

Diretrizes Brasileiras para
Diagnóstico e Tratamento de
Intoxicações por Agrotóxicos -
Capítulo 4

Abril/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 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 4 foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 74ª 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.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 74ª reunião do plenário, realizada nos dias 6 e 4 de fevereiro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à proposta da Diretriz.

CONSULTA PÚBLICA

A Diretriz foi submetida à consulta pública no período de 20 de fevereiro de 2019 a 11 de março de 2019. Foram recebidas 4 contribuições, das quais 2 avaliaram como muito boa a diretriz (50%); 1 como boa (25%) e 1 como regular. Em relação ao perfil dos participantes, 2 contribuições foram de profissionais da saúde; 1 de pessoa interessado no tema e 1 como secretaria municipal de saúde. Apenas uma das contribuições sugeriu alteração no texto, que foi acatada. Segue abaixo a contribuição:

Com relação aos parágrafos abaixo:

“Não há indícios na literatura associando a exposição ao 2,4-D com alterações na função reprodutiva, no desenvolvimento e teratogenicidade”

Considerar:

Estudos em humanos e animais têm demonstrado o potencial de teratogenicidade e a toxicidade do 2,4-D sobre o sistema reprodutivo, incluindo a indução de abortos espontâneos, baixo peso ao nascer, malformações esqueléticas e urogenitais, diminuição da mobilidade e alteração de formato de espermatozoides (Lerda, 1991; SCHREINEMACHERS, 2003; MAZHAR et al, 2012).

“Alguns estudos epidemiológicos apontam uma associação entre a exposição aos herbicidas clorofenóxiácidos com vários tipos de câncer, tais como sarcoma de tecidos moles e linfoma não-Hodgkin. Entretanto, não se sabe ao certo se esses desfechos são realmente relacionados ao 2,4-D ou a outros constituintes e contaminantes presentes nas formulações investigadas”. Incluir: A IARC classifica o 2,4-D como possível carcinogênico para humanos (grupo 2B). A IARC em sua monografia 113, considera que as evidências de que o 2,4-D induz stress oxidativo são fortes, de que o 2,4-D é genotóxico são fracas, de que causa imunossupressão são moderadas e de que altera proliferação e morte celular são fracas.

Também sugiro acrescentar no texto:



- No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificou o 2,4-D como Extremamente Tóxico (Classe I) para a saúde.

- Com relação à toxicidade para o sistema endócrino, pesquisas tem apontado o 2,4-D como sendo desregulador endócrino, já que este afeta vários processos hormonais e hormônio dependentes, com efeitos estrogênicos, androgênicos e anti-tiróide (Goldner et al., 2010; Kim et al., 2005; Garry et al., 2001).

Avaliar a inclusão desta informação abaixo:

- O 2,4-D é produzido a partir do 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) e este é frequentemente observado como impureza nos produtos formulados à base de 2,4-D. O 2,4-DCP é genotóxico e hepatotóxico. Além disto, ainda existe a possibilidade de o 2,4-D ser contaminado por dioxinas cloradas, que podem ser produzidas durante o processo de fabricação do herbicida, como a TCDD (2,3,7,8-Tetraclorodibenzop-dioxina) que é reconhecida como sendo cancerígena (classe A – IARC) para o ser humano.

Referências:

Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, Abdallah JM, Lombardi DP, Long LK et al. (2001). Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. *Environ Health Perspect*, 109(5):495–500.

Goldner WS, Sandler DP, Yu F, et al. 2013. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 55(10):1171-1178.

IARC. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (IARC MONOGRAPHS-113). 2015.

Kim HJ, Park YI & Dong MS (2005): Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol Sci* 88 (1):52–9.

LERDA D1, RIZZI R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res*. 1991 Jan;262(1):47-50.

MAZHAR FM; MOAWAD KM; EL-DAKDOKY MH; AMER AS. Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E. *Toxicol Ind Health*. 2012.

SCHREINEMACHERS DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states. *Environ Health Perspect*. 2003 Jul;111(9):1259-64.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 13 e 14 de março de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos - Capítulo 4. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 426/2019.



DECISÃO

PORTARIA Nº 16, DE 25 DE MARÇO DE 2019

Torna pública a decisão de aprovar as Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento das intoxicações por agrotóxicos - Capítulo 4, 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 Ficam aprovadas as Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento das intoxicações por agrotóxicos - Capítulo 4, 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.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



Capítulo 4 – Abordagem ao Paciente Intoxicado por ácido 2,4 diclorofenoacético (2,4-D) e seus derivados

Considerações Iniciais

Dados do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), indicam que há mais de setenta herbicidas contendo o ácido 2,4 diclorofenoacético (2,4-D) ou um de seus derivados como ingrediente ativo encontram-se registrados no mercado brasileiro, associados ou não com outros ingredientes ativos, como picloram e glifosato (BRASIL. MINISTERIO DA AGRICULTURA PECUARIA E ABASTECIMENTO, [s.d.], acesso em 20 de novembro de 2018). Por serem produtos utilizados em diversas culturas e ambientes, segundo o último relatório de comercialização de agrotóxicos divulgado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama), esses produtos aparecem na segunda posição, pois apresentaram um volume de comercialização superior a 57.000t no ano de 2017 ².

Dessa forma, a disponibilidade e uso amplo desses produtos aumenta a possibilidade de exposição da população e de ocorrência de intoxicações, intencionais ou não, com esses produtos ³. Isso inclui o consumo de alimentos e de água contaminada.

O número de casos de intoxicações por 2,4-D e seus derivados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) não são expressivos, quando comparados aos dos demais agentes. No período de 2007-2017 foram feitas 768 notificações, sendo 118 (15,16%) relacionadas à tentativa de suicídio, 265 (34,5%) e 224 (29,17%) associadas, respectivamente, ao uso habitual ou a um acidente com o produto. Os dados também indicam que 49% (n= 377) ocorreram no local de trabalho. Dentre todas as notificações, 22 casos evoluíram a óbito, sendo 17 em decorrência de tentativa de suicídio. Há evidências na literatura de que as intoxicações agudas com esses compostos são realmente incomuns. Entretanto, quando ocorrem de forma intencional, são fatais (HIRAN; KUMAR, 2017; ROBERTS, DARREN; SENEVIRATNE; MOHAMMED, 2005).

Formulações contendo a sua forma ácida ou seus derivados são consideradas irritantes oculares, apesar da baixa absorção cutânea e respiratória do 2,4-D. A primeira é aumentada na presença de protetores solares, repelentes de insetos e álcool, sendo também significativa entre trabalhadores expostos a uma alta concentração de 2,4 D ou por períodos prolongados. ⁵

O 2,4-D é produzido a partir do 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) e este é frequentemente observado como impureza nos produtos formulados à base de 2,4-D. O 2,4-DCP é genotóxico e hepatotóxico. Além disto, ainda existe a possibilidade de o 2,4-D ser contaminado por dioxinas



cloradas, que podem ser produzidas durante o processo de fabricação do herbicida, como a TCDD (2,3,7,8-Tetraclorodibenzop-dioxina) que é reconhecida como sendo cancerígena (classe A – IARC) para o ser humano ⁶.

A exposição oral aos herbicidas à base de 2,4-D e seus derivados são comumente associadas às intoxicações intencionais e corresponde ao maior número de relatos de caso publicados nos últimos dez anos. As demais vias de exposição (dérmica, inalatória e ocular), apesar de uma maior probabilidade de ocorrência, principalmente no âmbito ocupacional, apresentam um menor número de estudos no âmbito da exposição aguda^{6,7}.

Após absorção, devido à alta hidrossolubilidade, o 2,4-D é distribuído por todo o organismo. Os seus níveis plasmáticos são ligeiramente maiores do que os observados nos demais órgãos ou tecidos. Ele não é bioacumulado em nenhum tecido. A sua forma ionizada é prevalente no pH fisiológico, em diversos compartimentos do organismo. Isso dificulta a sua difusão através das membranas celulares. Dessa forma, o composto é excretado praticamente inalterado na urina, tendo uma meia-vida de eliminação estimada entre 10 e 33 horas. Assim, pressupõe-se que 75% da dose inicial é eliminada nos primeiros quatro dias após a exposição oral ^{5,6,8}.

Estudos em humanos e animais têm demonstrado o potencial de teratogenicidade e a toxicidade do 2,4-D sobre o sistema reprodutivo, incluindo a indução de abortos espontâneos, baixo peso ao nascer, malformações esqueléticas e urogenitais, diminuição da mobilidade e alteração de formato de espermatozoides ⁹⁻¹¹.

Alguns estudos epidemiológicos apontam uma associação entre a exposição aos herbicidas clorofenoxiácidos com vários tipos de câncer, tais como sarcoma de tecidos moles e linfoma não-Hodgkin. Entretanto, não se sabe ao certo se esses desfechos são realmente relacionados ao 2,4-D ou a outros constituintes e contaminantes presentes nas formulações investigadas¹²⁻¹⁴.

A IARC classifica o 2,4-D como possível carcinogênico para humanos (grupo 2B). A IARC em sua monografia 113, considera que as evidências de que o 2,4-D induz stress oxidativo são fortes, de que o 2,4-D é genotóxico são fracas, de que causa imunossupressão são moderadas e de que altera proliferação e morte celular são fracas⁶. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificou o 2,4-D como Extremamente Tóxico (Classe I) para a saúde.



Com relação à toxicidade para o sistema endócrino, pesquisas tem apontado o 2,4-D como sendo desregulador endócrino, já que este afeta vários processos hormonais e hormônio dependentes, com efeitos estrogênicos, androgênicos e antitiróide ¹⁵⁻¹⁷

Abordagem Inicial

O fluxograma de atendimento e de procedimentos utilizados na abordagem inicial para o atendimento nos casos onde há suspeita de intoxicação por agrotóxicos encontra-se apresentados nos anexos apresentados na Portaria SCTIE/MS nº 43/2018, publicada em 16 de outubro de 2018

O diagnóstico de intoxicações agudas por herbicidas à base de 2,4-D é essencialmente clínico, sendo fundamental uma boa anamnese. Aspectos críticos em relação ao histórico da exposição devem ser criteriosamente investigados, dada a possibilidade do estabelecimento de um quadro subclínico.

Anamnese

Ponto de Boa Prática

Durante a avaliação inicial do paciente, colete o maior número de informações no menor tempo possível ¹⁸.

São Informações essenciais (ERICKSON; THOMPSON; LU, 2007):

- **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?**

Formulação/Nome comercial e quantidade utilizada. Verificar a disponibilidade da embalagem e bula do produto. Dada a grande variedade de formulações à base de 2,4-D e seus derivados, a identificação correta produto permite a elaboração de estratégias direcionadas aos efeitos tóxicos relacionados ao surfactante, a outros ingredientes ativos ou aos adjuvantes presentes.

- **Qual a via de exposição?**



Via oral, dérmica, inalatória ou outras.

- **Onde?**

Obter dados sobre o local de exposição.

- **Como?**

Determinar a circunstância na qual ocorreu a exposição ao agrotóxico, 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 formulações à base de 2,4-D e seus derivados, especialmente quando essas são crianças ou se encontrem inconscientes ¹⁹.

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 ou com quadros iniciais de difícil identificação.

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 Segurança Química (FISQP), o rótulo, os componentes da formulação e a bula do produto para obter mais informações ¹⁸.

Uma descoberta interessante em relação aos herbicidas clorofenoxiácidos é a capacidade destes inibirem receptores de sabor para doces. Embora não seja necessariamente um efeito tóxico, essa descoberta poderia ser utilizada para o diagnóstico diferencial das intoxicações por esses produtos ²⁰.

Avaliação da Gravidade

Uma das dificuldades para a determinação do prognóstico em pacientes intoxicados pelos clorofenoxiácidos é a falta de uma correlação direta entre os valores de concentração plasmática desses agentes e a sintomatologia observada ²¹. Pacientes assintomáticos nas primeiras seis horas, mesmo apresentando concentrações sanguíneas elevadas desses agentes, dificilmente evoluem para um desfecho fatal ³.

Ponto de Boa Prática

Atente para a possibilidade do estabelecimento de um quadro de depressão respiratória e óbito nas primeiras 24h de internação após a ingestão de formulações à base de 2,4-D e seus derivados ²².

Monitore e avalie os níveis da creatinofosfoquinase (CPK) e dos marcadores da função renal, considerando os potenciais danos musculares relacionados às intoxicações por 2,4-D e seus derivados^{22,23}.

No Brasil, a maior parte dos produtos disponibilizados à base de 2,4-D, é formulada com os seus derivados, os quais tem toxicidade comparável à do referido ácido.

Ponto de Boa Prática

Além da presença de outros ingredientes ativos, tais como o picloram, a aminopirralida e o glifosato, nos produtos à base de 2,4-D e seus derivados, a presença de surfactantes e solventes, a depender do produto e da via de exposição, podem ocasionar intoxicações agudas graves.



Ponto de Boa Prática

As vítimas sintomáticas de exposição oral a 2,4-D e seus derivados devem ser tratadas, preferencialmente, em uma Unidade de Terapia Intensiva ou outra unidade semelhante que permita o monitoramento contínuo do paciente, principalmente ao longo das primeiras 48 horas da admissão hospitalar³.

Sinais e Sintomas observados em formulações à base de 2,4-D e seus derivados

Efeitos em baixas doses sobre a saúde humana não foram totalmente esclarecidos. A maioria dos casos de intoxicação grave, as quais normalmente envolveram a ingestão deliberada de 2,4-D, isoladamente ou em combinação com outros herbicidas, resultaram em fraqueza, cefaleia, tontura, náusea, dor abdominal, miotonia e hipotensão^{3,4,12}. Além disso, de acordo com a gravidade da exposição, podem ser observadas complicações metabólicas e o estabelecimento de um coma prolongado⁴.

Em exposições orais, a severidade das manifestações gastrintestinais depende da dose ingerida, tendo sido um pico variável entre 12-24h após a exposição. Esses podem persistir por vários dias²⁴.

Apesar da baixa toxicidade oral, pulmonar e dérmica da substância 2,4-D, as suas formas ácida e salina são altamente irritantes para a mucosa pulmonar, gástrica, intestinal e ocular. Nos casos de exposição oral, a depender da formulação, algumas manifestações clínicas são semelhantes às observadas por alguns depressores do sistema nervoso central, como álcool, drogas sedativas ou hidrocarbonetos clorados aromáticos, provavelmente devido a presença de surfactantes e solventes.^{12,24,25}

Além disso, a presença de alucinações, convulsões, fasciculações e paralisia podem dificultar a suspeita de intoxicação por esses compostos por parte do profissional responsável pelo atendimento inicial, pois essas podem se apresentar em intervalos variáveis durante o curso da intoxicação.²⁴

Ponto de Boa Prática



Nos casos suspeitos de exposição aguda ao 2,4-D e seus derivados, independente dos demais constituintes da formulação, os seguintes sinais e sintomas são comumente observados, considerando as principais vias de exposição:

I. Exposição Oral

- Dor e queimação na boca e na garganta (ROBERTS, DARREN M; SENEVIRATNE; MOHAMMED, 2005)
- Cefaleia, agitação, confusão mental^{12,14}
- Náuseas, vômito, dores abdominais e diarreia ^{3,22,24,26,27}
- Fraqueza muscular, câimbras, fibrilação muscular, fasciculações, espasmos, mialgia, miotonia, hipertonia, hiporreflexia, ataxia ^{3,4}
- Estresse respiratório, taquipneia, edema de pulmão¹²
- Miose, nistagmo ^{3,4}
- Hipotensão, taquicardia, bradpneia, alterações no eletrocardiograma(ECG)- diminuição ou inversão da onda T, aumento no intervalo Q-T, taquicardia supraventricular e ventricular ^{14,26,28}
- Acidose metabólica, hipertermia (sem infecção), insuficiência renal, rabdomiólise, aumento nas transaminases hepáticas e na lactato desidrogenase, trombocitopenia, anemia hemolítica e hipocalcemia ^{4,12}

II. Dérmica ¹²

- Irritação local

III. Ocular¹²

- Irritação local
- Desconforto ocular
- Redução da acuidade visual
- Fotofobia

IV. Respiratória¹²

- Tontura, vertigem
- Tosse
- Sensação de queimação nas vias aéreas
- Estresse respiratório
- Edema pulmonar



- Fraqueza, mialgia
- Náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal
- Outros semelhantes à ingestão oral

A neuromiotoxicidade se manifesta por meio de alterações diversas, comumente observadas após a ingestão de formulações contendo 2,4-D sozinho ou em combinação com outros ingredientes ativos. Elas incluem coma, hipertonia, alucinações, convulsões e envolvimento do sistema neuromuscular periférico. Nesse caso, mais uma vez não se deve descartar a relação entre esses efeitos e outros componentes presentes na formulação ¹²

Ponto de Boa Prática

Nos casos mais graves de intoxicações com produtos à base de 2,4-D, existe a possibilidade de serem observados (as) ^{3,12}:

- Falência renal
- Falência cardiorrespiratória
- Acidose metabólica
- Hipercalemia
- Rigidez muscular generalizada
- Dano muscular com aumento da creatina fosfoquinase (CK)
- Hipertermia

O tempo de contato com o produto influencia na gravidade dos sintomas locais observados nos casos de exposição dérmica a formulações à base de 2,4-D.

Provas laboratoriais auxiliares

Recomendação

Na admissão de pacientes com suspeita de ingestão de produtos à base de 2,4-D ou seus derivados, monitore os níveis de:

- Creatinafosfoquinase (CPK)
- Transaminases hepáticas (TGO e TGP)
- Potássio Sérico (K⁺)

Recomendação condicional a favor da dosagem da CPK e das transaminases hepáticas.

Recomendação forte a favor da dosagem de K⁺

**Evidências:**

Observado aumento significativo nos valores de CPK em vítimas de ingestão intencional de formulações contendo derivados de 2,4-D. Das três vítimas apresentadas nos relatos de caso, duas evoluíram a óbito após deterioração do quadro clínico, nas primeiras 48 horas ^{4,23,24}.

Nível de Evidência: BAIXA (Anexo IV.2 - Quadro IV 2.1)

Pacientes intoxicados intencionalmente pela via oral por formulações contendo 2,4-D ou os seus derivados apresentam elevação discreta nas transaminases hepáticas no momento da admissão ^{4,22,24,28,29}. Contudo, rapidamente pode ocorrer um aumento significativo da TGO devido aos danos musculares normalmente característicos nos quadros de intoxicação aguda por esses compostos ^{4,23,28}

Nível de evidência (TGO): MODERADA; Nível de evidência (TGP) : BAIXA (Anexo IV.2 - Quadro IV 2.1)

A hipocalcemia discreta é apresentada na literatura como sendo uma alteração comum durante a evolução clínica de pacientes vítimas de tentativa de suicídio com formulações à base de 2,4-D e seus derivados ^{4,22-24,28}.

Nível de Evidência: BAIXA (Anexo IV.2 - Quadro IV 2.1)

Tratamento das Intoxicações por 2,4-D

O estabelecimento de uma estratégia adequada de tratamento das intoxicações por produtos à base de 2,4-D deve considerar todas as investigações descritas na anamnese, atentando principalmente para a natureza do produto. A variedade de componentes nas formulações disponibilizadas comercialmente contribui para o agravamento das intoxicações. Há também a possibilidade de algumas alterações no organismo serem decorrentes da presença de outros ingredientes ativos, surfactantes, solventes e da combinação desses com outros agentes, tal como etanol, medicamentos e outras classes de agrotóxicos ¹².

Ponto de Boa Prática



Não há nenhum antídoto específico indicado para o tratamento das intoxicações por herbicidas formulados com 2,4-D e seus derivados. Devem ser estabelecidos os cuidados de suporte, a correção das anormalidades eletrolíticas, mantendo o paciente em observação¹⁸

Ponto de Boa Prática

Diuréticos de alça não devem ser administrados em pacientes intoxicados por produtos formulados com 2,4-D e seus derivados, dado o possível agonismo entre a miotonia associada a tal classe de medicamentos e esses herbicidas³⁰

Descontaminação de pele e mucosas

Todos os procedimentos utilizados para a descontaminação de pele e mucosas nos casos onde há suspeita de intoxicação por agrotóxicos encontram-se apresentados nos anexos publicados na Portaria MS/SCTIE nº43/2018, publicada em 16 de outubro de 2018

Ponto de Boa Prática

No atendimento inicial aos casos de exposição dérmica ao 2,4-D, a pele e o cabelo da vítima devem ser lavados com quantidade abundante de água e sabão. Os profissionais responsáveis pelo procedimento devem considerar as técnicas de proteção padrão e uso de equipamento de proteção individual¹⁸.

Ponto de Boa Prática

Nas exposições oculares a formulações contendo 2,4-D, antes de iniciar a irrigação, assegure que houve a remoção das lentes de contato, quando for o caso.

Irrigue o (s) olho (s) exposto (s) com quantidade abundante de água durante pelo 10-15 minutos. Caso persista a irritação, referenciar o paciente para um serviço especializado¹⁸.

Considere que determinados solventes e surfactantes presentes nas formulações à base de 2,4-D e seus derivados podem induzir o estabelecimento de uma conjuntivite leve ou moderada ou uma lesão superficial da córnea, principalmente se a irrigação ocular for atrasada ou realizada inadequadamente³¹.



Descontaminação Gástrica

Ponto de Boa Prática

A ingestão de grandes volumes de formulações contendo 2,4-D e seus derivados podem ocasionar a êmese espontânea. Contudo, não se recomenda a indução do vômito em vítimas intoxicadas por esses produtos ¹⁸.

