow (B)	Pontos Idade (C)	Pontos Doença Prévia (D)				
45-54	2			Pós-operatório programado	2						
55-64	3					TOTAL DE PONTOS (A+B+C+D)					
65-74	5			Pós-operatório urgente	5	Doença Crônica: Cirrose Hepática, hipertensão portal ou episódio prévio de falência hepática Dispneia ou angina (repouso) ;DPOC grave com hipercapnia, policitemia ou hipertensão pulmonar; Insuficiência Renal Crônica; Imunodeficiência Crônica; tratamento imunossupressor					
≥ 75	6										



Anexo 2D: Fluxograma de Atendimento a Pacientes com suspeita de intoxicação por Inibidores de Colinesterase



Priorize o suporte vital básico e proteja via aérea em pacientes com alterações de consciência.
Ligue para o CIATox **0800 722 6001** para esclarecer as indicações dos métodos de descontaminação e eliminação para cada substância.

***Em pacientes atendidos em até 60 minutos após a exposição, avaliando se os benefícios teóricos superam os possíveis danos, garantindo a proteção da via aérea.**

1. Considere lavagem gástrica quando houver ingestão de grande quantidade de agrotóxicos altamente tóxicos que não sejam diluídos em solventes orgânicos e corrosivos.
2. Considere utilizar uma dose única de carvão ativado quando houver ingestão de grande quantidade de agrotóxicos altamente tóxicos que são adsorvidos pelo carvão ativado.

Notifique todos os casos, suspeitos ou confirmados, na ficha de intoxicação exógena do Sinan; Notifique na ficha de Violência, se suspeita de maltrato, tentativa de suicídio ou homicídio; Preencha a Comunicação de Acidente de Trabalho, se exposição ocupacional; Declaração de óbito quando aplicável.



Anexo 2E: Procedimentos realizados no atendimento inicial ao paciente com suspeita de intoxicação por inibidores de colinesterase

Antes da realização dos procedimentos ora descritos, considere:

- a) A obrigatoriedade do uso de Equipamentos de Proteção Individual pela equipe de saúde;
- b) O descarte adequado do material contaminado, considerando as rotinas estabelecidas na unidade e as normas de biossegurança vigentes.

Descontaminação Cutânea/Dérmica¹⁰

- Considerar cobrir ferimentos antes de iniciar a lavagem corporal;
- Remover as vestes ou equipamentos contaminados, com especial cuidado para não agravar a contaminação de áreas corpóreas, em especial a face. Cortar as vestes é mais seguro;
- Se o agente for pó ou sólido, retirar o excesso com pano seco ou compressa, antes de lavar;
- Realizar lavagem da área afetada ou corporal com água fria e sabão neutro, com especial atenção para cabelos, axilas, umbigo, região genital e subungueal. Não esfregar a pele com força.
- Evitar hipotermia

Descontaminação dos Olhos¹⁰

- Na exposição ocular, lavar com água ou solução salina morna, com fluxo contínuo, com as pálpebras abertas, a partir do canto do olho (próximo ao nariz) para a lateral da face, por no mínimo, 20 minutos.
- Pode ser usado colírio anestésico previamente para facilitar procedimento.
- Se um único olho for acometido, lateralizar a cabeça mantendo para baixo o olho acometido para realizar a lavagem, evitando contaminar o olho sadio.
- Se os dois olhos forem acometidos, lavá-los com fluxo contínuo de soro fisiológico ou água, do centro ou região entre os olhos para as laterais.
- Proteja o restante da face com compressas.

Uma forma improvisada que pode ser útil é a utilização de cateter para O₂, tipo óculos, colocando a dupla saída sobre a parte superior do nariz, próxima ao canto dos olhos, mantendo uma saída de cada lado do nariz e direcionada para cada olho. Conecte o cateter a um frasco de SF e mantenha fluxo contínuo.

Lavagem Gástrica¹¹⁴

Colocar o paciente, preferencialmente, em decúbito lateral esquerdo com a cabeça em nível inferior ao corpo.

Se possível, explicar ao paciente o procedimento. Pacientes comatosos devem ser intubados antes do procedimento.

Medir o comprimento da sonda (lóbulo da orelha, ponta do nariz, apêndice xifoide)

Colocar lidocaína gel na extremidade distal e na narina escolhida.

Deve-se confirmar a presença da sonda para assegurar o posicionamento. Habitualmente, insufla-se ar por meio de uma seringa ao mesmo tempo em que se ausculta a região epigástrica.