Lavagem Gástrica

Ponto de Boa Prática

Não há evidências suficientes para amparar o uso da lavagem gástrica em pacientes intoxicados por 2,4-D e seus derivados. Contudo, ela pode ser uma alternativa a ser utilizada, com cautela, caso a vítima tenha ingerido um grande volume de solução. Nesse caso, o procedimento deve ser realizado em até 1 hora (60 min) da ingestão do agente¹⁸.

A lavagem gástrica não é recomendada em pacientes que apresentem ³²:

- Vias aéreas desprotegidas;
- Pacientes extubados com alteração no nível de consciência;
- Histórico de ingestão concomitante de outras substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central, compostos corrosivos (ácidos ou alcalinos) ou hidrocarbonetos (solventes);
- Convulsões;
- Risco de sangramento ou de perfuração do trato gastrintestinal devido a cirurgias ou outras condições clínicas (ex.: coagulopatias)

Uso de Carvão ativado

Ponto de Boa Prática

Não há evidências suficientes para amparar o uso de carvão ativado em pacientes intoxicados por 2,4-D e seus derivados, apesar de alguns relatos apresentados na literatura ^{26,28}. Há indícios de uma possível redução da biodisponibilidade do agente tóxico ao se realizar o procedimento em até 60 minutos após a ingestão, considerando dados de estudos realizados, em voluntários, com outros agentes. Entretanto nenhum desses foi realizado com os referidos compostos ¹⁸.



Técnicas de Eliminação Extracorpórea

Não há antídotos específicos para tratar as intoxicações por formulações contendo 2,4-D e seus derivados. Razão pela qual estratégias de eliminação desses produtos por meio de técnicas dialíticas ou por intervenções que modifiquem a toxicocinética do agente serem rotineiramente utilizadas, principalmente para os casos de intoxicações mais graves. Dentre essas intervenções, a administração de fluidos endovenosos e a alcalinização urinária foram apontadas por alguns autores como eficazes ^{12,18,33}.

Não emergiu na busca nenhum ensaio controlado referente ao uso da alcalinização urinária nos casos de intoxicação por herbicidas clorofenoxiácidos. Toda a avaliação de evidências foi feita por meio de dados coletados em Relatos de Caso.

Recomendação

Nos casos em que há ingestão de formulações à base de 2,4-D e seus derivados, proceda com a alcalinização urinária no intuito de manter o pH urinário acima de 7,6 e um débito urinário acima de 5mL/Kg/h.

Recomendação forte a favor

Evidências

Durante o atendimento a uma vítima de tentativa de suicídio, que havia ingerido 70mL de produto contendo 55% de 2,4-D, o reconhecimento da intoxicação e a alcalinização urinária, com a manutenção de um débito urinário acima de 5mL/Kg/h contribuiu para um prognóstico favorável. A velocidade de infusão foi ajustada considerando a manutenção do pH urinário em 8,0 e de um fluxo urinário de 6 ml / minuto ⁴.

A alcalinização urinária se mostrou efetiva para a depuração do 2,4-D de um paciente vítima de intoxicação intencional de uma mistura contendo 10% de 2,4-D e 20% de Mecocrop (ácido 2 4-Cloro-2-metilfenoxi propiônico). O uso de valores da depuração renal, corrigidos e não corrigidos para o fluxo de urina, permite o esclarecimento das contribuições relativas da alcalinização urinária e do fluxo urinário. Os dados de Prescott et al., (1979) demonstram que tanto a alcalinização urinária (pH urinário > 8) quanto o alto fluxo urinário (da ordem de 600 mL/hora) são necessários para obter uma depuração renal de 2,4-D comparável àquela alcançada com a hemodiálise ³⁴.



A alcalinização urinária favorece a eliminação renal de clorofenoxiácidos, alterando a sua distribuição nos diversos compartimentos do organismo. Ela aumenta a possibilidade de um prognóstico favorável, mesmo em pacientes comatosos ou com outras condições desfavoráveis, como acidemia ou que apresentam concentrações plasmáticas do agente superiores a 0.5g/L ²¹.

Em uma paciente de 61 anos de idade, vítima da ingestão intencional de cerca de 200mL de uma formulação contendo 250g/L de um aminoderivado do 2,4-D, a qual foi trazida inconsciente e entubada ao serviço de emergência, foi observada uma redução da meia-vida inicial do agente de 39,5 horas para 2,7 hora 30 minutos após a alcalinização urinária (pH mantido acima de 7,5) (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990).

A alcalinização urinária pode ser eficaz para o tratamento de intoxicações por herbicida com clorofenoxi, mas faltam dados sobre a indicação, o regime e a eficácia. (ROBERTS, Darren M.; BUCKLEY, 2007).

Paciente de 22 anos de idade, vítima de tentativa de suicídio, ingeriu 400 mL de um produto contendo 2,4-D, após receber atendimento padrão foi submetido à diurese alcalina após ser evidenciada a rabdomiólise. O paciente recebeu alta no quinto dia após admissão. Houve normalização dos parâmetros bioquímicos séricos uma semana após a alta ²⁴

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA: MUITO BAIXA (Anexo IV.2-Quadro IV 2.2.)

Ponto de Boa Prática

Parece razoável corrigir a acidose e manter um débito urinário adequado, mas não há evidências suficientes para apoiar outras intervenções específicas no manejo rotineiro de pacientes intoxicados por 2,4-D e seus derivados ³⁵.

Recomendação



Nos casos graves de intoxicação com produtos à base de 2,4-D considere a utilização de métodos dialíticos no intuito de favorecer a remoção de todos os ingredientes presentes na formulação.

Recomendação condicional a favor

Evidências

Após a ingestão intencional de um volume desconhecido de um produto comercial contendo 40% de 2,4-D, um indivíduo de 53 anos apresentou rebaixamento do nível de consciência, evoluindo para um quadro de diarreia e hipotensão não responsiva à reposição de volume. Após receber hemodiálise regular, com bicarbonato de sódio, por três horas, houve normalização da pressão arterial (110x70 mm de Hg) e melhora no nível de consciência começou a melhorar. Quatro horas após o término do procedimento, ele estava totalmente consciente com a pressão arterial estável (130x 80 mm de Hg) ²⁶.

Em uma série de casos na qual optou-se pela hemodiálise em 4 pacientes que haviam ingerido de 40g a 200g de 2,4-D e que haviam chegado ao pronto atendimento em estado de coma ou com consciência alterada. Ao final do procedimento foi observada redução significativa na concentração sérica de 2,4-D após 3h a 5h. Todos os pacientes receberam alta hospitalar entre 8-23 dias³⁶.

Qualidade da evidência: MUITO BAIXA (Anexo IV.2- Quadro IV.2.3)

Acompanhamento de pacientes expostos a formulações à base de 2,4-D

Ponto de Boa Prática

Agende a primeira consulta em até dez dias e realiza seguimento ambulatorial, semanas a meses conforme o caso, das vítimas de intoxicação aguda por 2,4-D e seus derivados e considere a realização de eletromiografia e estudo de condução nervosa, no intuito de avaliar possíveis alterações neuropáticas ou neuromusculares nesses indivíduos ¹⁸.



Acompanhamento de pacientes vítimas de tentativas de suicídio

Ponto de Boa Prática

Toda vítima de intoxicação por 2,4-D e seus derivados relacionadas a tentativa de suicídio deve ser encaminhada 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>

Exposição ocupacional ao 2,4-D

Dados do Sinan revelam que, entre os anos de 2007-2017, a maior parte das intoxicações por 2,4-D registrada no sistema ocorreram na área rural. Os dados ocupacionais das fichas analisadas revelam que em torno de 50% dos casos referem-se a trabalhadores não registrados e autônomos. Mesmo com fortes pressões políticas, o modelo econômico vigente favorece o uso indiscriminado desses e de outros agrotóxicos, os quais produzem danos ecológicos e sociais diversos^{37,38}.

A literatura indica que a exposição ocupacional de agricultores e de trabalhadores rurais a 2,4-D e seus derivados não ocorre de forma isolada. Ela é decorrente de uma combinação de agrotóxicos. Além disso, a avaliação e a mitigação de riscos à saúde associados, principalmente, aos compostos classificados como “seguros”, é dificultada pela sazonalidade da exposição³⁹.

Ponto de Boa Prática

A identificação, acolhimento e acompanhamento de trabalhadores rurais por profissionais dos Centros de Referência de Saúde do Trabalhador (Cerest) pressupõem uma orientação adequada em relação aos riscos ocupacionais associados à exposição aos agrotóxicos, além da realização de todos os encaminhamentos necessários para a recuperação da saúde, melhoria da qualidade de vida e outros procedimentos previstos nas políticas de Saúde do Trabalhador preconizadas pelo Ministério da Saúde⁴⁰.



Ações de Vigilância em Saúde

O 2,4 D é um agrotóxico largamente utilizado, inclusive em plantas transgênicas, aumentando desta forma a exposição dos trabalhadores e população em geral. Considerando o potencial tóxico desta substância, propõe-se como ações de Vigilância em Saúde:

- priorização dos modos de produção de alimentos que não utilizem agrotóxicos, como a agroecologia e agricultura orgânica;
- em casos de uso de agrotóxicos, recomenda-se a utilização de substâncias menos tóxicas em detrimento ao uso de substâncias de alta toxicidade aguda e com pouca informação dos efeitos crônicos, como é o caso do 2,4 D.

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 e o formulário de notificação de intoxicações apropriado.

Notifique todos os casos suspeitos de intoxicação exógena no Sinan. Ela é obrigatória a todos os profissionais de saúde, 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 a Portaria MS/SCTIE nº 43/2018, publicada em 16 de outubro de 2018 para maiores detalhes em relação à 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)⁴¹; Lei 6.015/1973; Portaria GM/MS de Consolidação nº 4 de 2017, anexo V (Origem: PRT MS/GM 204/2016)⁴²; 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 fluxograma para o atendimento de trabalhadores com suspeita de intoxicação por agrotóxicos publicado na Portaria MS/SCTIE nº43, de 16 de outubro de 2018)

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministerio da Agricultura Pecuaria e Abastecimento. AGROFIT [Internet]. [cited 2018 Nov 1]. Available from: http://agrofit.agricultura.gov.br/primeira_pagina/extranet/AGROFIT.html
2. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. Relatórios de comercialização de agrotóxicos [Internet]. Boletim Anual de Comercialização de Agrotóxicos. 2017 [cited 2018 Nov 6]. p. 1. Available from: <https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>
3. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Ann Emerg Med.* 2005;46(3):275–84.
4. Hiran S, Kumar S. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. *Asia Pacific J Med Toxicol* [Internet]. 2017;6(1):29–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616>



- 353856%0Ahttp://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBASE&issn=23224320&id=doi:&atitle=2%2C+4-D+dichlorophenoxyacetic+acid+poisoning%3B+Case+report+and+literature+review&stitle=Asia+Pac
5. US Environmental Protection Agency. 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D). 2007.
 6. IARC. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (IARC MONOGRAPHS-113). 2015.
 7. US-EPA. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 2013;(US Environmental Protection Agency-USEPA):277.
 8. Jervais, G.; Luukinen, B.; Buhl, K.; Stone D. 2,4-D General Fact Sheet [Internet]. National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. 2008 [cited 2018 Nov 5]. Available from: <http://npic.orst.edu/factsheets/24Dgen.html>
 9. Lerda D, Rizzi R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). 1991;262:47–50.
 10. Mazhar FM, Moawad KM, El-dakdoky MH, Amer AS. Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E. 2014;30(5):480–8.
 11. States USW, Schreinemachers DM. Children's Health | Article Birth Malformations and Other Adverse Perinatal Outcomes in Four. 2003;111(9):1259–64.
 12. Bradbery SM, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol Rev.* 2004;23(2):65–73.
 13. Jurewicz J, Hanke W, Sobala W, Ligocka D. Exposure to phenoxyacetic acid herbicides and predictors of exposure among spouses of farmers. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(1):51–6.
 14. Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) Epidemiology and Toxicology. *Metab Clin Exp* [Internet]. 2002;32(4):233–57. Available from: [file:///Users/Eric/Dropbox/Papers2 Dropbox/Articles/2002/Garabrant/Metabolism Clinical And Experimental 2002 Garabrant.pdf](file:///Users/Eric/Dropbox/Papers2%20Dropbox/Articles/2002/Garabrant/Metabolism%20Clinical%20And%20Experimental%202002%20Garabrant.pdf)%5Cpapers2://publication/uuid/9F630EBC-9E55-431F-8725-2639DE0EC395
 15. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Shostrom V, Hoppin JA, Kamel F, et al. HYPOTHYROIDISM AND PESTICIDE USE AMONG MALE. *J Occup Env Med.* 2013;55(10):1171–8.
 16. Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, Abdallah JM, Lombardi DP, Long LK, et al. Biomarker



- Correlations of Urinary 2,4-D Levels in Foresters : Genomic Instability and Endocrine Disruption. *Environ Health Perspect.* 2001;109(5):495–500.
17. Kim H, Park YI, Dong M. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-Induced Androgenic Action in Human Prostate Cancer Cells. *Toxicol Sci.* 2005;88(1):52–9.
 18. Roberts JR, Reigart JR. Recognition and Management of Pesticides Poisoning [Internet]. 6th ed. Agency USEP, editor. United States Environmental Protection Agency. Washington, DC; 2013. 272 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.09.004>
 19. 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.
 20. Maillet EL, Margolskee RF, Mosinger Jr B. Phenoxy herbicides and fibrates potently inhibit the human chemosensory receptor subunit T1R3. *J Med Chem.* 2009;52(21):6931–5.
 21. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, Onyon LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet.* 1990;335(8687):454–8.
 22. Singla S, Malvia S, Bairwa RP, Asif M, Goyal S. A rare case of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) poisoning. 2017;4(4):1532–3.
 23. Singh S, Yadav S, Sharma N, Malhotra P, Bambery P. Fatal 2,4-D (Ethyl Ester) Ingestion. *JAPI.* 2003;51(June):2002–3.
 24. Oghabian Z, Ghanbarzadeh N, Mehrpour O. Treatment of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) Poisoning ; a Case Study. 2014;4(3):104–7.
 25. Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 2008;7.
 26. Moshiri M, Mousavi SR, Etemad L. Management of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Intoxication by Hemodialysis : A Case Report. *Iran J Toxicol.* 2016;10(1):3–5.
 27. Zawahir S, Roberts DM, Palangasinghe C. Europe PMC Funders Group Acute intentional self-poisoning with a herbicide product containing fenoxaprop-P-ethyl, ethoxysulfuron and isoxadifen ethyl . A prospective observational study. 2011;47(8):792–7.
 28. Friesen EG, Jones GR, Vaughan D. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion. *Drug Saf.* 1990;5(2):155–9.
 29. 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>
30. BRETAG AH, DAWE SR, KERR DIB, MOSKWA AG. Myotonia As a Side Effect of Diuretic Action. *Br J Pharmacol*. 1980;71(2):467–71.
 31. Rao SM, Mutkule D, Venkategowda P, Mahendrakar K. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J Crit Care Med [Internet]*. 2014;18(5):328. Available from: <http://www.ijccm.org/text.asp?2014/18/5/328/132508>
 32. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Jer JHÖ, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. 2013;
 33. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):1–26.
 34. Prescott LF, Park J, Darrien I. Mecoprop intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7:111–6.
 35. Roberts DM, Buckley NA. Urinary alkalisation for acute chlorophenoxy herbicide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1(1).
 36. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S, Ivanovic D. Archives of Toxicology. *Arch Toxicol*. 1992;66:518–21.
 37. Soares WL, Firpo M, Porto DS. Uso de agrotóxicos e impactos econômicos sobre a saúde Pesticide use and economic impacts ABSTRACT. 2012;46(2):209–17.
 38. Porto MF de S. O trágico Pacote do Veneno: lições para a sociedade e a Saúde Coletiva. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2018;34(7). Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000700302&lng=pt&tlng=pt
 39. Arcury TA, Grzywacz JG, Talton JW, Chen H, Vallejos M, Galvan L, et al. *Am J Ind Med*. 2010;53(8):802–13.
 40. de Lacerda MJS, de Carvalho ACF. Artigo de revisão. *Rev Psicol [Internet]*. 2011;5(13):77–88. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000700302&lng=pt&tlng=pt
 41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5/2017. 5 Brasília; 2017.
 42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4/2017. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Brasília, DF, Brasil Brasília; 2017 p. 288p.



ANEXOS



Anexo IV.1 – PERGUNTAS PICO 2,4-D e seus derivados

Quadro IV.1.1 - Perguntas PICO relativas à intoxicação aguda por formulações à base de 2,4-D e seus derivados.

Perguntas	População	Intervenção	Comparação	Desfecho
1. Quais são as manifestações clínicas, sinais e sintomas que permitem suspeitar intoxicação aguda por 2,4-D e seus derivados?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homens e mulheres expostos a 2,4-D e seus derivados. Subgrupos específicos: Grávidas, criança e idosos	Descrição do quadro clínico por sistemas e via de exposição	
2. Como deve ser a anamnese no paciente com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados?	Manter a anamnese da abordagem geral			
3. Quais são as provas para realizar diagnóstico laboratorial de intoxicação aguda por 2,4-D e seus derivados?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados		
4. Quais são os testes auxiliam na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com 2,4-D e seus derivados?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados	Marcadores laboratoriais diversos (enzimas hepáticas, ionograma, etc)	
5. Quais são os critérios de gravidade específica para intoxicações agudas por 2,4-D e seus derivados?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados	Descrição dos fatores associados a gravidade da intoxicação	
6. Quais são os métodos de descontaminação efetivos na intoxicação por glifosato?	Busca sistemática com avaliação da evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados	-Descontaminação dérmica e ocular -Carvão ativado	Ausência da intervenção



			-Outras substâncias para reduzir absorção (ex.: leite) -Lavagem gástrica	
7. Quais são os métodos de eliminação efetivos na intoxicação por 2,4-D e seus derivados?	Busca sistemática com avaliação da evidência	Homens e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4-D e seus derivados	-hemodialise -Alcalinização urinária	Ausência da intervenção
8. Qual é o tratamento inicial para o paciente intoxicado com 2,4-D e seus derivados?	Para suporte considerar capítulo 1	Homens e mulheres potencialmente expostos a 2,4-D e seus derivados Subgrupo: trabalhadores	- Tratamento de suporte	
9. Qual é a melhor forma de fazer seguimento aos pacientes com intoxicação aguda por 2,4-D e seus derivados?	Capítulo 1	Homens e mulheres com intoxicação por 2,4-D e seus derivados		
10. Qual deve ser o acompanhamento, segmento e reabilitação do paciente intoxicado por 2,4-D e seus derivados?	Capítulo 1	Homens e mulheres que passaram pelo quadro de intoxicação por 2,4-D e seus derivados que possuem quadro de sintomatologia continuada		



ANEXO IV.2 Estratégias de Busca

Quadro IV.2.1 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4-D.

Quadro IV.2.2 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, na **Lilacs**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4-D.

Quadro IV.2.3. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.

Quadro IV.2.4 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, na **Lilacs**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.

Quadro IV.2.5. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no portal **Cochrane**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.



Quadro IV.2.1 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4-D.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Pubmed
PUBMED				
Perguntas de 1 a 7		Estratégia abrangente	("Pesticides"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Pesticide Residues"[Mesh]) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms] OR exposure[All Fields] OR intoxicat* [All Fields] OR excret* [All Fields] OR eliminat* [All Fields] OR residue* [All Fields] OR metabolite*[All Fields]) AND ("2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid"[Mesh] OR "Phenoxyacetates"[Mesh] OR "phenoxyacetic acid"[Supplementary Concept]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	83 (1a)
1. Quais são as manifestações clínicas, sinais e sintomas que permitem suspeitar de intoxicação aguda por 2,4 D?	Manifestações clínicas, toxíndromes, intoxicação aguda	Agrochemicals, Pesticides, Poisoning, Signs and symptoms, humans.	("Pesticides"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Pesticide Residues"[Mesh]) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms] OR exposure[All Fields] OR intoxicat* [All Fields] OR excret* [All Fields] OR eliminat* [All Fields] OR residue* [All Fields] OR metabolite*[All Fields]) AND ("2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid"[Mesh] OR "Phenoxyacetates"[Mesh] OR "phenoxyacetic acid"[Supplementary Concept]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	20 (1b)
2. Como deve ser a anamnese no paciente com suspeita de intoxicação por 2,4 D? (ABORDAGEM GERAL)	Anamnese, questionários clínicos, linguagem adequada das perguntas.	Agrochemicals, Pesticides, Intoxication, Poisoning, Interview, Physical Examination, humans.	("Pesticides"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Pesticide Residues"[Mesh]) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms] OR exposure[All Fields] OR intoxicat* [All Fields] OR excret* [All Fields] OR eliminat* [All Fields] OR residue* [All Fields] OR metabolite*[All Fields]) AND ("2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid"[Mesh] OR "Phenoxyacetates"[Mesh] OR "phenoxyacetic acid"[Supplementary Concept]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	



3. Qual o diagnóstico diferencial com relação a intoxicações causadas por substâncias cáusticas, herbicida paraquat ou outros agrotóxicos?	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4 D, diagnóstico diferencial	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis differential, humans.	acid"[Supplementary Concept]) AND ("Injury Severity Score"[Mesh] OR "Trauma Severity Indices"[Mesh] OR "interview"[Publication Type] OR "interviews as topic"[MeSH Terms] OR "interview"[All Fields] OR "Severity of Illness Index"[Mesh] OR "Simplified Acute
4. Quais são as provas para realizar diagnóstico laboratorial de intoxicação aguda por 2,4 D?	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4 D	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis, Clinical Laboratory Techniques, residues, humans,	Physiology Score"[Mesh] OR "Patient Acuity"[Mesh] OR ("Pulmonary Surfactants"[Mesh] OR "Surface-Active Agents"[Mesh] OR "Pathology, Clinical"[Mesh] OR "Decision Support Systems, Clinical"[Mesh] OR Clinical
5. Quais são os testes que auxiliam na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com 2,4 D?	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por 2,4 D	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis, Clinical examination, humans,	examination [All fields] OR "Clinical Chemistry Tests"[Mesh] OR "Chemistry, Clinical"[Mesh] OR "Clinical Decision-Making"[Mesh] OR "Clinical Laboratory Techniques"[Mesh] OR "Nursing Diagnosis"[Mesh] OR
6. Quais são os critérios de gravidade específica para intoxicações agudas por 2,4 D?	Descrição dos fatores associados a gravidade da intoxicação	Pesticides, Agrochemicals, Injury Severity Score, severity indexes	"Diagnosis, Oral"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "diagnosis" [Subheading]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "diagnosis" [Subheading] OR "signs and symptoms"[MeSH
			Terms] OR "Physical Examination"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms]) AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/08/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/10/2018.