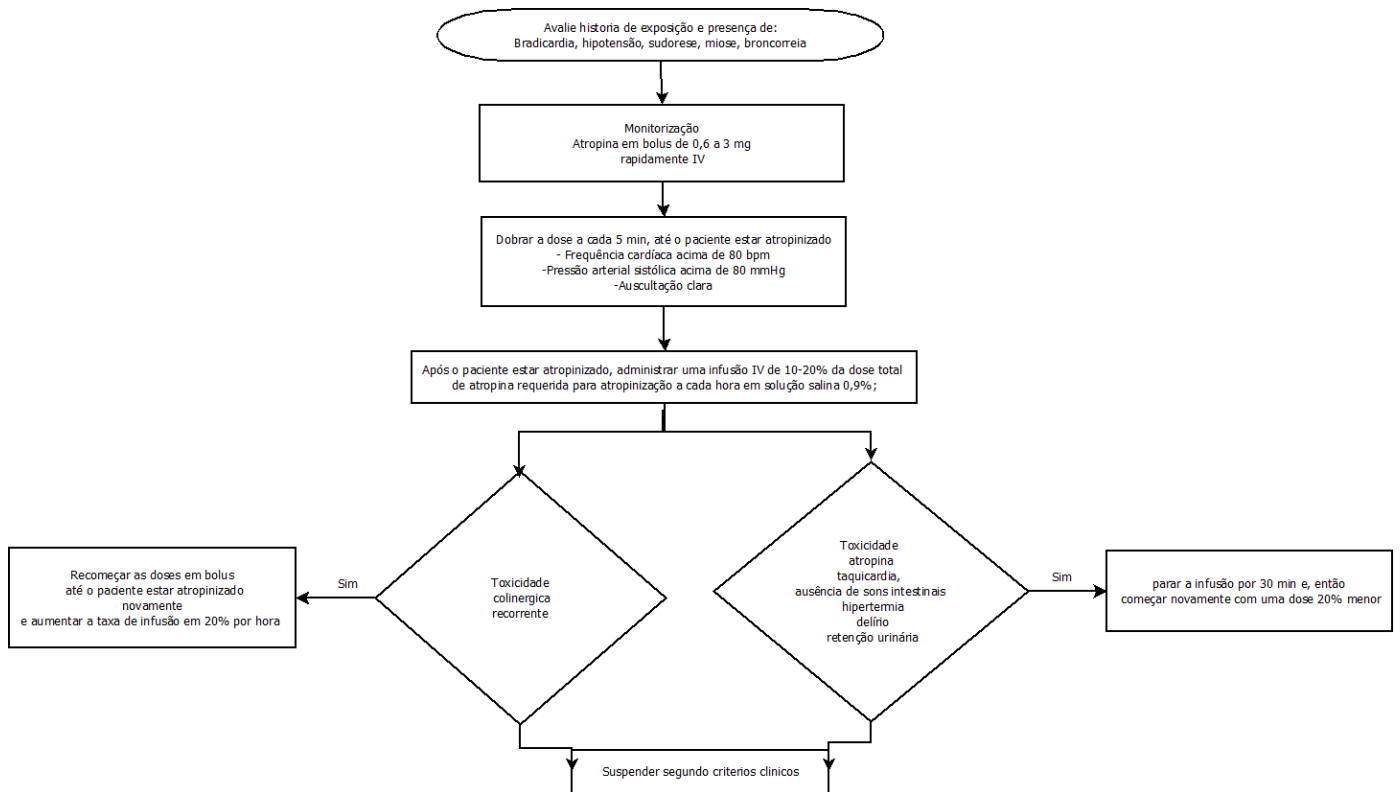
Em adultos, uma lavagem gástrica bem-sucedida necessita de uma média de 6 a 8 litros de líquido (soro fisiológico ou água). Administram-se pequenas quantidades (máximo 250 ml/vez), visto que volumes maiores podem “empurrar” o toxicante para o duodeno. Em crianças, utilizam-se 5-10 mL/kg até o máximo de 250 mL/ vez. Volume total usado em média para neonatos 500 mL; lactentes 2-3 L; escolares 4-5 L. Repete-se esse procedimento várias vezes (mínimo oito). O volume retornado sempre deve ser próximo ao volume ofertado e observar atentamente o conteúdo que retorna, na procura de restos do agente tóxico. Após cerca de 2.000 mL de líquido e esse retornando límpido, pode-se parar o procedimento

Carvão ativado¹⁰

- Separar a quantidade total a ser utilizada, sendo 1 g/Kg, no máximo 50 g;
- Diluir na proporção de 8 mL de soro fisiológico ou água potável para cada grama do carvão ativado.
- Introduzir a diluição pela SNG e anotar o horário;
- Manter o paciente em decúbito lateral esquerdo com o objetivo de retardar o esvaziamento gástrico; Após cerca de 30 minutos, esvaziar o estômago pela sonda nasogástrica;



Anexo 2F - Farmacoterapia com Atropina





Anexo 2G - Ficha de Evolução - Atropinização de Pacientes Intoxicados por Inibidores de Colinesterase

Nome do Paciente:	Data de Nascimento:
Nº do prontuário:	Data e horário da admissão:

Horário do Início da administração de atropina: _____

Dose inicial: _____

Hora	Dose bolus (mg) /infusão (mg/h)	Ausculta Pulmonar* (C/S/L)	FC* (bpm)	PAS* (mmHg)	T (°C)	Ruídos Peristálticos (A/R/N/Au)	Confusão mental (S/N)	Tamanho da pupila	Axilas secas (S/N)

C = crepitação; S = sibilância; L= limpa; A = ausentes; R = reduzidos; N = normais; Au = aumentados; S= Sim, N= Não
(*)Considerar como critérios de atropinização: FC > 80 bpm; PAS > 80 mm de Hg e Ausculta Pulmonar Limpa.



Referências Bibliográficas

1. Ministério do Meio Ambiente I. Relatórios de comercialização de agrotóxicos - Boletim 2016 [Internet]. Brasília; 2018. Available from: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>
2. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. 2015;33:133–51.
3. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Bmj*. 2007;334(7594):629–34.
4. Peter J, Sudarsan TI, Moran JL. Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(11):735–46.
5. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2015.
6. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):37–49.
7. Moretto A LM. Poisoning by organophosphorus insecticide and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurgery, Psychiatry* 1998; 64 463-468. 1998;64:463–8.
8. Roberts JR, Reigart JR. Recognition and Management of Nonrelaxing. United States Environmental Protection Agency. 2013.
9. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(2):249–81.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos de Suporte Avançado de Vida. 2ª. Urgência. P de I para o S 192-S de AM de, editor. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde; 2016.
11. Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap*. 2011;155(3):219–30.
12. Colômbia M de la PS. Guía de Atención Integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinestasa (Organofosforados y Carbamatos). 2008.
13. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R391-7.
14. Blain PG. Organophosphorus poisoning (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011 May;2011.
15. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* [Internet]. 2000;48(4):308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146591>
16. Jamal F, Haque QS, Singh S. Interrelation of Glycemic Status and Neuropsychiatric Disturbances in Farmers with Organophosphorus Pesticide Toxicity. *Open Biochem J* [Internet]. 2016;10(1):27–34. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOBIOCI-10-27>
17. Ghimire SR, Parajuli S. Chronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorder: A



- case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:275–7.
18. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: A prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med*. 2008;5(7):1143–53.
 19. Vasconcellos LFR, Leite AC, Nascimento OJM. Organophosphate-induced delayed neuropathy: Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(4):1003–7.
 20. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. Pesticides and depression in male applicators. *Environ Health Perspect*. 2014;122(9):984–91.
 21. World Health Organization. WHO human health risk assessment toolkit : chemical hazards. IPCS Harmon Proj Doc. 2010;xv, 87 p.
 22. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH. Mortality rate and pattern following carbamate methomyl poisoning. Comparison with organophosphate poisoning of comparable toxicity. *Clin Toxicol*. 2011;49:828–33.
 23. Dubey TN, Yadav S, Kawre KK. Correlation of Severity of Organophosphorus Poisoning as Assessed by Peradeniya Organophosphorus Poisoning Scale with Serum Amylase and CPK Level. *Int J Contemp Med Res*. 2016;3(9):2534–7.
 24. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: Aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev*. 2006;25(1):1–14.
 25. Palimar V. Intermediate Syndrome in. 2005;27(1):971–3.
 26. Palimar V. REVIEW OF INTERMEDIATE SYNDROME IN. 2006;34–5.
 27. Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clin Toxicol*. 2013;51(9):838–45.
 28. NK Sundaray KR. Organophosphorus Poisoning : Current management guidelines. *Med Updat*. 2010;5:420–5.
 29. Clinical MOH, Guidelines P. Management of Poisoning. 2011.
 30. Palaniappan V. Current Concepts in the Management of Organophosphorus Compound Poisoning. In: *Current Concepts in the Management of Organophosphorus*. 2013. p. 427–33.
 31. Vernekar P V, Shivaraj K. Peradeniya organophosphorus poisoning scale (POP) as a predictor of respiratory failure and mortality in organophosphorus poisoning. *Sch J Appl Med Sci [Internet]*. 2017;5(5B):852–6. Available from: https://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewitua3S_o_NAhXCKo8KHZVXC6MQFgheMAc&url=http://eprints.manipal.edu/3264/1/POTJ_YOGA_STUDY.pdf&usq=AfQjCNEKL1MIYpHrOdhr8gGHJQgoTRvK-w&sig2=FnuqPDZOyQMVAcKwAGoHA&bvm
 32. Laudari S. Cardiovascular Effects of OP Poisoning Cardiovascular Effects of Acute Organophosphate Poisoning. *Asia Pac J Med Toxicol [Internet]*. 2014;3(June):64–7. Available from: http://apjmt.mums.ac.ir/pdf_3045_da121c2958d222d201ff1c762c96db75.html
 33. Lee DH, Jung KY, Choi YH, Cheon YJ. Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2014;32(7):693–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.030>
 34. Saadeh AM, Farsakh NA, Al-Ali MK, Basma P. Cardiac manifestations of acute carbamate