Quadro IV.2.2 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, na **Lilacs**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4-D.

LILACS				
			Estratégia	
1. 2,4 D e Diagnóstico		2,4 D + diagnóstico	tw:((tw:"2, 4-D") OR (tw:"2,4-D") OR (tw:"2,4 D")) AND (tw:(diagn*)) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	3 (2a)
2. 2,4 D e sinais e sintomas		2,4 D + sinais e sintomas	(tw:"2, 4-D") OR (tw:"2,4-D") OR (tw:"2,4 D") AND (tw:(clini*)) OR (tw:(sinai*)) OR (tw:(sintom*)) OR (tw:(senal*)) AND (tw:(agrotóx*)) OR (tw:(pesticid*))	1 (2b)
3. 2,4 D e gravidade clínica		2,4 D + gravidade	(tw:"2, 4-D") OR (tw:"2,4-D") OR (tw:"2,4 D") AND (tw:(clini*)) OR (tw:(gravid*)) AND (tw:(agrotóx*)) OR (tw:(pesticid*))	0

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/08/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/10/2018.



Quadro IV.2.3. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Pubmed
PUBMED				
1. Quais são os métodos de descontaminação efetivos na intoxicação por 2,4 D?	Decontamination, methods, glyphosate	Agrochemicals, Pesticides, Intoxication, Poisoning, Decontamination, Glyphosate, humans.	("therapy" [Subheading] OR "Emergency Treatment"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] OR "Involuntary Treatment"[Mesh] OR "Conservative Treatment"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh] OR "complications" [Subheading] OR "Aftercare"[Mesh] OR "Retreatment"[Mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR Treatment* OR Decontam* [All Fields] OR Excret*) AND ("Pesticides"[Mesh] OR "Agrochemicals"[Mesh] OR "Pesticide Residues"[Mesh]) AND ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms] OR exposure[All Fields] OR intoxicat* [All Fields] OR excret* [All Fields] OR eliminat* [All Fields] OR residue* [All Fields] OR metabolite*[All Fields]) AND ("2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid"[Mesh] OR "Phenoxyacetates"[Mesh] OR "phenoxyacetic acid"[Supplementary Concept]) AND (human) AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	40 (1A)
2. Quais são os métodos de eliminação efetivos na intoxicação por 2,4 D?	Decontamination, therapy, excretion, methods, glyphosate	Agrochemicals, Pesticides, Intoxication, Poisoning, Decontamination, Excretion, glyphosate, humans.		
3. Qual é o tratamento inicial para o paciente intoxicado com 2,4 D?	Treatment, therapy, intoxication, glyphosate	Pesticides, Agrochemicals, treatment, therapy, glyphosate, humans.		
4. Qual é a melhor forma de fazer seguimento aos pacientes com intoxicação aguda por 2,4 D?	Follow-up, complications, glyphosate	Pesticides, Agrochemicals, Intoxication, diagnosis, aftercare, humans, glyphosate.		
5. Qual deve ser o acompanhamento, segmento e reabilitação do paciente intoxicado por 2,4 D?	Aftercare, follow-up, retreatment, rehabilitation, intoxication, poisoning, glyphosate	Pesticides, Agrochemicals, Intoxication, rehabilitation, follow-up, humans, glyphosate		

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/08/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/10/2018.



Quadro IV.2.4. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, na **Lilacs**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.

LILACS				
Pergunta/ assunto		Termos	Estratégia	
4. 2,4 D e Tratamento		2,4 D + tratamento	tw:((tw:("2, 4-D")) OR (tw:("2,4-D")) OR (tw:("2,4 D")) AND (tw:(tratam*)) AND (tw:(agrotóx*)) OR (tw:(pesticid*))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND type:("article"))	16 (2a)

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/08/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/10/2018.

Quadro IV.2.5. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no portal **Cochrane**, para as perguntas PICO do Capítulo 4- 2,4 D, Tratamento.

COCHRANE				
Pergunta/ assunto		Termos	Estratégia	
5. 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid			2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in Title, Abstract, Keywords in Trials'	1 (3a)

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/08/2018, idiomas inglês, português e espa



ANEXO IV.3 – ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS

IV.3.1: Diagnóstico– 2,4D

Quadro IV.3.1.1. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Pubmed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.1.2. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.1.3. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Lilacs- BVS**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.



Quadro IV.3.1.1 Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Pubmed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.

Busca	Artigo	Autores	Ano	Estudo considerado?
1A	Impact of presumed service-connected diagnosis on the Department of Veterans Affairs healthcare utilization patterns of Vietnam-Theater Veterans: A cross-sectional study.	Fried DA, Rajan M, Tseng CL, Helmer D.	2018	Não
	A review of Agent Orange and its associated oncologic risk of genitourinary cancers.	Chang C, Benson M, Fam MM.	2017	Não
	The dissipation and risk assessment of 2,4-D sodium, a preharvest anti-fruit-drop plant hormone in bayberries.	Zhao H, Yang G, Liang S, Huang Q, Wang Q, Dai W, Zhang Z, Wang W, Song W, Cai Z.	2017	Não
	Exploring exposure to Agent Orange and increased mortality due to bladder cancer.	Mossanen M, Kibel AS, Goldman RH.	2017	Não
	2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels.	Smith AM, Smith MT, La Merrill MA, Liaw J, Steinmaus C.	2017	Não
	A longitudinal study of atrazine and 2,4-D exposure and oxidative stress markers among Iowa corn farmers.	Lerro CC, Beane Freeman LE, Portengen L, Kang D, Lee K, Blair A, Lynch CF, Bakke B, De Roos AJ, Vermeulen RC.	2017	Sim



	Developmental toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in zebrafish embryos.	Li K, Wu JQ, Jiang LL, Shen LZ, Li JY, He ZH, Wei P, Lv Z, He MF.	2017	Não
	Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring.	Göen T, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M.	2016	Sim
	Wartime toxin exposure: recognising the silent killer.	Khan K, Wozniak SE, Coleman J, Didolkar MS.	2017	Não
	Legal liability for Agent Orange-related illnesses: a reassessment of the 2005 VAVA case and prospects for new litigation.	Klickermann F.	2016	Não
	Adult and child urinary 2,4-D in cities with and without cosmetic pesticide bylaws: a population-based cross-sectional pilot study.	Venners SA, Khoshnood N, Jeronimo M, Sobkowicz A,	2017	Sim
	Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology.	Beard JD, Engel LS, Richardson DB, Gammon MD, Baird C, Umbach DM, Allen KD, Stanwyck CL, Keller J, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F.	2016	Não
	Factors Influencing Dislodgeable 2, 4-D Plant Residues from Hybrid Bermudagrass (<i>Cynodon dactylon</i> L. x <i>C. transvaalensis</i>) Athletic Fields.	Jeffries MD, Gannon TW, Brosnan JT, Ahmed KA, Breeden GK.	2016	Não



	Interpreting biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid: Update to Biomonitoring Equivalents and population biomonitoring data.	Aylward LL, Hays SM.	2015	Sim
	Dioxins and cytogenetic status of villagers after 40 years of agent Orange application in Vietnam.	Sycheva LP, Umnova NV, Kovalenko MA, Zhurkov VS, Shelepchikov AA, Roumak VS.	2016	Não
	The Air Force Health Study Data and Specimens as a Resource for Researchers.	Styka AN, Butler DA.	2015	Sim
	Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study.	Landgren O, Shim YK, Michalek J, Costello R, Burton D, Ketchum N, Calvo KR, Caporaso N, Raveche E, Middleton D, Marti G, Vogt RF Jr.	2015	Não
	Association of Agent Orange With Plasma Cell Disorder: Further Evidence.	Munshi NC.	2015	Não
	Blue Water Navy Vietnam Veterans and Agent Orange Exposure.	[No authors listed]	2015	Não
	Serum concentrations of chlorinated dibenzo-p-dioxins, furans and PCBs, among former phenoxy herbicide production workers and firefighters in New Zealand.	't Mannetje A, Eng A, Walls C, Dryson E, McLean D, Kogevinas M, Fowles J, Borman B, O'Connor P, Cheng S, Brooks C, H Smith A, Pearce N.	2016	Sim



	Presumption of Herbicide Exposure and Presumption of Disability During Service for Reservists Presumed Exposed to Herbicide. Interim final rule.	Department of Veterans Affairs.	2015	Não
	Agent Orange and long-term outcomes after radical prostatectomy.	Ovadia AE, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ, Abern MR.	2015	Não
	Predictors of urinary levels of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, 3-phenoxybenzoic acid, and pentachlorophenol in 121 adults in Ohio.	Morgan MK.	2015	Sim
	2-Methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and bromoxynil herbicide death.	Berling I, Buckley NA, Mostafa A, Downes MA, Grice J, Medley G, Roberts MS, Isbister GK.	2015	Sim
	A critical review of the epidemiology of Agent Orange or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and lymphoid malignancies.	Chang ET, Boffetta P, Adami HO, Mandel JS.	2015	Não
	Response to: ME Ginevan et al. Exposure estimates in epidemiological studies of Korean veterans of the Vietnam War.	Stellman SD, Stellman JM.	2015	Não
	Exposure estimates in epidemiological studies of Korean veterans of the Vietnam War.	Ginevan ME, Watkins DK, Ross JH.	2015	Não



	Organophosphate pesticide exposure and dialkyl phosphate urinary metabolites among chili farmers in northeastern Thailand.	Taneeapanichskul N, Norkaew S, Siriwong W, Siripattanakul-Ratpukdi S, Maldonado Pérez HL, Robson MG.	2014	Sim
	Predictors for dioxin accumulation in residents living in Da Nang and Bien Hoa, Vietnam, many years after Agent Orange use.	Pham DT, Nguyen HM, Boivin TG, Zajacova A, Huzurbazar SV, Bergman HL.	2015	Não
	Environmental fate and dietary exposures of humans to TCDD as a result of the spraying of Agent Orange in upland forests of Vietnam.	Armitage JM, Ginevan ME, Hewitt A, Ross JH, Watkins DK, Solomon KR.	2015	Não
	Urinary biomarkers of exposure to insecticides, herbicides, and one insect repellent among pregnant women in Puerto Rico.	Lewis RC, Cantonwine DE, Anzalota Del Toro LV, Calafat AM, Valentin-Blasini L, Davis MD, Baker SE, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD.	2014	Sim
	Surfactant toxicity in a case of (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid herbicide intoxication.	Hwang I, Lee JW, Kim JS, Gil HW, Song HY, Hong SY.	2015	Sim
	Parental military service, agent orange exposure, and the risk of rhabdomyosarcoma in offspring.	Grufferman S, Lupo PJ, Vogel RI, Danysh HE, Erhardt EB, Ognjanovic S.	2014	Não
	Is science public health's BFF?	Brown TM.	2014	Não



	Challenges in investigating the association between Agent Orange and cancer: site-specific cancer risk and accuracy of exposure assessment.	Sinks TH.	2014	Não
	Agent Orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: a prospective cohort study.	Yi SW, Ohrr H.	2014	Não
	Chronic exposure to chlorophenol related compounds in the pesticide production workplace and lung cancer: a meta-analysis.	Zendehdel R, Tayefeh-Rahimian R, Kabir A.	2014	Não
	An unusual case of non-fatal poisoning due to herbicide 4-chloro-2-methyl phenoxyacetic acid (MCPA).	Tennakoon DA, Perera KA, Hathurusinghe LS.	2014	Sim
	Commentary on "Post-Vietnam military herbicide exposures in UC-123 Agent Orange spray aircraft".	Nieman JK.	2014	Não
	Response to commentary: Post-Vietnam military herbicide exposures in UC-123 Agent Orange spray aircraft.	Lurker PA, Berman F, Clapp RW, Stellman J.	2014	Não
	Agent Orange and heart disease: is there a connection?	Lowenstein J.	2014	Não
	Post-Vietnam military herbicide exposures in UC-123 Agent Orange spray aircraft.	Lurker PA, Berman F, Clapp RW, Stellman JM.	2014	Não



	Serum dioxin levels in Vietnamese men more than 40 years after herbicide spraying.	Manh HD, Kido T, Okamoto R, Xianliang S, Anh le T, Supratman S, Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H, Honma S, Nakano T, Takasuga T, Nhu DD, Hung NN, Son le K.	2014	Não
	Pesticide exposures to migrant farmworkers in Eastern NC: detection of metabolites in farmworker urine associated with housing violations and camp characteristics.	Raymer JH, Studabaker WB, Gardner M, Talton J, Quandt SA, Chen H, Michael LC, McCombs M, Arcury TA.	2014	Sim
	Simultaneous liquid-liquid extraction and dispersive solid-phase extraction as a sample preparation method to determine acidic contaminants in river water by gas chromatography/mass spectrometry.	Jiménez JJ.	2013	Não
	Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels and their association with age, body mass index, smoking, military record-based variables, and estimated exposure to Agent Orange in Korean Vietnam veterans.	Yi SW, Ohrr H, Won JU, Song JS, Hong JS.	2013	Não
	Agent Orange exposure and prevalence of self-reported diseases in Korean Vietnam veterans.	Yi SW, Ohrr H, Hong JS, Yi JJ.	2013	Não
	High cortisol and cortisone levels are associated with breast milk dioxin concentrations in Vietnamese women.	Kido T, Dao TV, Ho MD, Duc Dang N, Pham NT, Okamoto R, Pham TT, Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H, Honma S, Le SK, Nguyen HN.	2013	Não



	Disease associated with exposure to certain herbicide agents: peripheral neuropathy.	Department of Veterans Affairs.	2013	Não
	Dietary predictors of young children's exposure to current-use pesticides using urinary biomonitoring.	Morgan MK, Jones PA.	2013	Sim
	Triketone toxicity: a report on two cases of sulcotrione poisoning.	Boels D, Monteil-Ganière C, Turcant A, Bretaudeau M, Harry P.	2013	Não
	The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia.	Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA.	2014	Não
	The relationships between pesticide metabolites and neurobehavioral test performance in the third National Health and Nutrition Examination Survey.	Krieg EF Jr.	2013	Sim
	2,4-D exposure and risk assessment: comparison of external dose and biomonitoring based approaches.	Hays SM, Aylward LL, Driver J, Ross J, Kirman C.	2012	Sim
	Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) biomonitoring and epidemiology.	Burns CJ, Swaen GM.	2012	Sim
	Exposure to phenoxyacetic acid herbicides and predictors of exposure among spouses of farmers.	Jurewicz J, Hanke W, Sobala W, Ligocka D.	2012	Sim



	Uncaria tomentosa extracts protect human erythrocyte catalase against damage induced by 2,4-D-Na and its metabolites.	Bukowska B, Bors M, Gulewicz K, Koter-Michalak M.	2012	Não
	No association between Agent Orange exposure and monoclonal gammopathies.	Parikh JG, Pearlman E.	2012	Não
	Cancer incidence of 2,4-D production workers.	Burns C, Bodner K, Swaen G, Collins J, Beard K, Lee M.	2011	Não
	Clinical outcome of acute intoxication due to ingestion of auxin-like herbicides.	Park JS, Seok SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Park YH, Hong SY.	2011	Sim
	Science versus policy in establishing equitable Agent Orange disability compensation policy.	Brown MA.	2011	Não
	Agent Orange exposure and attributed health effects in Vietnam veterans.	Young AL, Cecil PF Sr.	2011	Não
	Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers.	Baharuddin MR, Sahid IB, Noor MA, Sulaiman N, Othman F.	2011	Sim
	Assessment of dermal exposure to pesticide residues during re-entry.	Belsey NA, Cordery SF, Bunge AL, Guy RH.	2011	Sim



	Concurrent 2,4-D and triclopyr biomonitoring of backpack applicators, mixer/loader and field supervisor in forestry.	Zhang X, Acevedo S, Chao Y, Chen Z, Dinoff T, Driver J, Ross J, Williams R, Krieger R.	2011	Sim
	The Air Force health study: an epidemiologic retrospective.	Buffler PA, Ginevan ME, Mandel JS, Watkins DK.	2011	Não
	Consideration of dosimetry in evaluation of ToxCast™ data.	Aylward LL, Hays SM.	2011	Sim
	Herbicide exposure and veterans with covered service in Korea. Final rule.	Department of Veterans Affairs.	2011	Não
	Impact of pesticide exposure misclassification on estimates of relative risks in the Agricultural Health Study.	Blair A, Thomas K, Coble J, Sandler DP, Hines CJ, Lynch CF, Knott C, Purdue MP, Zahm SH, Alavanja MC, Dosemeci M, Kamel F, Hoppin JA, Freeman LB, Lubin JH.	2011	Sim
	Toxicokinetics, including saturable protein binding, of 4-chloro-2-methyl phenoxyacetic acid (MCPA) in patients with acute poisoning.	Roberts DM, Dawson AH, Senarathna L, Mohamed F, Cheng R, Eaglesham G, Buckley NA.	2011	Sim
	A synopsis of 30 years of major accomplishments by the Pennsylvania Department of Health in Environmental Health (Part 1 of 2): the 1980s.	Logue JN, Sivarajah K.	2010	Não
	Case series of 2,4-D poisoning in Tikur Anbessa Teaching Hospital.	Azazh A.	2010	Sim



	Repeated pesticide exposure among North Carolina migrant and seasonal farmworkers.	Arcury TA, Grzywacz JG, Talton JW, Chen H, Vallejos QM, Galván L, Barr DB, Quandt SA.	2010	Sim
	The use of epidemiological evidence in the compensation of veterans.	Samet JM, McMichael GH 3rd, Wilcox AJ.	2010	Não
	Letter to the editor and response. Re: Production of illicit drugs, the environment, and human health, J of Toxicology and Environmental Medicine 2009;72 (15-16).	Gomez JG.	2010	Não
	Desmoplastic small round-cell tumor: an adult with previous exposure to agent orange.	Baz W, El-Soueidi R, Nakhf F, Aoun N, Chin N, Dhar M.	2010	Não
	Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994.	Schreinemachers DM.	2010	Sim
	Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida: a meta-analysis.	Ngo AD, Taylor R, Roberts CL.	2010	Não
	Assessment of a pesticide exposure intensity algorithm in the agricultural health study.	Thomas KW, Dosemeci M, Coble JB, Hoppin JA, Sheldon LS, Chapa G, Croghan CW, Jones PA, Knott CE, Lynch CF, Sandler DP, Blair AE, Alavanja MC.	2010	Sim



	Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers.	Boers D, Portengen L, Bueno-de-Mesquita HB, Heederik D, Vermeulen R.	2010	Sim
	Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003 to 2005: A longitudinal model.	Wilson NK, Strauss WJ, Iroz-Elardo N, Chuang JC.	2010	Sim
	TCDD exposure estimation for workers at a New Zealand 2,4,5-T manufacturing facility based on serum sampling data.	Aylward LL, Bodner KM, Collins JJ, Wilken M, McBride D, Burns CJ, Hays SM, Humphry N.	2010	Sim
	Predictors of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure among herbicide applicators.	Bhatti P, Blair A, Bell EM, Rothman N, Lan Q, Barr DB, Needham LL, Portengen L, Figgs LW, Vermeulen R.	2010	Sim
1B	A review of Agent Orange and its associated oncologic risk of genitourinary cancers.	Chang C, Benson M, Fam MM.	2017	Não
	Exploring exposure to Agent Orange and increased mortality due to bladder cancer.	Mossanen M, Kibel AS, Goldman RH.	2017	Não
	Wartime toxin exposure: recognising the silent killer.	Khan K, Wozniak SE, Coleman J, Didolkar MS.	2016	Não
	Interpreting biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid: Update to Biomonitoring Equivalents and population biomonitoring data.	Aylward LL, Hays SM.	2015	Não



	Dioxins and cytogenetic status of villagers after 40 years of agent Orange application in Vietnam.	Sycheva LP, Umnova NV, Kovalenko MA, Zhurkov VS, Shelepchikov AA, Roumak VS.	2016	Não
	The Air Force Health Study Data and Specimens as a Resource for Researchers.	Styka AN, Butler DA.	2015	Não
	Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study.	Landgren O, Shim YK, Michalek J, Costello R, Burton D, Ketchum N, Calvo KR, Caporaso N, Raveche E, Middleton D, Marti G, Vogt RF Jr.	2015	Não
	Presumption of Herbicide Exposure and Presumption of Disability During Service for Reservists Presumed Exposed to Herbicide. Interim final rule.	Department of Veterans Affairs.	2015	Não
	Agent Orange and long-term outcomes after radical prostatectomy.	Ovadia AE, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ, Abern MR.	2015	Não
	Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels and their association with age, body mass index, smoking, military record-based variables, and estimated exposure to Agent Orange in Korean Vietnam veterans.	Yi SW, Ohrr H, Won JU, Song JS, Hong JS.	2013	Não
	Disease associated with exposure to certain herbicide agents: peripheral neuropathy.	Department of Veterans Affairs.	2013	Não



	Triketone toxicity: a report on two cases of sulcotrione poisoning.	Boels D, Monteil-Ganière C, Turcant A, Bretaudeau M, Harry P.	2013	Não
	The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia.	Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA.	2014	Não
	Clinical outcome of acute intoxication due to ingestion of auxin-like herbicides.	Park JS, Seok SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Park YH, Hong SY.	2011	Não
	Case series of 2,4-D poisoning in Tikur Anbessa Teaching Hospital.	Azazh A.	2010	Não
	Desmoplastic small round-cell tumor: an adult with previous exposure to agent orange.	Baz W, El-Soueidi R, Nakhl F, Aoun N, Chin N, Dhar M.	2010	Não

Quadro IV.3.1.2. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.1.3. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site **Lilacs- BVS**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 4 – 2,4D.



2a	Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda asistida con láser de femtosegundo configuración Zig-Zag: Resultados a un año de seguimiento / Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in a Zig-Zag Pattern Assisted by Femtosecond Laser: 1 year follow up	Vélez, Mauricio; Velásquez, Luis; Rojas, Sebastián; Montoya López, Laura.	2017	Não
	Efecto Hipotensor de la Trabeculoplastia Láser / Hypotensive Effect of Laser Trabeculoplasty	Goyeneche, Fernando Gómez; Toquica Osorio, Jeanneth; Hernández Mendieta, Patricia; Sarmiento, Diana.	2017	Não
	Effects of the 2, 4-D herbicide on gills epithelia and liver of the fish Poecilia vivipara / Efeitos do herbicida 2, 4-D no epitélio das brânquias e no fígado do peixe Poecilia vivípara	Vigário, Ana F; Sabóia-Morais, Simone M. T.	2014	Não
2b	Effects of the 2, 4-D herbicide on gills epithelia and liver of the fish Poecilia vivipara / Efeitos do herbicida 2, 4-D no epitélio das brânquias e no fígado do peixe Poecilia vivípara	Vigário, Ana F; Sabóia-Morais, Simone M. T.	2014	REP



ANEXO IV.3.2 - Tratamento – 2,4D

Quadro IV.3.2.2. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Pubmed, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.2.2. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Lilacs- BVS, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.2.3. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Cochrane Library, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

Quadro IV.3.2.1. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Pubmed, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

Busca	Artigo	Autores	Ano	Estudo Considerado?
1A	Impact of presumed service-connected diagnosis on the Department of Veterans Affairs healthcare utilization patterns of Vietnam-Theater Veterans: A cross-sectional study.	Fried DA, Rajan M, Tseng CL, Helmer D.	2018	Não
	No treatment-related effects with aryloxyalkanoate dioxygenase-12 in three 28-day mouse toxicity studies.	Papineni S, Thomas J, Marshall VA, Juberg DR, Herman RA.	2018	Não
	The phytoremediation potential of <i>Plectranthus neochilus</i> on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and the role of antioxidant capacity in herbicide tolerance.	Ramborger BP, Ortis Gularte CA, Rodrigues DT, Gayer MC, Sigal Carriço MR, Bianchini MC, Puntel RL, Denardin ELG, Roehrs R.	2017	Não



	The influence of chemical protection on the content of heavy metals in wheat (<i>Triticum aestivum</i> L.) growing on the soil enriched with granular sludge.	Wołejko E, Łozowicka B, Kaczyński P, Konecki R, Grobela M.	2017	Não
	Biokinetic Analysis and Metabolic Fate of 2,4-D in 2,4-D-Resistant Soybean (<i>Glycine max</i>).	Skelton JJ, Simpson DM, Peterson MA, Riechers DE.	2017	Não
	Developmental toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in zebrafish embryos.	Li K, Wu JQ, Jiang LL, Shen LZ, Li JY, He ZH, Wei P, Lv Z, He MF.	2017	Não
	Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring.	Göen T, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M.	2017	Sim
	Wartime toxin exposure: recognising the silent killer.	Khan K, Wozniak SE, Coleman J, Didolkar MS.	2016	Sim
	Effects of oral administration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on reproductive parameters in male Wistar rats.	Marouani N, Tebourbi O, Cherif D, Hallegue D, Yacoubi MT, Sakly M, Benkhalifa M, Ben Rhouma K.	2017	Não
	Degradation and enantiomeric fractionation of mecoprop in soil previously exposed to phenoxy acid herbicides - New insights for bioremediation.	Frková Z, Johansen A, de Jonge LW, Olsen P, Gosewinkel U, Bester K.	2016	Não
	Ecotoxicological hazards of herbicides on biological attributes of <i>Zygogramma bicolorata</i> Pallister (Coleoptera: Chrysomelidae).	Hasan F, Ansari MS.	2016	Não



	Toxic and genotoxic effects of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-based herbicide on the Neotropical fish <i>Cnesterodon decemmaculatus</i> .	Ruiz de Arcaute C, Soloneski S, Larramendy ML.	2016	Não
	Factors Influencing Dislodgeable 2, 4-D Plant Residues from Hybrid Bermudagrass (<i>Cynodon dactylon</i> L. x <i>C. transvaalensis</i>) Athletic Fields.	Jeffries MD, Gannon TW, Brosnan JT, Ahmed KA, Breeden GK.	2016	Não
	Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the ventral prostate of rats during the peri-pubertal, pubertal and adult stage.	Pochettino AA, Hapon MB, Biolatto SM, Madariaga MJ, Jahn GA, Konjuh CN.	2016	Não
	Effects of Pesticide Mixtures on Host-Pathogen Dynamics of the Amphibian Chytrid Fungus.	Buck JC, Hua J, Brogan WR 3rd, Dang TD, Urbina J, Bendis RJ, Stoler AB, Blaustein AR, Relyea RA.	2015	Não
	Effect of PFOA/PFOS pre-exposure on the toxicity of the herbicides 2,4-D, Atrazine, Diuron and Paraquat to a model aquatic photosynthetic microorganism.	Rodea-Palomares I, Makowski M, Gonzalo S, González-Pleiter M, Leganés F, Fernández-Piñas F.	2015	Não
	Agent Orange and long-term outcomes after radical prostatectomy.	Ovadia AE, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ, Abern MR.	2015	Não
	Is science public health's BFF?	Brown TM.	2014	Não



	Post-Vietnam military herbicide exposures in UC-123 Agent Orange spray aircraft.	Lurker PA, Berman F, Clapp RW, Stellman JM.	2014	Não
	Transient effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) exposure on some metabolic and free radical processes in goldfish white muscle.	Kubrak OI, Atamaniuk TM, Husak VV, Lushchak VI.	2013	Não
	Enhanced herbicide metabolism induced by 2,4-D in herbicide susceptible Lolium rigidum provides protection against diclofop-methyl.	Han H, Yu Q, Cawthray GR, Powles SB.	2013	Não
	The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia.	Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA.	2014	Não
	Microbial degradation of the pharmaceutical ibuprofen and the herbicide 2,4-D in water and soil - use and limits of data obtained from aqueous systems for predicting their fate in soil.	Girardi C, Nowak KM, Carranza-Diaz O, Lewkow B, Miltner A, Gehre M, Schäffer A, Kästner M.	2013	Não
	Biochemical and histological evaluation of kidney damage after sub-acute exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rats: involvement of oxidative stress.	Tayeb W, Nakbi A, Trabelsi M, Miled A, Hammami M.	2012	Não



	The dioxin/POPs legacy of pesticide production in Hamburg: part 2--waste deposits and remediation of Georgswerder landfill.	Götz R, Sokollek V, Weber R.	2013	Não
	Dioxin/POPs legacy of pesticide production in Hamburg: part 1--securing of the production area.	Weber R, Varbelow HG.	2013	Não
	Evaluation of the role of the glutathione redox cycle in Cu(II) toxicity to green algae by a chiral perturbation approach.	Chen H, Chen J, Guo Y, Wen Y, Liu J, Liu W.	2012	Não
	Phytotoxicity and antioxidative enzymes of green microalga (<i>Desmodesmus subspicatus</i>) and duckweed (<i>Lemna minor</i>) exposed to herbicides MCPA, chloridazon and their mixtures.	Bisewska J, Sarnowska EI, Tukaj ZH.	2012	Não
	Clinical outcome of acute intoxication due to ingestion of auxin-like herbicides.	Park JS, Seok SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Park YH, Hong SY.	2011	Sim
	Hypolipidimic and antioxidant activities of virgin olive oil and its fractions in 2,4-diclorophenoxyacetic acid-treated rats.	Nakbi A, Tayeb W, Dabbou S, Chargui I, Issaoui M, Zakhama A, Miled A, Hammami M.	2012	Não
	Concurrent 2,4-D and triclopyr biomonitoring of backpack applicators, mixer/loader and field supervisor in forestry.	Zhang X, Acevedo S, Chao Y, Chen Z, Dinoff T, Driver J, Ross J, Williams R, Krieger R.	2011	Não



	Enantioselective oxidative damage of chiral pesticide dichlorprop to maize.	Wu T, Li X, Huang H, Zhang S.	2011	Não
	Toxicokinetics, including saturable protein binding, of 4-chloro-2-methyl phenoxyacetic acid (MCPA) in patients with acute poisoning.	Roberts DM, Dawson AH, Senarathna L, Mohamed F, Cheng R, Eaglesham G, Buckley NA.	2011	Não
	A synopsis of 30 years of major accomplishments by the Pennsylvania Department of Health in Environmental Health (Part 1 of 2): the 1980s.	Logue JN, Sivarajah K.	2010	Não
	Case series of 2,4-D poisoning in Tikur Anbessa Teaching Hospital.	Azazh A.	2010	Sim
	Prior exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides increases the allergic potential of environmental chemical allergens in a local lymph node assay.	Fukuyama T, Kosaka T, Tajima Y, Ueda H, Hayashi K, Shutoh Y, Harada T.	2010	Não
	Dietary olive oil effect on antioxidant status and fatty acid profile in the erythrocyte of 2,4-D- exposed rats.	Nakbi A, Tayeb W, Dabbou S, Issaoui M, Grissa AK, Attia N, Hammami M.	2010	Não
	Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide "Désormone lourde".	Tayeb W, Nakbi A, Trabelsi M, Attia N, Miled A, Hammami M.	2010	Não
	Fabrication and electrochemical treatment application of a novel lead dioxide anode with superhydrophobic surfaces, high oxygen evolution potential, and oxidation capability.	Zhao G, Zhang Y, Lei Y, Lv B, Gao J, Zhang Y, Li D.	2010	Não



	Confirmed 2,4-dichlorophenoxyacetic acid toxicosis in a dog.	Chen AV, Bagley RS, Talcott PA.	2010	Não

Quadro IV.3.2.2 Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Lilacs- BVS, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

2a	Production of pigments in <i>Alternanthera sessilis</i> calli mediated by plant growth regulators and light / Produção de pigmentos em calos de <i>Alternanthera sessilis</i> mediados por reguladores de crescimento e luz	Milech, Cristini; Lucho, Simone Ribeiro; Kleinowski, Alírcia Moraes; Dutra, Débora Berwaldt; Soares, Mariana Mühlenberg; Braga, Eugenia Jacira Bolacel.	2017	Não
	Aspectos biológicos de <i>Tetranychus ludeni</i> Zacher, 1913 (Acari: Tetranychidae) alimentados com folhas de batata-doce pulverizadas com o 2,4-D / Biological aspects of <i>Tetranychus ludeni</i> Zacher, 1913 (Acari: Tetranychidae) fed on sweet potato leaves sprayed with 2,4-D	Silva, Ludmila Aglai da; Soares, Marcus Alvarenga; Aguiar, Luciana Monteiro; Ferreira, Caroline Conrado; Vieira, Estela Rosana Durães; Santos, José Barbosa dos.	2017	Não
	Atividade residual e carência irregular do ácido diclorofenoxiacético (2, 4-d) no desenvolvimento inicial da soja / Residual activity and irregular depletion of dichlorophenoxyactic acid (2, 4-d) in the early development of soybean / Actividad residual y carencia irregular del ácido diclorofenoxiacético (2, 4-d) en el desarrollo inicial de la soja	Cecato, Gustavo Cândido; Souza, André Vasquez; Quemel, Franciele da Silva; Valle, Juliana Silveira do; Gomes, Simone de Melo Santana; Lopes, Ana Daniela.	2017	Não
	Efecto de Dicamba y de ácido 2,4 diclorofenoxiacético sobre la embriogénesis somática en caña de azúcar /	Alvez, Beatriz; Oropeza, Maira.	2015	Não



	Effect of Dicamba and 2,4 dichlorophenoxyacetic acid on sugarcane somatic embryogenesis			
	In vitro germination, callus induction and phenolic compounds contents from <i>Pyrostegia venusta</i> (Ker Gawl) Miers / Germinação in vitro, indução de calos e teores de compostos fenólicos em <i>Pyrostegia venusta</i> (Ker Gawl) Miers	Braga, Karina de Queiroz; Coimbra, Mairon César; Castro, Ana Hortênciã Fonsêca.	2015	Não
	Inducción de callos embriogénicos y formación de proembriones somáticos en <i>Pterogyne nitens</i> Tull "tipa colorada" / Embriogenic calli induction and somatic proembryo formation in <i>Pterogyne nitens</i> Tull	Vacca Molina, Maritza; Cristina Bonomo, María Luisa; Avilés, Zulma; Díaz, Lucía.	2014	Não
	Adjuvantes na deriva de 2,4-D + glyphosate em condições de campo / Adjuvants on spray drift of 2,4-D + glyphosate in field conditions	Costa, Augusto Guerreiro Fontoura; Velini, Edivaldo Domingues; Rossi, Caio Vitagliano Santi; Corrêa, Marcelo Rocha; Negrisoli, Eduardo; Fiorini, Marcus Vinicius; Siono, Luis Marcelo.	2014	Não
	Seletividade de herbicidas em trevo-branco no estágio fenológico de expansão do primeiro trifólio / Herbicide selectivity on white clover in phenological stage of first trifoliolate expanding	Machado, Danielle; Lustosa, Sebastião Brasil Campos; Baldissera, Tiago Celso; Turok, João Daniel Nerone; Machado, Marielle; Watzlawick, Luciano Farinha; Mendonça, Cristina Gonçalves de; Pelissari, Adelino.	2013	Não
	Cultivos celulares de <i>Choibá Dipteryx oleifera</i> Benth / Cell cultures of <i>Choiba Dipteryx oleifera</i> Benth	Murillo Gómez, Paola A; Atehortúa, Lucía.	2013	Não



Establishment of cell suspension cultures of two Costa Rican <i>Jatropha</i> species (Euphorbiaceae) / Establecimiento de suspensiones celulares de dos especies <i>Jatropha</i> (Euphorbiaceae) de Costa Rica	Solís-Ramos, Laura Yesenia; Carballo, Laura Miranda; Valdez-Melara, Marta.	2013	Não
Superação de dormência das sementes controle químico de plantas de <i>Momordicacharantia</i> L / Overcoming dormancy seeds and chemical control of <i>Momordicacharantia</i> L. plants	Parreira, Mariana Casari; Cardozo, Nilceu Piffer; Pereira, Fernanda Campos Mastrotti; Alves, Pedro Luis da Costa Aguiar.	2012	Não
Factores que influyen en la embriogénesis somática in vitro de palmas (Arecaceae) / Factors affecting in vitro somatic embryogenesis of palms (Arecaceae)	Viñas, María; Jiménez, Víctor M.	2011	Não
Somatic embryogenesis and plant regeneration from callus cultures of <i>Cleome rosea</i> Vahl	Simões, Claudia; Albarello, Norma; Callado, Cátia Henriques; Castro, Tatiana Carvalho de; Mansur, Elisabeth.	2010	Não
Effects of 2,4-D on the germination of megaspores and initial development of <i>Regnellidium diphyllum</i> Lindman (Monilophyta, Marsileaceae) / Efeitos do 2,4-D sobre a germinação de megásporos e o desenvolvimento inicial de <i>Regnellidium diphyllum</i> Lindman (Monilophyta, Marsileaceae)	Cassanego, MBB; Droste, A; Windisch, PG.	2010	Não
Enraizamento de estacas de atemoieira (<i>Annona Cherimola</i> Mill. x <i>A. squamosa</i> L.) cv. Gefner submetidas a tratamento lento e rápido com auxinas / Rooting of atemoya (<i>Annona cherimola</i> Mill. x <i>A. squamosa</i> L.) cv. Gefner cuttings subjected to slow and fast treatment with auxins	Ferreira, Gisela; Ferrari, Tainara Bortolucci.	2010	Não
Efeito de diferentes reguladores de crescimento na regeneração in vitro de pau-rosa (<i>Aniba rosaeodora</i>	Jardim, Lyana Silva; Sampaio, Paulo de Tarso Barbosa; Costa, Suely de	2010	Não



	Ducke) / Effect of different growth regulators in vitro propagation of Aniba rosaeodora Ducke	Souza; Gonçalves, Cláudia de Queiroz Blair; Brandão, Hélio Leonardo Moura.		
--	---	--	--	--

Quadro IV.3.2.3. Consideração sobre a utilização dos artigos resultantes da busca sistemática no site Cochrane Library, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 4 – 2,4D.

3a	Urinary alkalinisation for acute chlorophenoxy herbicide poisoning	Darren M Roberts, Nick Buckley	2007	Sim
-----------	--	--------------------------------	------	-----



Anexo IV.4 – Síntese de Evidências 2,4-D

ANEXO IV.4.1 – DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM INICIAL

Após a busca exploratória sobre o atendimento inicial e diagnóstico de intoxicações por 2,4-D, optou-se por não utilizar a revisão sistemática como metodologia para esse item porque as recomendações encontradas são aplicáveis a todos os tipos de agrotóxicos, sendo, em sua maioria, pontos de boa prática, os quais foram também apresentados no Capítulo 1 das presentes diretrizes.

Quadro V. 4.1.1 Síntese de evidências para o diagnóstico e abordagem inicial de intoxicações por 2,4-D.

ANEXO IV.4.2 – TRATAMENTO

Após a busca exploratória sobre o tratamento de intoxicações por 2,4-D, poucos artigos emergiram, sendo que a maioria deles já estavam relacionados ao diagnóstico e atendimento inicial. Optou-se, portanto, por não utilizar a revisão sistemática como metodologia para esse item porque as recomendações encontradas são aplicáveis a todos os tipos de agrotóxicos, sendo, em sua maioria, pontos de boa prática, os quais foram apresentados nos outros capítulos das presentes diretrizes

Quadro IV.4.2.1: Síntese de evidências para os tratamentos utilizados em pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos (não específico para 2,4-D)



Quadro IV.4.1: Síntese de evidências da busca sistemática – Capítulo 2,4D – diagnóstico

REFERÊNCIA	DELINEAM.	PICO	DESFECHO	TIPO DE SINTOMAS/ ANÁLISES	EVIDÊNCIAS DO ARTIGO
Lerro et al., 2017	Longitudinal (EUA)		Estresse oxidativo	Deteção de marcadores de estresse oxidativo na urina (crônico)	<p>Utilizaram, no estudo, indivíduos produtores de milho e um grupo controle não agrícola para examinar o impacto da exposição aos herbicidas atrazine e ao ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) nos marcadores de estresse oxidativo. O estudo foi conduzido nos EUA.</p> <p>225 amostras de urina foram coletadas durante cinco períodos agrícolas (pré-plantio, plantio, crescimento, colheita, entressafra) para 30 agricultores que aplicaram pesticidas ocupacionalmente e 10 controles que não fizeram; todos eram homens não-fumantes com idades entre 40 e 60 anos.</p> <p>Foram definidos cinco períodos de estudo: pré-plantio (T1, baseline), plantio (T2), cultivo (T3, T4), colheita (T5) e entressafra (T6).</p> <p>Como resultado do estudo, o 2,4-D pode estar associado ao estresse oxidativo devido a aumentos modestos no 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), um marcador de dano oxidativo ao DNA, e 8- isoprostaglandin-F₂α (8-isoPGF), um produto da peroxidação lipoprotéica, por exposição recente ao 2,4-D.</p>
Göen et al., 2016	Não é escopo		Análise de exposição a agrotóxicos por meio da dieta		<p>Análise de dieta orgânica e exposição a agrotóxicos. O estudo confirma que uma intervenção de dieta orgânica resulta em menor exposição considerável a agrotóxicos organofosforados e piretróides.</p>



Venners et al., 2017	TransVersal (Canadá)		Detecção 2,4D na urina de adultos e crianças	Análise urina para biomonitoramento	<p>Estudo realizado em Abril e Junho de 2009 (Canadá). O estudo piloto foi feito em quatro municípios na Colúmbia Britânica, Canadá - dois municípios que proibiam o uso de agrotóxicos para uso doméstico (Vancouver e Port Moody) e dois que não proibiam (Richmond e New Westminster). Nesse estudo, utilizaram as concentrações urinárias de ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) como indicador de exposição ao herbicida.</p> <p>Foram recrutadas 10 residências por município. Os participantes adultos receberam copos de coleta de urina e foi solicitado para coletar a urina no dia seguinte, quando eles e seus filhos planejassem ficar dentro dos limites de seu município. Tanto a criança como o adulto cuidador forneceram duas amostras de urina do mesmo dia: uma primeira matinal e outra recolhida a qualquer hora da tarde. Amostras colhidas do aspirador de pó da residência também foram levadas para análise.</p> <p>As três medidas de 2,4-D foram: concentrações na urina de cuidadores adultos, urina de crianças e em pó do aspirador doméstico.</p> <p>Para quase todos os determinantes hipotéticos, houve pouca diferença entre os municípios. A exceção foi o consumo de alimentos orgânicos. Metade dos domicílios em Vancouver consumiu cerca de 50% de alimentos orgânicos, mas apenas 20% em New Westminster, 10% em Port Moody e 0% em Richmond (Valor exato de teste de Fisher = 0,04). Cinco dos 40 agregados familiares relataram nunca ter usado herbicidas; no entanto, nenhum os utilizou nos últimos 7 dias</p>
----------------------	----------------------	--	--	-------------------------------------	---