- and organophosphate poisoning. *Heart*. 1997;77:461–4.
35. Prasad M, Gouda HS, Hallikeri VR. Case Report Plasma cholinesterase : double-edged parameter in the diagnosis of acute organophosphorus poisoning. *Med Sci Law*. 2010;50:159–60.
 36. Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, Mohamed F, Gawarammana I, Bowe SJ, et al. Acute human lethal toxicity of agricultural pesticides: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10):10–1.
 37. Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, Giordano ME, Schettino T. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *BioMed Res international*. 2013;2013(1):8.
 38. Kachaiyaphum P, Howteerakul N, Sujirarat D, Siri S, Suwannapong N. Serum cholinesterase levels of Thai chilli-farm workers exposed to chemical pesticides: Prevalence estimates and associated factors. *J Occup Health*. 2010;52(1):89–98.
 39. Pearson M, Metcalfe C, Jayamanne S, Gunnell D, Weerasinghe M, Pieris R, et al. Effectiveness of household lockable pesticide storage to reduce pesticide self-poisoning in rural Asia: a community-based, cluster-randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Oct;390(10105):1863–72.
 40. Abdullat IM, Battah AH, Hadidi KA. The use of serial measurement of plasma cholinesterase in the management of acute poisoning with organophosphates and carbamates. *Forensic Sci Int*. 2006;162(1–3):126–30.
 41. Shadnia S, Okazi A, Akhlaghi N, Sasanian G, Abdollahi M. Prognostic value of long QT interval in acute and severe organophosphate poisoning. *J Med Toxicol*. 2009;5(4):196–9.
 42. Hernández AF, Amparo Gómez M, Pérez V, García-Lario J V., Pena G, Gil F, et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. *Environ Res*. 2006;102(1):70–6.
 43. Laudari S. Cardiovascular Effects of OP Poisoning Cardiovascular Effects of Acute Organophosphate Poisoning. *Asia Pac J Med Toxicol*. 2014;3(June):64–7.
 44. Sun IO, Yoon HJ, Lee KY. Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. *Med Sci Monit [Internet]*. 2015;21:2900–4. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/894287>
 45. Lindell AR of C, Bernier GM(U of TMB. National Pesticide Practice Skills Guidelines for Medical & Nursing. The National Environmental Education & Training Fundation, editor. Washington, DC; 2003.
 46. CENETEC. De La Intoxicación Aguda Por Agroquímicos En El Primer Nivel De Atención De La Intoxicación Aguda Por Agroquímicos En El Primer Nivel De Atención. 2008;1–50.
 47. Davies J, Roberts D, Eyer P, Buckley N, Eddleston M. Hypotension in severe dimethoate self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Nov;46(9):880–4.
 48. Van Hoving DJ, Veale DJH, Muller GF. Clinical Review: Emergency management of acute poisoning. *African J Emerg Med*. 2011;1(2):69–78.
 49. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*. 2008;66(4):146–8.
 50. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial.