					<p>antes da coleta de urina. Ingredientes ativos em produtos anteriormente usados incluíram ácido acético (três domicílios), dicamba / MCPA (um domicílio), 2,4-D / mecoprop-P/dicamba (um domicílio) e não especificado (dois domicílios).</p> <p>As concentrações urinárias de 2,4-D para os participantes estavam bem abaixo das doses Equivalentes de referência de biomonitoramento definidas pela US-EPA (BERfD = 200 µg 2,4-D / l de urina) ou Health Canada (BERfD = 700 µg 2,4 -D / l de urina). A maior concentração de 2,4-D na amostra foi de 19µg 2,4-D / l de urina. Quando a urina de adultos e crianças foram analisadas em conjunto, o logaritmo natural do 2,4-D foi significativamente associado a uma dieta >50% de alimento orgânico ($\beta = -0,6$ (0,3) µg/l, P = 0,05).</p> <p>O estudo concluiu que os alimentos são uma rota importante de exposição ao 2,4-D, especialmente quando exposições agudas de aplicações de agrotóxicos estão ausentes.</p>
Aylward e Hays, 2015	Análise laboratorial de amostras em context de análise longitudinal		Deteção 2,4D urinário	Biomonitora-mento	<p>Esta avaliação baseia-se em uma avaliação de toxicidade atualizada da US EPA (USEPA, 2013), uma avaliação atualizada das taxas de excreção de fluxo urinário e creatinina usadas para calcular Valores de Equivalente de Biomonitoramento (BE) (baseado na avaliação de Aylward et al., 2015) e recente representatividade da população pelos dados de biomonitoramento urinário para 2,4-D do <i>Canadian Health Measures SurVey</i> (CHMS).</p> <p>Os dados de biomonitoramento de 2,4-D urinário estão disponíveis para a população geral dos EUA, para agricultores e suas famílias, e em Vários outros contextos; esses dados</p>



				<p>foram previamente revisados (Aylward et al., 2010; Hays et al., 2012). Dois grandes conjuntos de dados estavam disponíveis para a população geral dos EUA e um terceiro conjunto de dados para o Canadá. Esses dados de biomonitoramento urinário podem ser comparados aos Valores de BE correspondentes à dose de referência US-EPA para fornecer uma avaliação dos níveis relativos de exposição na população geral em comparação com os níveis identificados pelo processo de avaliação de risco, como toleráveis ou seguros para a exposição da população geral. A comparação de dados em crianças e adultos não revela diferenças notáveis entre as concentrações urinárias nos conjuntos de dados da população dos EUA e Canadá.</p> <p>O Valor de referência base crônico atualizado da US-EPA de 0,21 mg/kg-d resulta em Valores atualizados de BE de 10.500 e 7.000 mg/L para adultos e crianças, respectivamente. A comparação dos dados representativos da população atual com esses Valores de BE mostra que as concentrações de biomarcadores populacionais são mais de 5000 vezes inferiores aos Valores de BE correspondentes à atualização os Valores de referência da US-EPA. Essa avaliação de risco baseada em biomonitoramento apoia a conclusão de que os padrões atuais de uso nos EUA e Canadá resultam em exposições incidentais na população em geral, que os autores consideram insignificantes, no contexto da atual avaliação de risco do 2,4-D.</p> <p>(Este manuscrito foi preparado sob um contrato do Grupo de Trabalho da Indústria II sobre Dados de Pesquisa em 2,4-D.)</p>
--	--	--	--	--



Styka e Butler, 2015	Longitudinal		Relato sobre a coleta das amostras	Relato sobre a coleta das amostras – possibilidades de utilização	Esse estudo derivou do “Air Force Health Study”, EUA e consiste na avaliação da saúde de militares após exposição a agrotóxicos. Informações a respeito dos exames físicos, questionários e prontuários médicos, originadas do Instituto de Medicina da Força Aérea americana, foram eletronicamente armazenadas em uma base de dados para a pesquisa. Esses dados da coorte da Ranch Hand e os bio-espécimes tiveram uma influência particular na compreensão científica da farmacocinética da dioxina e sua meia-vida em humanos, porque existem poucos estudos longitudinais que coletaram amostras de uma população exposta. Artigo apenas relata a importância dessa coleta e do banco de dados, não há resultados.
Mannetje et al., 2016	Longitudinal - NoVa Zelândia		Não é escopo Estudo crônico	Não é escopo Estudo crônico	O objetivo desse estudo foi quantificar as concentrações séricas de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) e compostos semelhantes à dioxina em ex-trabalhadores de produção de herbicida e bombeiros, 20 anos após a produção de 2,4,5-T cessar. O estudo coletou amostras de sangue em 244 indivíduos que participaram do estudo de coorte original. Foram selecionados os indivíduos que haviam trabalhado na produção desses agrotóxicos, por pelo menos 1 mês, entre 1969 a 1984. A coleta foi realizada entre 2007 e 2008.
Morgan 2015	TransVersal derivado de uma coorte		Níveis urinários de 2,4D	Monitoramento de populações - Crônico Não é escopo	Os objetivos desse trabalho foram quantificar os níveis urinários de ácido 2,4-diclorofenoxyacético (2,4-D), 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP), ácido 3-fenoxibenzóico (3 -PBA) e pentaclorofenol (PCP) em 121 adultos durante um período de monitoramento de 48h e para examinar as associações entre fatores sociodemográficos e de estilo de vida



				<p>seleccionados e os níveis urinários de cada biomarcador de pesticidas. Adultos, com idades entre 20 e 49 anos, foram recrutados em seis condados de Ohio (OH) em 2001. Os participantes coletaram de quatro a seis amostras de urina e preencheram questionários e agendas em casa durante um período de monitoramento de 48 horas.</p> <p>A coorte do estudo consistiu em 127 crianças pré-escolares e seus 127 cuidadores primários adultos que foram recrutados em seis condados, incluindo Cuyahoga, Defiance, Fayette, Franklin, Hamilton e Licking (Ohio - EUA). Nesta coorte, 69 cuidadores adultos permaneceram em casa com seus filhos durante o dia, enquanto 58 cuidadores adultos foram ao trabalho e deixaram seus filhos em creches licenciadas durante o dia. Para os adultos, a amostragem ocorreu em sua residência durante um período de monitoramento de 48h entre abril e novembro de 2001. Os adultos coletaram suas próprias amostras de urina e completaram questionários durante o período de monitoramento.</p> <p>Os biomarcadores de agrotóxicos foram detectados em $\geq 89\%$ das amostras de urina, com exceção do 3-PBA (66%). Níveis urinários medianos de 2,4-D, TCP, 3-PBA e PCP foram 0,7, 3,4, 0,3 e 0,5 ng/mL, respectivamente.</p> <p>Além disso, 55% das amostras de urina, dos adultos, tinham níveis detectáveis de todos os quatro biomarcadores de agrotóxicos. Os níveis medianos de TCP na urina (3,4 ng / mL) foram pelo menos quatro vezes maiores em comparação com os níveis urinários medianos de 2,4-D, 3-PBA e PCP ($\leq 0,7$ ng/mL). Os Valores máximos de 2,4-D urinário, TCP, 3-PBA e</p>
--	--	--	--	---



					<p>PCP, nesses adultos, foram 8,1, 30,5, 4,9 e 3,7 ng/mL, respectivamente. Para as amostras de urina ajustadas com creatinina, as concentrações medianas de TCP na urina (2,6 ng/mL) foram também pelo menos cinco vezes maiores do que as concentrações medianas de 2,4-D, 3-PBA e PCP (<0,5 ng/mg).</p> <p>Concentrações urinárias de 2,4-D foram significativamente maiores ($p = 0,025$) em adultos jovens (GM = 0,80 ng / mL) em comparação com adultos mais velhos (GM = 0,54 ng / mL).</p> <p>Os preditores: consumo de “snacks”, tempo em casa e níveis de creatinina foram preditores significativos ($p < 0,05$) para maiores concentrações urinárias de 2,4D em adultos, e a raça foi um preditor marginalmente significativo ($p = 0,093$). Em particular, os níveis ajustados de 2,4-D urinário foram significativamente maiores ($p = 0,043$) em participantes que consumiram snacks doces ou salgados ≥ 2 vezes em comparação com < 2 vezes durante o período de monitoramento de 48h. Os adultos também tiveram níveis significativamente mais altos ($p = 0,038$) para aqueles que gastaram < 3 h em comparação com ≥ 3 h fora de casa durante o período de monitoramento. Além disso, os níveis de 2,4D foram marginalmente maiores ($p = 0,093$) em participantes negros comparados aos participantes brancos.</p>
Berling et al., 2015	Relato de Caso (Austrália)		Mortalidade	Sinais e sintomas após ingestão de MCPA	Relatou-se um caso fatal de um senhor de 37 anos que ingeriu 200mL de um herbicida de co-formulação Ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético (MCPA) / bromoxynil. (“Bin-die” 200 g/l de MCPA e 200 g/l de 3,5-dibromo-4-



				<p>hidroxibenzonitrila [bromoxinil] misturado com um solvente de hidrocarboneto).</p> <p>Embora tenha chegado ao hospital dentro de 2h após a ingestão intencional e seu estado clínico estivesse bem no exame inicial, o paciente piorou drasticamente até 18h após. No momento da entrada do pronto-atendimento que ele tinha náuseas, Vômitos e diarreia e foi administrado fluido intraVenoso.</p> <p>Na chegada, estava alerta e diaforético, com frequência cardíaca (FC) de 95 batimentos por minuto e pressão arterial (PA) de 140/102 mmHg e frequência respiratória (FR) de 22 respirações por minuto. Com base na grande ingestão do produto, e não pela clínica, ele foi internado na unidade de terapia intensiva para observação e alcalinização urinária. Ele estava levemente agitado e recebeu 10 mg de diazepam por Via oral. Os exames de sangue mostraram uma contagem de células brancas $18 \times 10^9/l$ ($4-11 \times 10^9/l$), neutrófilos $15,4 \times 10^9/L$. A creatinina era de 103 mmol/l ($64-104 \text{ mmol/l}$). Cerca de 8h após a ingestão, tornou-se diaforético e taquipneico, frequência respiratória (FR): 30, mas não estava hipóxico nas saturações periféricas de oxigênio. Ele ficou mais agitado apesar de uma administração adicional de 15 mg de diazepam por Via oral. Sua FR aumentou gradualmente para 36 às 12 h pós-ingestão. Manteve suas saturações de oxigênio a 100% no ar ambiente, apesar do baixo PO₂ nos gases sanguíneos. A gasometria arterial mostrou pH 7,48; pCO₂, 33 mmhg; pO₂, 51 mmhg e excesso de base, 1,6 mmol / l. A radiografia de tórax foi normal e não houve evidência de aspiração. A alcalinização urinária foi cada vez menos eficaz e o pH urinário caiu para 7,0. A</p>
--	--	--	--	--



					<p>contagem de células brancas e neutrófilos aumentaram e a creatinina subiu para 112 µmol/L.</p> <p>Após 16h ele foi intubado e permaneceu taquicárdico, diaforético e desenvolveu hipertermia (40°C) com hipotensão. A temperatura chegou a atingir 42,5°C e após 20h da ingestão, sofreu uma parada cardíaca sistólica, da qual não pôde ser ressuscitado.</p> <p>Duas horas após a ingestão, a concentração sérica de MCPA foi de 83,9mg/ml e a concentração de bromoxinil foi de 137µg/ml. Pouco antes da morte, 19h após a ingestão, a concentração de MCPA foi de 100 µg/ml e a concentração de bromoxinil foi de 78,8 µg/ml.</p>
Taneepanichskul et al., 2014	Não é escopo				Estudo não aborda agrotóxicos fenoxiacéticos, apenas organofosforados.
Lewis et al., 2014	Longitudinal		Biomarcadores urinários de exposição	Detecção urinária de agrotóxicos	<p>Estudo realizado em 54 mulheres grávidas, em Porto Rico, mensurou a concentração urinária de diversos elementos encontrados em repelente de insetos, incluindo 2,4D.</p> <p>Trata-se de uma parte de um estudo de coorte prospectiva em andamento na região norte de Porto Rico, projetada para avaliar a possível relação entre exposições ambientais tóxicas e risco de parto prematuro e outros resultados adversos da gravidez. Houve a análise de 152 amostras de urina, para esse estudo.</p> <p>O estudo calculou as distribuições das concentrações de biomarcadores e as comparou com aquelas de mulheres em idade reprodutiva, da população geral dos EUA, quando</p>



				<p>disponíveis. Também foram coletados dados demográficos, consumo de frutas selecionadas, Vegetais e leguminosas nas últimas 48h, e questões relacionadas a pragas, e associações entre essas Variáveis e concentrações de biomarcadores.</p> <p>Como resultado, obteve-se que as concentrações urinárias de percentil 95 do DEET, 3-PBA, trans-DCCA e 2,4-D foram menores do que as mulheres em idade reprodutva no continente americano, enquanto concentrações urinárias de percentil 95 de 4-F-3-PBA cis-DBCA e 2,4,5-T foram semelhantes. Não houve associações estatisticamente significativas entre as concentrações urinárias dos analitos e o tempo de coleta de urina (manhã Vs. tarde) ou a idade da mulher (<24 <i>Versus</i> ≥24 anos).</p> <p>As mulheres que tinham maior probabilidade ($p < 0,05$) de ter maiores concentrações urinárias de biomarcadores de agrotóxicos possuíam menor escolaridade (DCBA e trans-DCCA), estavam desempregadas (DHMB) ou casadas (2,4-D - (OR: 3.5, 95% CI: 1.5, 8.4)). As mulheres que consumiram couve (OR: 5,9, 95% CI: 1,3, 26,7) ou espinafre (OR: 4,4, 95% CI: 1,1, 17,9) nas últimas 48h apresentaram maior probabilidade de ter concentrações urinárias detectáveis de 2,4-D em relação às mulheres que não consumiram esses alimentos no mesmo período. O consumo de couve, espinafre e, potencialmente, outras Verduras folhosas podem ser determinantes importantes da exposição a certos pesticidas.</p>
--	--	--	--	--



					Como conclusão, os autores dizem precisar de mais pesquisas para entender quais aspectos dos biomarcadores identificados leVariam a uma maior exposição, e se a exposição durante a graVidez está associada à efeitos adVersos à saúde.
Hwang et al., 2015	Relato de caso e análise <i>in Vitro</i> (Coreia)		Morbidade por intoxicação MCPA	Sinais e sintomas	<p>Caso de intoxicação por Ácido (4-cloro-2-metilfenoxi) acético (MCPA).</p> <p>Tratou-se de uma mulher de 76 anos que apresentou inconsciência, choque e insuficiência respiratória após ingestão de 100 mL de herbicida MCPA (apresentação no pronto atendimento após 3h da ingestão). O artigo também analisou se o surfactante na formulação foi o responsável químico pelos sintomas tóxicos nessa paciente.</p> <p>A chamada "síndrome do surfactante" na intoxicação aguda por agrotóxico é um sintoma que compreende hipotensão, inconsciência e falha respiratória, semelhante aos sintomas do caso apresentado no artigo.</p> <p>Na chegada, houve parada respiratória com consciência semicomatosa. A pressão arterial foi de 90/60 mm Hg. O tratamento imediato foi aplicado, incluindo intubação traqueal e Ventilação mecânica. A produção de urina caiu abaixo de 10 mL/h e houve acidose metabólica. A terapia de substituição renal contínua (CRRT) foi iniciada e também se utilizou noradrenalina. Além disso, injetou-se, por Via intraVenosa ,500 mL de produto de emulsão lipídica a 20% durante 2 h, seguidos de uma dose de manutenção de 1000 mL nas 24 h seguintes.</p>



					<p>No terceiro dia de internação, a pressão arterial da paciente era de 120/80 mmHg sem agente inotrópico e a respiração havia se recuperado. A extubação traqueal também foi realizada no terceiro dia de internação e a consciência voltou ao normal no quarto dia. (Ver tabela 1 do artigo para mais parâmetros diagnósticos – ao final desse arquivo)</p> <p>Após o relato de caso, o estudo realizou análise <i>in Vitro</i> do surfactante presente no herbicida MCPA. De acordo com os resultados, o ingrediente “inerte” PTE (polyoxyethylene tridecyl ether) é mais tóxico que o ingrediente ativo MCPA. O TEP regulou positivamente as expressões de genes implicados em Várias Vias de dano celular, particularmente a resposta inflamatória (<i>in Vitro</i>).</p>
Tennakoon et al., 2014	Relato de Caso		Identificação de MCPA em urina	Sintomas de envenenamento	<p>Trata-se de estudo de análise forense de detecção de composto (Sri Lanka).</p> <p>Estudo analisou a identificação do Ácido 4-cloro-2-metil fenoxiacético (MCPA), devido a uma tentativa de assassinato a partir da utilização desse composto, em água potável. Uma família composta por quatro membros, incluindo duas crianças e uma mulher grávida, era suspeita de ser envenenada por adição de composto químico em seu tanque de armazenamento de água.</p> <p>A identificação de MCPA na urina e na água com suspeita de estar envenenada foi realizada por HPLC e confirmada por cromatografia gasosa (GC-MS). Neste caso, a presença de MCPA na amostra de urina, coletada quatro dias após o incidente, foi confirmada pela GC-MS e encontrou-se uma</p>



					<p>concentração de 0,83 mg/ml. A MCPA não foi identificada nas amostras de urina coletadas após 13 dias em outros três pacientes. A amostra de água retirada do tanque de armazenamento suspeito continha 101 mg/ml de MCPA, enquanto que nas amostras de controle, não foi detectado esse composto. Os resultados desse artigo mostraram que o HPLC combinado com GC-MS é adequado para análise forense de MCPA na urina.</p> <p>Não há relato de sinais e sintomas dos envolvidos no envenenamento.</p>
Raymer et al., 2014	Transversal		Determinação de fatores de risco nas casas dos trabalhadores	Análise de inadequações nos cômodos da casa	<p>O estudo faz parte de um programa de pesquisa participativa baseada na comunidade que envolve pesquisadores da Wake Forest School of Medicine, o Projeto Farmersters da Carolina do Norte (EUA), Ação estudantil com trabalhadores rurais e outras clínicas e organizações que atendem trabalhadores rurais na Carolina do Norte. Os dados foram coletados no período de junho a outubro de 2010.</p> <p>Todos os participantes deste estudo eram trabalhadores rurais do tabaco; quase todos estavam envolvidos na cobertura (removendo a flor do topo da planta) ou colhendo. Nenhum dos participantes deste estudo era aplicador de agrotóxicos.</p> <p>As concentrações de metabólitos urinários medidos no estudo foram, geralmente, maiores do que aquelas medidas na população geral dos EUA.</p> <p>Estudamos 183 campos de trabalhadores rurais migrantes no leste da Carolina do Norte em 2010. Dados e amostras de urina foram coletados de 371 homens. Medidas preditivas incluíram violações em seis domínios da regulamentação habitacional e características de não-violência e</p>



					<p>comportamentos pessoais que podem afetar os metabólitos urinários.</p> <p>Resultados - Baratas e Violações no banheiro foram preditivos de aumento da exposição a piretróides e ciflutrina / clorpirifos, respectivamente. A troca e o armazenamento de roupas e calçados nos dormitórios aumentaram o número de detectos para o metabólito diazinônico.</p> <p>O herbicida 2,4-D possuiu concentração igual ou superior ao limite detectável em 17% das amostras.</p> <p>As únicas comparações que tiveram algum nível de significância foram as concentrações de 2-Isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina urinária com os fatores “troca de roupas no quarto de dormir” (P = 0,017) e “armazenamento de roupas” (P = 0,031) ou sapatos (P = 0,041) no quarto de dormir.</p> <p>Embora nenhum domínio habitacional tenha sido identificado como crítico para mitigar a exposição relacionada à moradia, deve-se ter atenção específica à troca de roupas e ao armazenamento de roupas e sapatos sujos em quartos de dormir, limpeza da cozinha e infestações de insetos.</p>
Morgan e Jones, 2013	Não é escopo				Associação entre hábitos alimentares e concentrações de biomarcadores urinários de agrotóxicos. – Não trata de diagnóstico.
Krieg 2013	TransVersal – subgrupo de uma coorte		Monitoramento Não é escopo	Teste neuro-comportamental	O “Priority Toxicant Reference Range Study” foi parte do terceiro estudo “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III) – EUA, e foi conduzido para medir as



					<p>quantidades de compostos orgânicos Voláteis no sangue e agrotóxicos na urina, em uma amostra da população geral.</p> <p>Os participantes eram um subgrupo do estudo maior, sendo 1.338 pessoas, de 20 a 59 anos de idade, que se voluntariaram para fornecer 20 mL adicionais de sangue e responderam a um questionário durante o exame médico. Nenhum procedimento de amostragem estatístico formal foi usado para recrutar os Voluntários.</p> <p>A análise de regressão foi utilizada para estimar e testar as relações entre metabólitos de agrotóxicos urinários e desempenho no teste neurocomportamental, em adultos de 20 a 59 anos. Os 12 metabólitos de agrotóxicos incluíam 2 naftóis, 8 fenóis, um ácido fenoxiacético e um piridinol.</p> <p>Não houve relações estatisticamente significativas entre o desempenho no teste neurocomportamental e concentrações do ácido 2,4-diclofenoxiacético (2,4D).</p>
Hays et al., 2012	Descritivo com base em análises de bancos de dados		Comparações entre dados de biomonitoramento	Comparações entre dados de biomonitoramento e fatores de risco	<p>Este estudo de caso compara as duas abordagens de avaliação de risco (ingestão estimada ou dose absorvida derivada de medições externas Vs. base de biomonitoramento) para o 2,4-D.</p> <p>Neste estudo de caso, compararam-se os coeficientes de risco (HQs) calculados com base nas avaliações da exposição ao consumo àquelas que resultam de estudos de biomonitoramento para uma Variedade de populações e situações de exposição. O HQ é um cálculo básico feito para comparar as exposições ao nível no qual nenhum efeito</p>



					<p>adVerso é esperado. Agências reguladoras costumam usar o HQ para transmitir conclusões de avaliação de risco.</p> <p>Esta análise baseia-se em dados e estimatvas para a exposição ao 2,4-D gerados tanto por meio de técnicas conVencionais de estimatva de exposição como representadas por dados de biomonitoramento. Ambas as abordagens têm sido empregadas para caracterizar exposições para grupos populacionais gerais expostos ambientalmente através de Vestígios de resíduos em alimentos ou em água, para indivíduos potencialmente expostos ao 2,4-D por recente aplicação do produto (indiretamente), e para pessoas com exposição ocupacional.</p> <p>Como resultado, os HQs estimados para o limite superior das exposições potenciais são, pelo menos, Várias Vezesmaiores quando baseados em estimatvas de exposição externa do que quando baseados em dados de biomonitoramento. Os autores concluem que as comparações suportam a conclusão de que as aValiações de exposição conduzidas como parte do processo de registro do 2,4-D incorporam suposições suficientemente conserVadoras.</p> <p>Conflito de interesse: Os autores receberam financiamento do Grupo de Trabalho da Indústria II sobre Dados de Pesquisa em 2,4-D para preparar este manuscrito. Os autores tveram controle total sobre o desenho, execução e apresentação dos resultados das análises aqui relatadas.</p>
Burns e Swaen 2012	Revisão narratva (Países Baixos e EUA)		Efeitos à saúde pela exposição	Mortalidade por câncer, toxicidade no sistema reprodutor,	Trata-se de uma revisão qualitatva epidemiológica da literatura, sobre o herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e efeitos à saúde.



			direta ou indireta ao 2,4D	genotoxicidade e neurotoxicidade	<p>Na população geral, a exposição ao 2,4-D está próxima do nível de detecção. Entre os indivíduos com exposição indireta, os níveis de 2,4-D na urina também foram muito baixos, exceto em indivíduos com contato direto com o herbicida. A exposição ocupacional, onde a exposição é maior, correlacionou-se positivamente com os comportamentos relacionados às atividades de mistura, carregamento do produto (loading), processo de aplicação e uso de equipamentos de proteção pessoal.</p> <p>De acordo com as conclusões desse estudo, a maioria das publicações não possui precisão e os resultados não são replicados em outros estudos independentes. De acordo com os autores, o biomonitoramento e os dados epidemiológicos não forneceram evidências convincentes ou consistentes para qualquer efeito adverso crônico do 2,4-D em humanos.</p> <p>Conflito de interesse: A Dow Chemical Company é fabricante de 2,4-D. Os autores são os únicos responsáveis pela escrita e pelo conteúdo do artigo, mas o trabalho foi parcialmente apoiado pelo Grupo de Trabalho da Indústria II sobre Dados de Pesquisa em 2,4-D.</p> <p>Instituições dos Autores: Departamento de Epidemiologia da Dow Chemical Company, Midland, MI, EUA e Departamento de Epidemiologia, Dow Benelux, B.V., Terneuzen (Netherlands)</p>
Jurewicz et al., 2012	TransVersal (Polônia)		Monitoramento dos níveis de 2,4D e MCPA em esposas de agricultores	Análise urinária de 2,4D e MCPA em exposição indireta	O objetivo do estudo foi avaliar a exposição ambiental a dois agrotóxicos: ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético (MCPA) e ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) entre as esposas de agricultores, não diretamente envolvidas no processo de



				<p>pulVerização. Foram aValiadas 24 mulheres em agregados familiares da zona rural de Vovodia de Łódź na Polónia.</p> <p>Durante o período de estudo, 50 pulVerizações foram realizadas na zona rural, usando MCPA, e 13 pulVerizações utilizaram o 2,4-D. Todas as participantes do estudo completaram um questionário auto-administrado e coletaram amostras de urina.</p> <p>As mulheres foram solicitadas a coletar 3 amostras de urina biológica: pela manhã, antes da pulVerização (amostra A), à noite, após a pulVerização (amostra B), e na manhã do dia seguinte (amostra C). A determinação de agrotóxicos na urina foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência.</p> <p>No caso dos dois ingredientes atvos, o número de amostras de urina com o nível de agrotóxico acima do limite de detecção (LOD) aumentou de 30% nas amostras A para 45% nas amostras B e C. Os níveis médios de herbicidas aumentaram da amostra A (2,8 ng/g de creatinina) para a amostra B (6,0 ng/g de creatinina). O Valor médio da amostra C foi de 4,0 ng/g de creatinina.</p> <p>No grupo de mulheres com níveis detectáveisde pesticidas, o nível de MCPA encontrado na urina foi de $2,3 \pm 4,2$ ng / ml na amostra A, $3,9 \pm 5,6$ ng / ml na amostra B e $3,3 \pm 5,2$ ng / ml na amostra C.</p> <p>O nível médio de 2,4-D encontrado na urina das mulheres (para mulheres com nível detectável de pesticidas) foi de $3,0 \pm 2,4$ ng / ml na amostra A, $2,0 \pm 0,5$ ng / ml na amostra B e $7,9 \pm 10,5$ ng / ml na amostra C.</p>
--	--	--	--	---



					<p>No caso de 64% das pulverizações, as roupas de trabalho foram lavadas imediatamente após a pulverização, pelas esposas dos agricultores. Em 56%, as roupas foram lavadas em máquina de lavar roupa, enquanto em 54% foram lavadas à mão.</p> <p>As medições de MCPA e 2,4-D na urina, em 3 momentos diferentes durante a pulverização são um bom método para avaliar a exposição a esses agrotóxicos, porque eles possuem relativa curta duração, com uma meia-vida de 12-72h. Este estudo mostrou que as esposas dos agricultores, não diretamente envolvidas no processo de pulverização, são expostas aos agrotóxicos usados em suas fazendas, o que indica que há uma transferência desses produtos do campo para o ambiente doméstico.</p>
Park et al., 2011	Série de Casos		Mortalidade	Testes laboratoriais e descrição de 17 casos de ingestão intencional de agrotóxicos	<p>Neste estudo, foi revisado uma série de casos agudos de intoxicação por herbicida análogos à auxina, tratados em hospital na Coreia. Foram incluídos 17 pacientes com intoxicação aguda por ingestão intencional, identificados a partir dos registros médicos do Instituto de Intoxicação por Agrotóxicos do Hospital Soonchunhyang Cheonan (República da Coreia) entre setembro de 2006 e maio de 2011.</p> <p>Dos 17 pacientes, 12 pacientes ingeriram o ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzóico (dicamba); 3 pacientes, ingeriram [(3,5,6-tricloro-2-piridinil) oxil] ácido (triclopir); 1 paciente, ingeriu complexo de ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético (MCPA) e 3-isopropil-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4 (3H)-ona-2,2-dióxido (Bentazona); e 1 paciente, ingeriu ácido (rs)-2-(4-chloro-0-tolyoxy)propionico (mecoprop).</p> <p>A modalidade de tratamento foi sintomática: a lavagem</p>



				<p>gástrica foi empregada quando o paciente foi internado em até 2 horas após a ingestão. Também foi realizada uma sessão de hemodiálise (HD) e uma de hemoperfusão (HP), seguida por administração intraVenosa de líquidos. Respirador e oxigênio foram utilizados quando necessário. Quando ocorreu insuficiência hepática e renal, foram tratados por cuidados de suporte. O uso de diálise e perfusão é uma parte do protocolo do hospital, e se desenvolveu devido à experiência com agrotóxicos tóxicos, e os autores reconhecem que esta conduta não é um padrão geral de tratamento.</p> <p>Não foi observada relação significativa entre a quantidade de dicamba ingerida e o desfecho clínico O número de pacientes nos outros grupos foi muito baixo para a análise estatística sobre a ingestão.</p> <p>Entre 17 pacientes, 1 paciente (caso 17) morreu 36h após a admissão, e 12 pacientes tiveram alta do hospital sem qualquer queixa específica no dia 7, após receber tratamento conservador. Os outros quatro pacientes sofreram algumas complicações e foram tratados por mais de uma semana. O caso 3 ingeriu 300 mL de dicamba, sofreu pneumonia e paralisia do íleo durante a admissão. Este paciente foi tratado com antibióticos e nutrição parenteral e recebeu alta hospitalar no dia 28. O caso 9 chegou à sala de emergência após ingestão de 200 mL de dicamba. Durante a internação, teve infecção relacionada ao cateter e foi administrado cefazolina, tendo alta hospitalar no dia 10. O caso 11 ingeriu 300 mL de dicamba. No teste laboratorial inicial, níveis anormalmente elevados de aminotransferase (AST, 235 UI /</p>
--	--	--	--	---



					<p>L; ALT, 169 UI / L) e anticorpo anti-Hepatite C (anti-HCV) positivo foram relatados. O caso 12 mostrou hematúria microscópica na urinálise, mas recebeu alta hospitalar no dia 8.</p> <p>O caso fatal 17 era um indivíduo alcólatra e ele foi levado ao pronto-socorro em estado de intoxicação alcoólica e por mecoprop (havia frasco Vazio ao lado do corpo, de Volume 500mL). As características clínicas na admissão foram inconsciência, hipotensão, insuficiência respiratória e rabdomiólise. As concentrações séricas de álcool e ácido láctico foram de 172 mg/dL (referência normal: 0-10 mg/dL) e 51,6 mg/dL (referência normal, 0 mg/dL), respectivamente.</p> <p>Tabela 1: Achados laboratoriais (média, IC) WBC (no./μL) 14,779.0 8224.7 [1037, 31440] Hb (g / dL) - 14.7 1.8 [10.7, 17.2] Na (mEq / L) - 142.8 3.7 [135, 150] Cloreto (mEq / L) - 104.4 5.1 [93, 112] K (mEq / L) - 4.1 0.8 [3.1, 6.7] Glicemia em jejum (mg / dL) 149.1 90.0 [64, 451] Proteína (g / dL) - 7.0 0.7 [5.4, 8.7] Albumina (g / dL) - 4.3 0.5 [3.3, 5.1] AST (IU / L) 54.4 60.8 [16, 235] ALT (UI / L) 37.7 36.2 [8, 169] Colesterol, total (mg / dL) 251.1 241.7 [23, 891] Triglicérido (mg / dL) 151.2 71.8 [17.6, 313] BUN (mg / dL) 16.6 7.6 [4.1, 36.6] Creatinina (mg / dL) 1.3 0.7 [0.6, 3.2]</p> <p>Análise de gasometria arterial</p>
--	--	--	--	--	---



					<p>pH 7.375 0.1 [7.080, 7.487] PCO2 (mmHg) 34.6 7.6 [21.4, 50.4] PO2 (mmHg) 148.5 88.3 [31.7, 148.5] HCO3 (mmol / L) 19.9 5.7 [6.6, 28.3]</p> <p>Em conclusão, os autores observaram que a toxicidade humana por auxina sintética parece ser benigna, com exceção à ingestão de grandes quantidades, inclusive quando associada com a ingestão de álcool.</p>
Belsey et al., 2011	In Vitro – não é escopo			In Vitro – não é escopo	<i>In Vitro</i> (Franz diffusion cell)
Baharuddin et al., 2011 (não disponível)	TransVersal		Análise do clima na exposição a agrotóxicos	Não é escopo	<p>O artigo investigou a influência do clima na exposição, bem como problemas de saúde documentados, comumente relacionados à exposição a agrotóxicos. Estudo conduzido na Malásia.</p> <p>Os resultados mostraram que, embora a temperatura e a umidade tenham afetado a exposição, a velocidade do vento teve o impacto mais forte na exposição a pesticidas via inalação. No entanto, o grau de exposição a ambos os herbicidas por inalação foi inferior aos limites de exposição permitidos pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH).</p> <p>Os autores concluem que o tipo de equipamento de pulverização, o uso de roupas de proteção adequadas e a aderência às práticas corretas de pulverização foram os fatores mais importantes que influenciaram o grau de</p>



					exposição a pesticidas entre aqueles que aplicam pesticidas.
Zhang et al., 2011 (não disponível)	TransVersal (EUA)		Dosimetria de 2,4D	Não é escopo	O estudo comparou as doses de 2,4D, em 8 aplicadores, medidas por biomonitoramento e por coleta aguda de urina. Os resultados sugerem que a dosimetria passiva para o 2,4-D superestimou consistentemente a dosagem medida usando biomonitoramento por um fator de 2-3 vezes.
Aylward e Hays, 2011	Não é escopo				Este estudo analisou os dados de biomonitoramento e de estudos de toxicidade e farmacocinética <i>in Vivo</i> para examinar a relevância fisiológica das concentrações testadas e respondidas <i>in Vitro</i> para cinco produtos químicos: triclosan, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido urooctanóico, monobutyl phthalate e mono - 2 (etilhexil) ftalato.
Blair et al., 2011	Estudo metodológico – teste de algoritmo		Classificação / identificação errada de 2,4D	Teste de algoritmo para verificar classificações errôneas de agrotóxicos	Avaliaram o impacto da classificação errônea de exposição a agrotóxicos ocupacionais usando dados da coorte e do Estudo de Exposição a Agrotóxicos de AHS americano (AHS / PES). Esses resultados de medições de biomarcadores urinários foram selecionados para aplicadores de 2,4-D e clorpirifos na AHS / PES.



					<p>Esses achados indicam que os escores de um algoritmo derivado de um especialista, <i>a priori</i>, estavam mais relacionados com os níveis urinários medidos do que os Vários determinantes da exposição individual aValiados aqui.</p> <p>Embora as correlações entre os escores do algoritmo e os níveis urinários fossem muito boas (ou seja, correlações entre 0,4 e 0,8), o erro de classificação da exposição poderia enViesar as estimatvas de risco relatvo e diminuiria o poder do estudo.</p> <p>Os autores concluem que, exceto em situações em que a estimatva da exposição é bastante precisa (ou seja, correlações de 0,70 ou maiores com exposição Verdadeira) e riscos relatvos Verdadeiros são 3.0 ou mais, a classificação errônea do agrotóxico pode diminuir as estimatvas de riscos a tal ponto que nenhuma associação é obserVada, o que indica que descobertas falso-negatvas podem ser comuns.</p> <p>Assim, um algoritmo que incorpore vários determinantes em uma estimatva da intensidade da exposição, poderia predizer níveis urinários melhores do que os determinados pela exposição individual e resultaria em menor atenuação das estimatvas de risco relatvo.</p>
Roberts et al., 2011 **	TransVersal (Sri Lanka)		Análise de toxicocinética do MCPA	Amostra de sangue	<p>Nesse estudo, foi descrita a cinética plasmática de ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA) em pacientes com intoxicação intencional aguda.</p> <p>Os pacientes foram identificados por médicos do estudo no local, em apresentação aos hospitais Anuradhapura ou Polonnaruwa (Sri Lanka), com histórico de intoxicação aguda. Amostras de sangue seriadas (1, 4, 12 e 24h) foram obtidas em 33 pacientes e em 25 delas as concentrações foram</p>



					<p>superiores ao limite de relato (5 mg / L) permitindo inclusão nas análises.</p> <p>O MCPA parece apresentar ligação proteica em 2 sítios. A concentração de MCPA livre aumentou quando a concentração total excedeu 239 mg / L (intervalo de confiança de 95% 198-274 mg / L).</p> <p>Quando a concentração de MCPA excede o ponto de saturação, a concentração livre aumenta rapidamente e prevê-se que o MCPA seja mais facilmente distribuído.</p> <p>Usando uma concentração de corte de 200 mg / L, a meia-vida de MCPA em concentrações mais altas foi de 25,5 h (95% CI 15,0-83,0 h; n = 16 pacientes) em comparação com 16,8 h (IC 95% 13,6-22,2 h; n = 10 pacientes) em concentrações mais baixas (embora os intervalos de confiança de 95% de ambas as estimativas sejam amplos).</p> <p>Esta longa meia-vida de eliminação pode contribuir para a duração prolongada da intoxicação observada em casos de auto-ingestão, e a lenta eliminação da MCPA pode contribuir para a morte.</p> <p>Conflito de interesse: Os autores D.M. Roberts, A. H. Dawson, L. Senarathna, F. Mohamed e N.A. Buckley, afiliados à Colaboração de Pesquisa de Toxicologia Clínica do Sul da Ásia (SACTRC), já colaboraram com os funcionários da Syngenta e da Monsanto, fabricantes de herbicidas. Essas colaborações levaram a publicações de pesquisa na literatura revisada por pares e nenhum pagamento pessoal foi feito a esses autores.</p>
Azazh 2010	Não disponível				



Arcury et al., 2010	Longitudinal (EUA)		Monitoramento	Detecção de agrotóxicos, na urina	<p>Esta análise foi parte de um programa de pesquisa translacional em andamento abordando a saúde dos trabalhadores rurais latinos e suas famílias no leste da Carolina do Norte.</p> <p>Foram coletadas 4 amostras de urina de 196 trabalhadores rurais em intervalos mensais, em 2007. As amostras foram testadas para 12 metabólitos urinários de agrotóxicos. Além disso, foi aplicado questionário para fornecer medidas de riscos de exposição.</p> <p>Os trabalhadores rurais apresentaram pelo menos uma detecção de metabólitos urinários de agrotóxicos; por exemplo: 84,2% tiveram pelo menos uma detecção para acefato, 88,8% para 3,5,6-tricloro-2-piridinol. A maioria dos trabalhadores rurais tinha múltiplas detecções de metabólitos específicos; por exemplo, 64,8% tinham 2 ou mais detecções para o acefato, 64,8% para o 3,5,6-tricloro-2-piridinol, 79,1% para o ácido 3- fenoxibenzóico e 86,7% para o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D). Como fator de risco, o tipo de habitação teve uma associação significativa consistente com detecções de metabólitos.</p> <p>O estudo conclui que os agricultores estão expostos a múltiplos agrotóxicos durante o ano e a redução dessa exposição é necessária.</p>
Schreinemachers 2010	Longitudinal		Níveis de 2,4-D e associações com lipídios, metabolismo da glicose e hormônio	Análise urinária de 2,4-D e de outras Variáveis a partir de banco de dados	Para investigar o padrão de toxicidade dos herbicidas de base clorofenoxi, foram estudados os efeitos de uma exposição prévia recente ao 2,4-D comparando os níveis de lipídios, metabolismo da glicose e hormônio estimulador da tireoide em adultos saudáveis da coorte NHANES III (Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição III, 1988-1994 – dados públicos



			estimulador da tireoide	<p>- EUA) com níveis de 2,4-D urinário acima e abaixo do nível de detecção, usando-se a análise de regressão linear. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos que ocorrem em indivíduos saudáveis logo após uma exposição ao 2,4-D (meia-vida de menos de um dia), conforme indicado pela sua presença na urina. Dos participantes, 102 (14%) tinham níveis de 2,4-D acima limite de detecção, variando de 1 a 28 mg/dl, sendo selecionados para o estudo</p> <p>Como resultado, a presença de 2,4-D urinário foi associada a uma diminuição dos níveis de HDL: 8,6% nos dados não ajustados ($p = 0,006$), 4,8% nos dados ajustados ($p = 0,08$) e 9% nos dados ajustados para a subpopulação suscetível com baixa tiroxina ($p = 0,02$).</p> <p>Indivíduos expostos ao 2,4-D tiveram menor HDL (46,9 versus 51,3 mg/dl, p-valor = 0,004), e maior creatinina urinária (201 versus 145 mg/dl, $p < 0,0001$). Nenhuma outra diferença significativa entre as características contínuas foi observada.</p> <p>Observou-se os efeitos dependentes de HDL em triglicérides, insulina, peptídeo C e TSH, especialmente nas subpopulações mais suscetíveis. Indivíduos com baixo HDL apresentaram taxas mais altas de efeitos adversos associados ao 2,4-D do que indivíduos com níveis elevados de HDL. Sem esse termo de interação ou seu equivalente no modelo de regressão, o efeito 2,4-D teria sido completamente perdido.</p>
--	--	--	-------------------------	---



					<p>Foi visto uma modificação do efeito da relação inversa triglicérides-HDL foi observada em associação com 2,4-D. Entre os indivíduos com HDL baixo, o 2,4-D urinário foi associado a níveis aumentados de triglicérides, insulina, peptídeo C e hormônio estimulante da tireoide, especialmente nas subpopulações suscetíveis. Por outro lado, indivíduos com HDL alto não apresentaram efeitos adversos associados ao 2,4-D.</p> <p>O estudo do biomarcador contribuiu com informações sobre o padrão de toxicidade do 2,4-D. O estudo populacional contribuiu com informações sobre doenças associadas à exposição ambiental aos herbicidas clorofenoxi. Estes estudos combinados são um exemplo da metodologia recomendada para estudos sobre efeitos na saúde associados a exposições ambientais</p> <p>Conclusões: Os resultados indicam que a exposição ao 2,4-D foi associada a alterações nos biomarcadores que, com base na literatura publicada, têm sido associados a fatores de risco para infarto agudo do miocárdio e diabetes tipo 2.</p>
Thomas et al., 2010	Análise e criação de algoritmo de exposição		Não é escopo		
Boers et al., 2010	Coorte retrospectiva		Mortalidade por câncer	Banco de atestados de óbitos de estudo de coorte (crônico)	Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, conduzido em duas fábricas de herbicidas a base de cloro-fenoxiacéticos, produzindo principalmente ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (fábrica A), ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético, ácido 4-cloro-2-metilfenoxi propanoico e Ácido 2, 4-diclorofenoxiacético (fábrica B).