- Lancet (London, England). 2008 Feb;371(9612):579–87.
51. Bouchard. Guidelines Update. *Adv Skin Wound Care*. 2010;18(4):221–3.
 52. Blain PG. Organophosphorus poisoning (acute) Search date April 2010
Organophosphorus poisoning (acute). 2011;(April 2010):1–17.
 53. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371(9612):597–607.
 54. Amigó M, Nogué S, Mir Ò. Carb??n activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6):243–9.
 55. Bosse GM, Barefoot JA, Pfeifer MP, Rodgers GC. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med*. 1995;13(2):203–9.
 56. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, Berlin R, Daya M, Pursell R, et al. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med*. 2003;41(3):370–7.
 57. Bairral B. Activated charcoal bronchial aspiration. *J Bras Pneumol*. 2012;43(6):236–8.
 58. Osterhoudt KC, Alpern ER, Durbin D, Nadel F, Henretig FM. Activated charcoal administration in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(8):493–8.
 59. Golej J, Boigner H, Burda G, Hermon M, Trittenwein G. Severe respiratory failure following charcoal application in a toddler. *Resuscitation*. 2001;49(3):315–8.
 60. Menzies D. Fatal pulmonary aspiration of oral activated charcoal. 1988;297:459–60.
 61. Harris CR, Filandrinos D. Accidental administration of activated charcoal into the lung: aspiration by proxy. *Ann Emerg Med*. 1993 Sep;22(9):1470–3.
 62. Pollack MM, Dunbar BS, Holbrook PR, Fields AI. Aspiration of activated charcoal and gastric contents. *Ann Emerg Med*. 1981 Oct;10(10):528–9.
 63. Silberman H, Davis SM, Lee A. Activated charcoal aspiration. *N C Med J*. 1990 Feb;51(2):79–80.
 64. Justiniani FR, Hippalgaonkar R, Martinez LO. Charcoal-containing empyema complicating treatment for overdose. *Chest*. 1985 Mar;87(3):404–5.
 65. Thomas B, Cummin D, Falcone RE. Accidental Pneumothorax from a Nasogastric Tube. *N Engl J Med*. 1996 Oct;335(17):1325–6.
 66. Elliott CG, Colby T V, Kelly TM, Hicks HG. Charcoal lung. Bronchiolitis obliterans after aspiration of activated charcoal. *Chest*. 1989 Sep;96(3):672–4.
 67. Gutiérrez GC, Bossert T, Espinosa JQ. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2010. 2013.
 68. Francis RCE, Schefold JC, Bercker S, Temmesfeld-Wollbrück B, Weichert W, Spies CD, et al. Acute respiratory failure after aspiration of activated charcoal with recurrent deposition and release from an intrapulmonary cavern. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):360–3.
 69. Caravati EM, Knight HH, Linscott MS, Stringham JC. Esophageal laceration and charcoal mediastinum complicating gastric lavage. *J Emerg Med*. 2001;20(3):273–6.
 70. Graff. Chronic lung disease after activated charcoal aspiration. 2002;109(5).



71. De Weerd A, Snoeckx A, Germonpré P, Jorens PG. Rapid-onset adult respiratory distress syndrome after activated charcoal aspiration. A pitch-black tale of a potential to kill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;191(3):344–5.
72. Huber M, Pohl W, Reinisch G, Attems J, Pescosta S, Lintner F. Lung disease 35 years after aspiration of activated charcoal in combination with pulmonary lymphangiomyomatosis: A histological and clinicopathological study with scanning electron microscopic evaluation and element analysis. *Virchows Arch*. 2006;449(2):225–9.
73. Seder DB, Christman RA, Quinn MO, Knauff ME. Case Reports A 45-Year-Old Man With a Lung Mass and History of Charcoal Aspiration. 2006;1251–4.
74. George. Contaminated Commercial Charcoal.pdf. 1991.
75. McKinney PE, Phillips S, Gomez HF, Brent J. Corneal abrasions secondary to activated charcoal. *Am J Emerg Med*. 1993 Sep;11(5):562.
76. Boyd R, Hanson J. Prospective single blinded randomised controlled trial of two orally administered activated charcoal preparations. *J Accid Emerg Med*. 1999;16(1):24–5.
77. Crockett R, Krishel SJ, Manoguerra A, Williams SR, Clark RF. Prehospital use of activated charcoal: A pilot study. *J Emerg Med*. 1996;14(3):335–8.
78. Merigian. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patients. 1990.
79. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(2):61–87.
80. Li Y, Tse ML, Gawarammana I, Buckley N, Eddleston M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol Philadelphia Pa*. 2009;47(3):179–92.
81. Andrews M. Outcome of Patients with Cholinergic Insecticide Poisoning Treated with Gastric Lavage: A Prospective Observational Cohort Study. *Asia Pacific J Med Toxicol*. 2014;3(4):146–51.
82. Li Y, Yu X, Wang Z, Wang H, Zhao X, Cao Y, et al. Gastric lavage in Acute organophosphorus pesticide poisoning (GLAOP) - A randomised controlled trial of multiple vs. single gastric lavage in unselected acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMC Emerg Med*. 2006;6:1–7.
83. Mendonca S, Gupta S, Gupta A. Extracorporeal management of poisonings. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2012;23(1):1.
84. Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penethylidene hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):4914–9.
85. Li Z, Wang G, Zhen G, Zhang Y, Liu J, Liu S. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning. *Turkish J Med Sci*. 2017;47(4):1277–81.
86. Hu SL, Wang D, Jiang H, Lei QF, Zhu XH, Cheng JZ. Therapeutic effectiveness of sustained low-efficiency hemodialysis plus hemoperfusion and continuous hemofiltration plus hemoperfusion for acute severe organophosphate poisoning. *Artif Organs*. 2014;38(2):121–4.
87. Dong H, Weng YB, Zhen GS, Li FJ, Jin AC, Liu J, et al. Clinical emergency treatment of 68



- critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue. *Med (United States)*. 2017;96(25):9–12.
88. Ghannoum M, Gosselin S. Enhanced poison elimination in critical care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):94–101.
 89. Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, et al. Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clin Toxicol*. 2010;48(8):813–9.
 90. Bao H-X, Tong P-J, Li C-X, Du J, Chen B-Y, Huang Z-H, et al. Efficacy of fresh packed red blood transfusion in organophosphate poisoning. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6375.
 91. Chowdhary S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Acute organophosphorus poisoning. *Clin Chim Acta*. 2014;431:66–76.
 92. Omoike OE, Lewis RC, Meeker JD. Association between urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides and serum reproductive hormones in men from NHANES 1999-2002. *Reprod Toxicol*. 2015;
 93. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of Current Recommended Regimens of Atropinization in Organophosphate Poisoning. *J Med Toxicol*. 2014;10(2):143–7.
 94. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-Label Randomized Clinical Trial of Atropine Bolus Injection Versus Incremental Boluses Plus Infusion for Organophosphate Poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):108–17.
 95. Liu H-X, Liu C-F, Yang W-H. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning. *J Chinese Med Assoc*. 2015;78(12):709–13.
 96. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):462–70.
 97. Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning?-A cohort study. *Clin Toxicol*. 2014;52(5):531–7.
 98. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2011;(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005085.pub2>
 99. BRASIL M da S. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*. 2017. 1-12 p.
 100. Banerjee I, Roy As, Tripathi S. Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: Revisiting the controversy in Indian setting. *J Postgrad Med [Internet]*. 2014;60(1):27. Available from: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2014/60/1/27/128803>
 101. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning - A randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2009;6(6).
 102. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L, Cherian AM. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning--a placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:427–31.
 103. Wani T, Gurcoo S, Farooqui A, Nisa W, Sofi K, Syed S. Is the World Health Organization-



- recommended dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2015;9(1):49. Available from: <http://www.saudija.org/text.asp?2015/9/1/49/146306>
104. Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, Thiermann H, Buckley NA, Eddleston M. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides. *Toxicol Sci*. 2013;136(2):274–83.
 105. Marrs TC. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicol Rev*. 2003;22(2):75–81.
 106. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(2):140–8.
 107. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(12):565–9.
 108. Colômbia M de la PS. Guía de Atención Integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinesterasa (Organofosforados y Carbamatos). Social C de la P, editor. Bogotá; 2008.
 109. Emerick GL, Deoliveira GH, Dos Santos AC, Ehrich M. Mechanisms for consideration for intervention in the development of organophosphorus-induced delayed neuropathy. *Chem Biol Interact*. 2012;199(3):177–84.
 110. Davies R. Psychiatric aspects of chronic exposure to organophosphates: diagnosis and management. *Adv Psychiatr Treat* [Internet]. 2000;6(5):356–61. Available from: <http://apt.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/apt.6.5.356>
 111. M. AHMED AND DR DAVIES G. Chronic organophosphate exposure: towards the definition of a neuropsychiatric syndrome. *J Nutr Environ Med*. 1997;7(3):169–76.
 112. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5/2017. 5 Brasília; 2017.
 113. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4/2017. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Brasília, DF, Brasil Brasília; 2017 p. 288p.
 114. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção Básica; Departamento de Atenção Básica. Procedimentos 30 30. 2011. 65 p.