					<p>Na fábrica B, produzia-se cerca de 140 toneladas, anualmente, de 2,4-D, de 1966 até 1972.</p> <p>O início do acompanhamento de cada fábrica foi determinado pela integridade dos registros de funcionários e pela disponibilidade de informações de mortalidade. Para a fábrica A todos os trabalhadores empregados entre 1955 e 1985 (n = 1167) foram incluídos no estudo. Na fábrica B, todos os trabalhadores empregados entre 1965 e 1986 (n = 1143) entraram na coorte. A análise foi feita em 2006.</p> <p>A causa específica do óbito, para os trabalhadores falecidos, foi obtida pelos atestados de óbito obtidos no banco <i>Statistics Netherlands</i>.</p> <p>Como resultado do estudo, encontrou-se aumentada a mortalidade por todos os tipos de câncer (Hazard Ratio - HR 1,31; IC 95% 0,86 a 2,01) para trabalhadores expostos na fábrica A. Houve risco aumentado para mortalidade por câncer de órgãos genitais (câncer de próstata; HR 2,93; IC 95% 0,61 a 14,15) e órgãos do sistema urinário (câncer de bexiga e câncer renal; HR 4,20; IC 95% 0,99 a 17,89).</p> <p>Para a fábrica B, a mortalidade estava aumentada para câncer respiratório (HR 1,22; IC95% 0,56-2,66), câncer linfático e hematopoiético (HR 1,52; IC 95% 0,31 a 7,44) e doença isquêmica (HR 1,56; IC 95% 0,79 a 3,11). Um risco aumentado de mortalidade por câncer de órgãos genitais também foi encontrado em trabalhadores expostos da fábrica B (HR 3,28; IC 95% 0,63 a 17,15).</p> <p>Os riscos aumentados foram observados para todos os tipos de cânceres na fábrica A (HR 1,31; IC 95% 0,86 a 2,01) e na fábrica B (HR 1,54; IC 95% 1,00 a 2,37).</p>
--	--	--	--	--	--



Wilson et al., 2010	Não é escopo				<p>Estudo não aborda diagnóstico ou sinais e sintomas.</p> <p>Trata-se de análise do uso residencial dos agrotóxicos organofosforados (PO), clorpirifos (CPF) e diazinon (DZN) e associação com exposição em crianças pré-escolares na área da Carolina do Norte (EUA). Estudo considerou um período anterior à proibição de alguns agrotóxicos e posterior a essa proibição.</p>
Aylward et al., 2010	Não é escopo				<p>Estudo não aborda diagnóstico.</p> <p>É parte de um estudo epidemiológico de 1599 trabalhadores empregados em uma instalação em New Plymouth, Nova Zelândia, que fabricava 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid).</p> <p>As concentrações de TCDD (2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin) séricas medidas em amostras de sangue de 346 trabalhadores foram usadas para um modelo farmacocinético em uma regressão linear, para estimar taxas de dose associadas a grupos específicos de exposição ocupacional, na instalação.</p>
Bhatti et al., 2010	Construção de modelo farmacocinético (EUA)		Obtenção de modelo farmacocinético – não é escopo	Artigo metodológico que avalia exposição e fatores de risco	<p>Este trabalho avaliou os fatores que afetam a concentração urinária de 2,4-D entre aplicadores e discute procedimentos para estimar os níveis urinários de 2,4-D, onde não há dados de biomonitoramento disponíveis.</p> <p>Foram colhidas 136 amostras de urina de 12h de 31 aplicadores durante o curso de duas estações de pulverização (abril a agosto de 1994 e 1995). Usando modelos de efeitos mistos, construíram modelos de</p>



				<p>exposição que relacionavam as medidas urinárias de 2,4-D com as atividades de trabalho autorreferidas ponderadas, a partir de relatos escritos, coletados ao longo de 5 a 7 dias antes da coleta da amostra de urina.</p> <p>Construíram-se modelos farmacocinéticos de exposição baseados que relacionaram as medições de 2,4-D urinárias a várias tarefas relacionadas ao trabalho detalhados até 7 dias antes da coleta de urina.</p>
EPA	Guia US-EPA		Sinais e sintomas	<p>Herbicidas Clorofenoxi</p> <p>Em uma série de casos resultante de intoxicação intencional por MCPA (4-chloro-2-methyl- phenoxyacetic acid), 85% dos pacientes apresentava sinais mínimos de envenenamento, sendo os mais comuns: sintomas gastrointestinais leves.(18) Outros achados não específicos e leves incluem náusea, dor abdominal, cefaleia, fraqueza generalizada e tontura.(19)</p> <p>Manifestações de toxicidade sistêmica de compostos clorofenoxi são conhecidas principalmente da experiência clínica com casos de ingestão de grandes quantidades, por motivo de suicídio. Embora a maioria dos relatos clínicos envolva a exposição ao 2,4-D e ao mecoprop, é razoável supor que todos os herbicidas clorofenoxi compartilharão um quadro clínico semelhante. A maioria dos relatos de desfechos fatais envolve insuficiência renal, acidose, desequilíbrio eletrolítico e uma falência múltipla de órgãos resultante.(5,9,20) Os agentes mais envolvidos nesses incidentes são o 2,4-D e o mecoprop.</p> <p>Comumente, os pacientes apresentarão, dentro de algumas horas após a ingestão: Vômitos, diarreia, dor de cabeça, confusão e comportamento anormal ou agressivo. Em uma grande série de casos resultante de auto-ingestão intencional de MCPA, a maioria dos pacientes (85%) apresentou sinais mínimos de envenenamento, sendo os</p>



			<p>sintomas gastrointestinais leVes os mais comumente relatados.(18) Alterações no estado mental podem ocorrer, com progressão para coma em casos graVes. (4,6,9,18) Edema cerebral moderado também foi relatado após ingestão intencional.(21) Um odor peculiar é frequentemente sentido na respiração. A temperatura corporal pode ser moderadamente elevada, mas isso raramente é uma característica com risco de Vida do envenenamento. Não há depressão respiratória. Por outro lado, a hiperventilação é por VezeseVidente, proVaVelmente secundária à acidose metabólica que ocorre. Convulsões ocorrem muito raramente. Com a excreção urinária efetva do agente tóxico, a consciência geralmente retorna em 48-96 horas.(4,6,9)</p> <p>Fraqueza muscular e neuropatia periférica já foram relatadas após exposição ocupacional.(9) As apresentações são Variáveis. A miotonia e a fraqueza muscular podem persistir por meses após o enVenenamento agudo (6). Os achados adicionais incluem perda de reflexos e fasciculação.(4 6,8,20) Estudos de eletromiografia e de condução nerVosa em alguns pacientes recuperados demonstraram uma neuropatia e miopatia proximais leVes.</p> <p>Há algumas alterações metabólicas: a acidose metabólica manifesta-se por um baixo pH arterial e conteúdo de bicarbonato. A urina é geralmente ácida. A lesão do músculo esquelético, se ocorrer, é refletida em níveis eleVados de creatinafosfoquinase e, às Vezes, mioglobínúria. EleVações moderadas de nitrogênio ureico no sangue e creatinina sérica são comumente encontradas quando o agente tóxico é excretado. Casos de insuficiência renal são relatados, muitas Vezesacompanhados de hipercalemia ou hipocalcemia, e acredita-se que resultem na instabilidade cardioVascular que leVa à morte. (5,20) A taquicardia é comumente obserVada e hipotensão também tem sido relatada. (4,5,9) A atenuação da onda T também foi obserVada, (6) assim como leucocitose leVe e alterações bioquímicas indicatvas de lesão celular hepática.</p>
--	--	--	---



US-EPA	Guia		Confirmação Laboratorial	Estão disponíveis métodos cromatográficos líquido-gasosos para a detecção de compostos clorofenoxi no sangue e na urina. Essas análises são úteis para verificar e avaliar a magnitude da absorção desses herbicidas. Episódios de intoxicação caracterizados por inconsciência mostraram concentrações iniciais de clorofenoxi Variando de 80 a mais de 1.000 mg por litro. (4 p.105) As amostras de urina deVem ser coletadas, brevemente, após a exposição, pois os herbicidas podem ser quase completamente excretados em 24-72 horas, na maioria dos casos. As amostras de urina também podem confirmar a exposição. Em um estudo de aplicadores de herbicidas assintomáticos, sua excreção urinária de compostos de clorofenoxi raramente excedeu 1-2 mg / L. (22). A meia-Vida pode ser muito maior em casos de intoxicação, dependendo da extensão da absorção e do pH da urina. As análises podem ser realizadas em laboratórios de referência. Se o cenário clínico indicar que ocorreu exposição excessva a compostos de clorofenoxi, inicie imediatamente as medidas de tratamento apropriadas, não esperando a confirmação química da absorção de substâncias tóxicas.

Quadro IV.4.2: Síntese de evidências – capítulo 4 - 2,4D - Tratamento

REFERÊNCIA	DELINEAM.	PICO	DESFECHO	TIPO DE SINTOMAS/ ANÁLISES	EVIDÊNCIAS DO ARTIGO
Göen et al., 2017	Não é escopo		Análise de exposição a agrotóxicos por meio da dieta		Análise de dieta orgânica e exposição a agrotóxicos. O estudo confirma que uma intervenção de dieta orgânica resulta em menor exposição considerável a agrotóxicos organofosforados e piretróides.
Khan K, Wozniak SE, Coleman J, Didolkar MS. 2016	Não é escopo				Artigo trata da associação entre agente laranja e câncer



Park et al., 2011	Série de Casos		Mortalidade	Testes laboratoriais e descrição de 17 casos de ingestão intencional de agrotóxicos	<p>Neste estudo, foi revisado uma série de casos agudos de intoxicação por herbicida análogos à auxina, tratados em hospital na Coreia. Foram incluídos 17 pacientes com intoxicação aguda por ingestão intencional, identificados a partir dos registros médicos do Instituto de Intoxicação por Agrotóxicos do Hospital Soonchunhyang Cheonan (República da Coreia) entre setembro de 2006 e maio de 2011.</p> <p>Dos 17 pacientes, 12 pacientes ingeriram o ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzóico (dicamba); 3 pacientes, ido [(3,5,6-tricloro-2-piridinil) oxil] acido (triclopir); 1 paciente, ingeriu complexo de ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético (MCPA) e 3-isopropil-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4 (3H) -ona-2,2-dióxido (Bentazona); e 1 paciente, ácido (rs)-2- (4-chloro-0-tolyoxy)propionico (mecoprop).</p> <p>A modalidade de tratamento foi sintomática: a lavagem gástrica foi empregada quando o paciente foi internado em até 2 horas após a ingestão. Também foi realizada uma sessão de hemodiálise (HD) e uma de hemoperfusão (HP), seguida por administração intravenosa de líquidos. Respirador e oxigênio foram utilizados quando necessário. Quando ocorreu insuficiência hepática e renal, foram tratados por cuidados de suporte. O uso de diálise e perfusão é uma parte do protocolo do hospital, e se desenvolveu devido à experiência com agrotóxicos tóxicos, e os autores reconhecem que esta conduta não é um padrão geral de tratamento.</p> <p>Não foi observada relação significativa entre a quantidade de dicamba ingerida e o desfecho clínico</p>
-------------------	----------------	--	-------------	---	---



				<p>O número de pacientes nos outros grupos foi muito baixo para a análise estatística sobre a ingestão.</p> <p>Entre 17 pacientes, 1 paciente (caso 17) morreu 36h após a admissão, e 12 pacientes tiveram alta do hospital sem qualquer queixa específica no dia 7, após receber tratamento conservador. Os outros quatro pacientes sofreram algumas complicações e foram tratados por mais de uma semana. O caso 3 ingeriu 300 mL de dicamba, sofreu pneumonia e paralisia do íleo durante a admissão. Este paciente foi tratado com antibióticos e nutrição parenteral e recebeu alta hospitalar no dia 28. O caso 9 chegou à sala de emergência após ingestão de 200 mL de dicamba. Durante a internação, teve infecção relacionada ao cateter e foi administrado cefazolina, tendo alta hospitalar no dia 10. O caso 11 ingeriu 300 mL de dicamba. No teste laboratorial inicial, níveis anormalmente elevados de aminotransferase (AST, 235 UI / L; ALT, 169 UI / L) e anticorpo anti-Hepatite C (anti-HCV) positivo foram relatados. O caso 12 mostrou hematuria microscópica na urinalise, mas recebeu alta hospitalar no dia 8.</p> <p>O caso fatal 17 era um indivíduo alcohólatra e ele foi levado ao pronto-socorro em estado de intoxicação alcoólica e por mecoprop (havia frasco vazio ao lado do corpo, de volume 500mL). As características clínicas na admissão foram inconsciência, hipotensão, insuficiência respiratória e rabdomiólise. As concentrações séricas de álcool e ácido láctico foram de 172 mg/dL (referência normal: 0-10 mg/dL) e 51,6 mg/dL (referência normal, 0 mg/dL), respectivamente.</p> <p>Tabela 1: Achados laboratoriais (média, IC) WBC (no./µL) 14,779.0 8224.7 [1037, 31440]</p>
--	--	--	--	--



					<p>Hb (g / dL) - 14.7 1.8 [10.7, 17.2] Na (mEq / L) - 142.8 3.7 [135, 150] Cloreto (mEq / L) - 104.4 5.1 [93, 112] K (mEq / L) - 4.1 0.8 [3.1, 6.7] Glicemia em jejum (mg / dL) 149.1 90.0 [64, 451] Proteína (g / dL) - 7.0 0.7 [5.4, 8.7] Albumina (g / dL) - 4.3 0.5 [3.3, 5.1] AST (IU / L) 54.4 60.8 [16, 235] ALT (UI / L) 37.7 36.2 [8, 169] Colesterol, total (mg / dL) 251.1 241.7 [23, 891] Triglicérido (mg / dL) 151.2 71.8 [17.6, 313] BUN (mg / dL) 16.6 7.6 [4.1, 36.6] Creatinina (mg / dL) 1.3 0.7 [0.6, 3.2]</p> <p>Análise de gasometria arterial pH 7.375 0.1 [7.080, 7.487] PCO2 (mmHg) 34.6 7.6 [21.4, 50.4] PO2 (mmHg) 148.5 88.3 [31.7, 148.5] HCO3 (mmol / L) 19.9 5.7 [6.6, 28.3]</p> <p>Em conclusão, os autores obserVaram que a toxicidade humana por auxina sintética parece ser benigna, com exceção à ingestão de grandes quantidades, inclusive quando associada com a ingestão de álcool.</p>
Azazh A. 2010	Não disponível				
Darren M Roberts, Nick Buckley 2007	Revisão sistemática		Mortalidade e efeitos adVersos	Alcalinização urinária	O artigo aValia a eficácia da alcalinização urinária, em particular o bicarbonato de sódio, para o tratamento de intoxicação aguda por herbicidas do tipo clorofenoxi.



					<p>Pesquisou-se as bases MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Current Awareness em Toxicologia Clínica, Info Trac, http://www.google.com.au e Science Citation Index de estudos identificados pelas pesquisas anteriores. Ensaio clínico randomizado de alcalinização urinária em pacientes que ingeriram um herbicida clorofenoxi e se apresentaram dentro de 24 a 48 horas da intoxicação foram procurados. A qualidade dos estudos e a elegibilidade para inclusão foi avaliada usando os critérios de Jadad e Schulz.</p> <p>As bibliografias de estudos relevantes identificados também foram pesquisadas. Especialistas na área foram contatados, incluindo autores de capítulos de livros didáticos e artigos de revisão sobre intoxicação por herbicida clorofenoxi. O contato foi feito por e-mail e cada especialista foi incentivado a encaminhar o e-mail para outros especialistas com conhecimento da área.</p> <p>A revista "Clinical Toxicology" (indexada no Info Trac) foi pesquisada como os resumos das duas maiores conferências internacionais de toxicologia clínica foram publicados nesta revista.</p> <p>Um autor analisou os resultados de todas as buscas e não identificou nenhum artigo que pudesse ser elegível, considerando a intoxicação aguda por clorofenoxi e tratamento com qualquer forma de alcalinização. Estes estudos foram então discutidos entre os autores para confirmar a elegibilidade para inclusão na revisão sistemática.</p> <p>Resultados: Risco de Viés nos estudos incluídos: Nenhum estudo satisfaz os critérios de inclusão. Efeitos das intervenções: Nenhum estudo satisfaz os critérios de inclusão.</p>
--	--	--	--	--	--



					Artigo resultante das buscas: Flanagan 1990 - Razão de exclusão: não há grupo controle Portanto, os autores não consideram que haja evidências suficientes para apoiar o uso rotineiro de alcalinização urinária para envenenamento por herbicida com clorofenoxi.
Flanagan, 1990 (referência do artigo Darren et al., 2007)	Série de Casos		Mortalidade	Alcalinização urinária	<p>Estudou-se prospectivamente os pacientes notificados à unidade de saúde durante 1984-87, nos quais disseram ter se intoxicado com clorofenoxi-herbicidas ou ioxinil. Informações registradas incluem sexo, características clínicas e a quantidade e a natureza do produto ingerido. O coma foi classificado na Escala de Édvers. Quando apropriado, o tratamento com bicarbonato de sódio foi recomendado com base na história e características clínicas de toxicidade ou devido às altas concentrações de clorofenoxi total no plasma.</p> <p>Estudo feito por levantamento de informações em 41 pacientes. Mais de um</p> <p>Herbicide foi encontrado em 38 casos. 6 de 30 pacientes que ingeriram apenas compostos clorofenoxicos morreram; 16 pacientes (principalmente em coma de grau 3-4) tiveram diurese alcalina e 15 sobreviveram. 7 de 11 dos doentes que co-ingeriram ioxinil morreram; 3 fizeram diurese alcalina e todos sobreviveram.</p> <p>A diurese alcalina reduziu a meia-vida de clorofenoxi plasmática para valores observados após doses que não mostram efeitos adversos (ou seja, abaixo de 30 h), mas não influenciou o clearance de ioxynil</p> <p>Os autores sugerem o uso da diurese alcalina deve ser usada para tratar intoxicação aguda com herbicidas clorofenoxi ou ioxinil, em presença de coma ou mal prognóstico.</p>



US-EPA	Guia		Tratamento	<p>Tratamento de Toxicose Clorofenoxida</p> <ol style="list-style-type: none">1. Descontaminação da pele e dos cabelos, banhando-os com sabão e água e lavando com shampoo. Indivíduos com doenças de pele crônicas ou sensibilidade conhecida a esses herbicidas devem evitar usá-los ou tomar precauções para evitar contato (respirador, luvas, etc.).2. Lave e retire os produtos químicos contaminantes dos olhos com grandes quantidades de água limpa por 10 a 15 minutos. Se a irritação persistir, um exame oftalmológico deve ser realizado.3. Se algum sintoma de intoxicação ocorrer durante ou após a inalação do spray, remova a vítima do contato com o material por pelo menos 2 a 3 dias. Permitir o contato subsequente com os compostos clorofenoxi somente se houver proteção respiratória efetiva.4. Considere os procedimentos de descontaminação gástrica, conforme descrito no Capítulo 3 do guia da US- EPA, Princípios Gerais. Se quantidades substanciais de compostos clorofenoxi tiverem sido ingeridas, a emese espontânea pode ocorrer.5. Administrar líquidos endovenosos para acelerar a excreção do composto clorofenoxi e para limitar a concentração do agente tóxico no rim. Uma urina de 4-6 mL / minuto é desejável. A solução salina / dextrosa intravenosa tem sido suficiente para resgatar pacientes comatosos que ingeriram 2,4-D e mecoprope várias horas antes da admissão hospitalar. <p>CUIDADO: Monitorize com cuidado as proteínas e células na urina, uréia, creatinina sérica, eletrólitos séricos e a entrada / saída de fluido para assegurar que a função renal permaneça intacta e que a sobrecarga de fluido não ocorra.</p> <p>6. Alcalinize a urina para manter um pH entre 7,6 e 8,8. A alcalinização urinária tem sido usada com sucesso no manejo de ingestões suicidas de compostos clorofenoxi, especialmente quando iniciadas precocemente.(4,6,9) Embora o termo “diurese alcalina forçada” tenha sido usado anteriormente para descrever esse tratamento, a terminologia preferida é agora “alcalinização urinária” para enfatizar a importância da manipulação do pH da urina para limpar o ácido fraco.(23) A alcalinização da urina incluindo bicarbonato de sódio (44-88 mEq por litro) na solução intravenosa acelera a excreção de 2,4-D e excreção de mecoprofil substancialmente, porque o ácido fraco</p>
--------	------	--	-------------------	---




			<p>está em um estado ionizado no túbulo renal e, portanto, não pode se difundir através do túbulo para o sangue. A depuração renal é mínima a um pH ácido de 5,1 (0,14 mL / min) em comparação com a depuração a um pH de 8,3 (63 mL / min) .6,23</p> <p>Há controvérsia e a falta de estudos clínicos controlados em torno da maneira mais eficaz de induzir a depuração de 2,4-D e mecoprope. O documento de posicionamento AACT e EAPCCT recomenda que a alcalinização da urina e a alta diurese forçada (diurese forçada) sejam consideradas. (23) A Cochrane Database of Systemic Reviews observa a falta de evidência, baseada na falta de ensaios clínicos randomizados para esse tratamento. O autor concluiu que “não é despropositado tentar a alcalinização urinária”, dada a toxicidade prolongada e o potencial de morte, e que “são necessários ensaios controlados, randomizados e controlados” .(24)</p> <p>7. Inclua cloreto de potássio quando necessário para compensar o aumento das perdas de potássio, com 20-40 mEq de cloreto de potássio para cada litro de solução intravenosa. Alto fluxo de urina, aproximadamente 200 mL / h, melhora a depuração,</p> <p>Em um caso de insuficiência renal, a alcalinização urinária foi iniciada 26 horas após a ingestão, (9) e em outro foi iniciada no dia 2 da internação hospitalar. (20) Portanto, é crucial monitorar cuidadosamente a função renal, assim como os eletrólitos séricos, especialmente potássio e cálcio.</p> <p>8. Considerar a hemodiálise em casos graves, particularmente quando o excesso de administração não é recomendado. (17)</p> <p>Não é recomendada como terapia de primeira linha.</p> <p>9. Incluir estudos de eletromiografia e condução nervosa no exame clínico de acompanhamento para detectar quaisquer alterações neuropáticas e defeitos na junção neuromuscular.</p>
--	--	--	--



ANEXO IV.5 - Avaliação pelo método GRADE – 2,4D

Quadro IV 5.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “A dosagem da creatinofosfoquinase (CPK), das transaminases hepáticas (TGO e TGP) e do potássio sérico (K⁺) podem auxiliar no acompanhamento de pacientes vítimas de exposição aguda a formulações com 2,4-D ?”

a) Creatinofosfoquinase (CPK)

Avaliação da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a dosagem da CPK	não realizar o teste	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
3	estudo observacional	grave ^{1,2,3,a}	não grave	não grave	grave ^{1,2,3,a}	forte associação	2/3 (66.7%)	-	-	-	 MUITO BAIXA	

Legenda

a. Todos os estudos avaliados se referem a relatos de caso, sendo que as vítimas de ingeriram volumes e formulações diferentes contendo 2,4D

Bibliografia

1. OGHABIAN, Z, GHANBARZADEH, N, MEHRPOUR, O.. Treatment of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2, 4-D) Poisoning ; a Case Study. v. 4, n. 3, p. 104–107, 2014.. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine; 2014.
2. HIRAN, Sujata, KUMAR, Sunil.. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. . Asia Pacific Journal of Medical Toxicology; 2017.
3. SINGH, S et al.. Fatal 2,4-D (Ethyl Ester) Ingestion. JAPI; 2003.



b) Transaminases hepáticas (TGO e TGP)

Avaliação da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a dosagem de TGO	não realizar o teste	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
5	estudo observacional	grave 1,2,3,4,5,a	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. gradiente de dose-resposta	0/6 (0%)	-	-	-	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	

Legenda

a. Todos os estudos avaliados se referem a relatos de caso, sendo que as vítimas de ingeriram volumes e formulações diferentes contendo 2,4D

Bibliografia

- HIRAN, Sujata, KUMAR, Sunil.. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. . Asia Pacific Journal of Medical Toxicology; 2017.
- FRIESEN, Erwin G, JONES, Graham R, VAUGHAN, Diane.. Clinical presentation and management of acute 2, 4-D oral ingestion. . Drug Safety; 1990.
- SINGLA, Sanjay et al. A rare case of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) poisoning.. International Journal of Contemp. Pediatr; 2017.
- SINGH, S et al.. Fatal 2,4-D (Ethyl Ester) Ingestion. JAPI; 2003.
- OGHABIAN, Z, GHANBARZADEH, N, MEHRPOUR, O.. Treatment of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2, 4-D) Poisoning ; a Case Study. v. 4, n. 3, p. 104–107, 2014.. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine; 2014.

Avaliação da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a dosagem da TGP	não realizar a dosagem	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
4	estudo observacional	grave 1,2,3,4,a	não grave	não grave	grave 1,2,3,4,b	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. gradiente de dose-resposta	1/5 (20.0%)	-	-	-	⊕⊕○ ○ BAIXA	

Legenda

a. Pacientes expostos a diferentes formulações e diferentes quantidades de produto. Todos os estudos se referem à tentativas de suicídio

b. todos os estudos são relatos de caso



Bibliografia

- HIRAN, Sujata, KUMAR, Sunil.. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. . Asia Pacific Journal of Medical Toxicology; 2017.
- SINGLA, Sanjay et al. A rare case of 2 , 4-Dichlorphenoxyacetic acid (2 , 4-D) poisoning.. International Journal of Contemp. Pediatr; 2017.
- SINGH, S et al.. Fatal 2,4-D (Ethyl Ester) Ingestion. JAPI; 2003.
- OGHABIAN, Z, GHANBARZADEH, N, MEHRPOUR, O.. Treatment of 2 , 4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2 , 4-D) Poisoning ; a Case Study. v. 4, n. 3, p. 104–107, 2014.. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine; 2014.

c) Potássio Sérico (K⁺)

Avaliação da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a dosagem de potássio sérico (K ⁺)	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
5	estudo observacional	grave <small>1,2,3,4,5,a</small>	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	1/6 (16.7%)	-	-	-	⊕⊕○ ○ BAIXA	

Legenda

a. Os pacientes avaliados utilizaram quantidades e tipos de produtos diferentes. Todos os estudos avaliados são relatos de caso.

Bibliografia

- HIRAN, Sujata, KUMAR, Sunil.. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. . Asia Pacific Journal of Medical Toxicology; 2017.
- FRIESEN, Erwin G, JONES, Graham R, VAUGHAN, Diane.. Clinical presentation and management of acute 2, 4-D oral ingestion. . Drug Safety; 1990.
- SINGLA, Sanjay et al. A rare case of 2 , 4-Dichlorphenoxyacetic acid (2 , 4-D) poisoning.. International Journal of Contemp. Pediatr; 2017.
- SINGH, S et al.. Fatal 2,4-D (Ethyl Ester) Ingestion. JAPI; 2003.
- OGHABIAN, Z, GHANBARZADEH, N, MEHRPOUR, O.. Treatment of 2 , 4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2 , 4-D) Poisoning ; a Case Study. v. 4, n. 3, p. 104–107, 2014.. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine; 2014.



Quadro IV 5.2. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “A alcalinização urinária deve ser utilizada como estratégia de eliminação em pacientes vítimas de exposição aguda a formulações com 2,4-D ?”

Contexto: Não há antídotos específicos para tratar as intoxicações por formulações contendo 2,4 D e seus derivados. Razão pela qual estratégias de eliminação desses produtos por meio de técnicas dialíticas ou por intervenções que modifiquem a toxicocinética do agente serem rotineiramente utilizadas, principalmente para os casos de intoxicações mais graves. Dentre essas intervenções, a administração de fluidos endovenosos e a alcalinização urinária foram apontadas por alguns autores como eficazes

Avaliação da evidência							Número de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	alcalinização urinária	não utilizada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
6	estudo observacional	grave 1,2,3,4,5,6,a	não grave	não grave	grave 1,2,4,5,6,b	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	1/45 (2.2%)	-	-	-	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Legenda

- a. Os dados apresentados referem-se a quatro relatos de caso, uma série de casos (n=41, onde 30 pacientes ingeriram 2,4D somente e os demais uma mistura de 2,4D e outros herbicidas) e um "position paper". O tipo de produto ingerido pelas vítimas eram variáveis e o regime utilizado por cada investigador foi distinto. Contudo, há consenso de se manter um pH urinário acima de 7,6
- b. Diferentes agentes e volumes ingeridos de agentes. Todos os casos referem-se a vítimas de tentativa de suicídio, com idades e condições de saúde distintas, não sendo especificadas

Bibliografia

1. PRESCOTT, L F, PARK, J, DARRIEN, Isobel.. Mecoprop intoxication. Br J Clin Pharmac; 1979.
2. FLANAGAN, R J et al.. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. . The Lancet; 1990.
3. ROBERTS, Darren M., BUCKLEY, N. A.. Urinary alkalinisation for acute chlorophenoxy herbicide poisoning. . Cochrane Database of Systematic Reviews; 2007.
4. HIRAN, Sujata, KUMAR, Sunil.. 2, 4-D dichlorophenoxyacetic acid poisoning; Case report and literature review. . Asia Pacific Journal of Medical Toxicology; 2017.
5. FRIESEN, Erwin G, JONES, Graham R, VAUGHAN, Diane.. Clinical presentation and management of acute 2, 4-D oral ingestion. . Drug Safety; 1990.
6. OGHABIAN, Z, GHANBARZADEH, N, MEHRPOUR, O.. Treatment of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2, 4-D) Poisoning ; a Case Study. v. 4, n. 3, p. 104–107, 2014.. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine; 2014.



Quadro IV 5.3. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “A alcalinização urinária deve ser utilizada como estratégia de eliminação em pacientes vítimas de exposição aguda a formulações com 2,4-D ?”

Contexto: Não há antídotos específicos para tratar as intoxicações por formulações contendo 2,4 D e seus derivados. Razão pela qual estratégias de eliminação desses produtos por meio de técnicas dialíticas ou por intervenções que modifiquem a toxicocinética do agente serem rotineiramente utilizadas, principalmente para os casos de intoxicações mais graves. Dentre essas intervenções, a administração de fluidos endovenosos e a alcalinização urinária foram apontadas por alguns autores como eficazes

Análise da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hemodiálise	não realizá-la	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
2	estudo observacional	grave ^{1,2,a}	não grave	não grave	grave ^{1,2,a}	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	0/5 (0.0%)	-	-	-	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Tempo de Internação hospitalar (seguimento: variação 6 dias para 23 dias)												
1	estudo observacional	grave ^{2,b}	não grave	não grave	grave ^{2,b}	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.		-	-	-	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legenda

- a. São relatos de caso, no qual em um deles são descritos quatro pacientes que receberam HD após a ingestão de 2,4D. Todos os pacientes receberam alta em tempo variável
- b. Diferentes lapsos de tempo entre a exposição e o atendimento, volume de agente ingerido variável, idades distintas, diferentes graus de consciência (4 comatosos, sendo 2 classificados REED III)

Bibliografia

1. MOSHIRI, Mohammad, MOUSAVI, Seyyed Reza, ETEMAD, Leila.. Management of 2 , 4- Dichlorophenoxyacetic Acid Intoxication by Hemodialysis : A Case Report. Iranian Journal of Toxicology. Iranian Journal of Toxicology; 2016.
2. DURAKOVIC, Zijad et al.. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. Archives of Toxicology; 1992.



ANEXO IV.6 – AVALIAÇÃO DE RECOMENDAÇÕES POR GRADE

QUADRO IV.6.1 – Tabela com o detalhamento da avaliação do Grupo Elaborador das recomendações para a “Abordagem ao Paciente Intoxicado por ácido 2,4 diclorofenoacético (2,4D) e seus derivados”

PERGUNTA: Quais são os testes auxiliam no acompanhamento do paciente com suspeita de intoxicação por 2,4D e seus derivados?			
P População intoxicada por 2,4 D e seus derivados			
I Testes laboratoriais (Dosagem de creatinofosfoquinase -CPK)			
C Ausência da intervenção			
O Mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	Observado aumento significativo nos valores de CPK em vítimas de ingestão intencional de formulações contendo derivados de 2,4D. Das três vítimas apresentadas nos relatos de caso, duas evoluíram a óbito após deterioração do quadro clínico, nas primeiras 48 horas. (HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH et al., 2003)	
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input checked="" type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios		



Valores e preferencias	<input checked="" type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		
Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		
Aceitabilidade	A opção é aceitável para as principais partes interessadas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		



Viabilidade	A opção é viável para implementar? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade				
	Conclusão				
Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação condicional a favor da intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Recomendação forte a favor da intervenção <input type="checkbox"/>	
Recomendação	Na admissão de pacientes com suspeita de ingestão de produtos à base de 2,4D ou seus derivados, monitore os níveis de: <ul style="list-style-type: none">• Creatinafosfoquinase (CPK)• Transaminases hepáticas (TGO e TGP)• Potássio Sérico (K⁺)				
Justificativa	Observado aumento significativo nos valores de CPK em vítimas de ingestão intencional de formulações contendo derivados de 2,4D. Das três vítimas apresentadas nos relatos de caso, duas evoluíram a óbito após deterioração do quadro clínico, nas primeiras 48 horas (HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH et al., 2003).				



Considerações subgrupo			
Considerações implementação		Exame já disponibilizado nas unidades de atendimento do SUS	
Monitoramento e avaliação			
Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Quais são os testes auxiliam no acompanhamento do paciente com suspeita de intoxicação por 2,4D e seus derivados?			
P População intoxicada por 2,4D e seus derivados			
I Dosagem das transaminases hepáticas (TGO & TGP)			
C Ausência da intervenção			
O Mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input checked="" type="checkbox"/> Baixa (TGP) <input checked="" type="checkbox"/> Moderada (TGO) <input type="checkbox"/> Alta	Pacientes intoxicados intencionalmente pela via oral por formulações contendo 2,4D ou os seus derivados apresentam elevação discreta nas transaminases hepáticas no momento da admissão (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH; SHARMA, 2000; SINGLA et al., 2017). Contudo, rapidamente pode ocorrer um aumento significativo da TGO devido aos danos musculares normalmente característicos nos quadros de intoxicação aguda por esses compostos (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; SINGH et al., 2003)	
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos		



	<input checked="" type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios		
Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input checked="" type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		
Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		



Aceitabilidade	A opção é aceitável para as principais partes interessadas? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade			
Viabilidade	A opção é viável para implementar? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade			
Conclusão				
Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação condicional a favor da intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Recomendação forte a favor da intervenção <input type="checkbox"/>
Recomendação	Na admissão de pacientes com suspeita de ingestão de produtos à base de 2,4D ou seus derivados, monitore os níveis de:			



	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinafosfoquinase (CPK) • Transaminases hepáticas (TGO e TGP) • Potássio Sérico (K⁺) 		
Justificativa	<p>Pacientes intoxicados intencionalmente pela via oral por formulações contendo 2,4D ou os seus derivados apresentam elevação discreta nas transaminases hepáticas no momento da admissão (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH; SHARMA, 2000; SINGLA et al., 2017). Contudo, rapidamente pode ocorrer um aumento significativo da TGO devido aos danos musculares normalmente característicos nos quadros de intoxicação aguda por esses compostos (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; SINGH et al., 2003)</p>		
Considerações subgrupo			
Considerações implementação	Exame já disponibilizado nas unidades de atendimento do SUS		
Monitoramento e avaliação			
Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Quais são os testes auxiliam no acompanhamento do paciente com suspeita de intoxicação por 2,4D e seus derivados?			
P População intoxicada por 2,4D e seus derivados			
I Potássio Sérico			
C Ausência da intervenção			
O Mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios	Qual a qualidade da Evidência	A hipocalcemia discreta é apresentada na literatura como sendo uma	



	<input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	alteração comum durante a evolução clínica de pacientes vítimas de tentativa de suicídio com formulações à base de 2,4D e seus derivados (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH et al., 2003; SINGLA et al., 2017).	
	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta		
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input checked="" type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios		



Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input checked="" type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		
Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input checked="" type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		



Aceitabilidade	A opção é aceitável para as principais partes interessadas? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input checked="" type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade			
Viabilidade	A opção é viável para implementar? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input checked="" type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade			
Conclusão				
Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação condicional a favor da intervenção <input type="checkbox"/>	Recomendação forte a favor da intervenção <input type="checkbox"/>



Recomendação	<p>Na admissão de pacientes com suspeita de ingestão de produtos à base de 2,4D ou seus derivados, monitore os níveis de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinafosfoquinase (CPK) • Transaminases hepáticas (TGO e TGP) • Potássio Sérico (K⁺)
Justificativa	A hipocalemia discreta é apresentada na literatura como sendo uma alteração comum durante a evolução clínica de pacientes vítimas de tentativa de suicídio com formulações à base de 2,4D e seus derivados (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990; HIRAN; KUMAR, 2017; OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014; SINGH et al., 2003; SINGLA et al., 2017).
Considerações subgrupo	
Considerações implementação	
Monitoramento e avaliação	
Prioridades de pesquisa	

QUADRO IVI.6.2 – Tabela com o detalhamento da avaliação consensual do Grupo Elaborador das recomendações para o tratamento de intoxicações por produtos formulados com 2,4 D e seus derivados

PERGUNTA: Quais são os métodos de eliminação efetivos na intoxicação por 2,4 D e seus derivados?
P População intoxicada por produtos formulados com 2,4D e seus derivados
I Métodos de eliminação (alcalinização urinária)
C Ausência da intervenção
O Redução da mortalidade
S Clínicos e observacionais



	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Durante o atendimento a uma vítima de tentativa de suicídio, que havia ingerido 70mL de produto contendo 55% de 2,4-D, o reconhecimento da intoxicação e a alcalinização urinária, com a manutenção de um débito urinário acima de 5mL/Kg/h contribuiu para um prognóstico favorável. A velocidade de infusão foi ajustada considerando a manutenção do pH urinário em 8,0 e de um fluxo urinário de 6 ml / min (HIRAN; KUMAR, 2017).</p> <p>A alcalinização urinária se mostrou efetiva para a depuração do 2,4D de um paciente vítima de intoxicação intencional de uma mistura contendo 10% de 2,4D e 20% de Mecocrop (ácido 2 4-Cloro-2-metilfenoxi propiônico). O uso de valores da depuração renal, corrigidos e não corrigidos para o fluxo de urina, permite o esclarecimento das contribuições relativas da alcalinização urinária e do fluxo urinário. Os dados de Prescott et al., (1979) demonstram que tanto a alcalinização urinária (pH</p>	



		<p>urinário > 8) quanto o alto fluxo urinário (da ordem de 600 mL/hora) são necessários para obter uma depuração renal de 2,4-D comparável àquela alcançada com a hemodiálise (PRESCOTT; PARK; DARRIEN, 1979).</p> <p>A alcalinização urinária favorece a eliminação renal de clorofenoxiácidos, alterando a sua distribuição nos diversos compartimentos do organismo. Ela aumenta a possibilidade de um prognóstico favorável, mesmo em pacientes comatosos ou com outras condições desfavoráveis, como acidemia ou que apresentam concentrações plasmáticas do agente superiores a 0.5g/L (FLANAGAN et al., 1990)</p> <p>Em uma paciente de 61 anos de idade, vítima da ingestão intencional de cerca de 200mL de uma formulação contendo 250g/L de um aminoderivado do 2,4D, a qual foi trazida inconsciente e entubada ao serviço de emergência, foi observada uma redução da meia-vida inicial do agente de 39,5 horas para 2,7</p>	
--	--	--	--



	<p>hora 30 minutos após a alcalinização urinária (pH mantido acima de 7,5) (FRIESEN; JONES; VAUGHAN, 1990)</p> <p>A alcalinização urinária pode ser eficaz para o tratamento do envenenamento por herbicida com clorofenoxi, mas faltam dados sobre a indicação, o regime e a eficácia. (ROBERTS, Darren M.; BUCKLEY, 2007)</p> <p>Paciente de 22 anos de idade, vítima de tentativa de suicídio, ingeriu 400 mL de um produto contendo 2,4D, após receber atendimento padrão foi submetido à diurese alcalina após ser evidenciada a rabdomiólise. O paciente recebeu alta no quinto dia após admissão. Houve normalização dos parâmetros bioquímicos séricos uma semana após a alta (OGHABIAN; GHANBARZADEH; MEHRPOUR, 2014)</p>	
<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios</p>		



Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input checked="" type="checkbox"/> Mal aceito		
Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		
Aceitabilidade	A opção é aceitável para as principais partes interessadas? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		



Viabilidade	A opção é viável para implementar?			
	<input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade			
Conclusão				
Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção	Recomendação condicional a favor da intervenção	Recomendação forte a favor da intervenção
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recomendação	Nos casos em que há ingestão de formulações à base de 2,4D e seus derivados, proceda com a alcalinização urinária no intuito de manter o pH urinário acima de 7,6 e um débito urinário acima de 5mL/Kg/h.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação	Procedimento passível de realização em todas as unidades de emergência do SUS			
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Qual é o tratamento inicial para o paciente intoxicado por 2,4D e seus derivados				
P População intoxicada com agrotóxicos inibidores de colinesterase				
I Realização de hemodiálise				
C Ausência da intervenção				



O Redução da mortalidade e tempo de internação			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência		
	<input type="checkbox"/> Sem estudos <input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa (Mortalidade) <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Após a ingestão intencional de um volume desconhecido de um produto comercial contendo 40% de 2,4D, um indivíduo de 53 anos apresentou rebaixamento do nível de consciência, evoluindo para um quadro de diarreia e hipotensão não responsiva à reposição de volume. Após receber hemodiálise regular, com bicarbonato de sódio, por três horas, houve normalização da pressão arterial (110x70 mm de Hg) e melhora no nível de consciência começou a melhorar. Quatro horas após o término do procedimento, ele estava totalmente consciente com a pressão arterial estável (130x 80 mm de Hg) (MOSHIRI; MOUSAVI; ETEMAD, 2016).</p> <p>Em uma série de casos na qual optou-se pela hemodiálise em 4 pacientes que haviam ingerido de 40g a 200g de 2,4-D e que haviam chegado ao pronto atendimento em estado de coma ou com consciência</p>	



		alterada. Ao final do procedimento foi observada redução significativa na concentração sérica de 2,4-D após 3h a 5h. Todos os pacientes receberam alta hospitalar entre 8-23 dias(DURAKOVIC et al., 1992).	
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input checked="" type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios		
Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input checked="" type="checkbox"/> Mal aceito		



Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		
Aceitabilidade	A opção é aceitável para as principais partes interessadas? <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		
Viabilidade	A opção é viável para implementar? <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade		



Conclusão				
Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção	Recomendação condicional a favor da intervenção	Recomendação forte a favor da intervenção
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recomendação	Nos casos graves de intoxicação com produtos à base de 2,4D considere a utilização de métodos dialíticos no intuito de favorecer a remoção de todos os ingredientes presentes na formulação.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação	Técnica já disponibilizada em todas as unidades de atendimento do SUS			
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				