

Diretrizes Brasileiras para
Diagnóstico e Tratamento de
Intoxicações por Agrotóxicos -
Capítulo 3

Dezembro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos - Capítulo 3 foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 73ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, realizada nos dias 5 e 6 de dezembro de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à proposta da Diretriz.



Diretrizes Brasileiras para Diagnostico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos – Capítulo 3

Considerações Iniciais

O glifosato (n-fosfometilglicina) é um herbicida sistêmico, não-seletivo e de amplo espectro, utilizado em culturas alimentares e não-alimentares diversas. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) indica o uso desses produtos na agropecuária e silvicultura na pós-emergência das plantas infestantes em culturas diversas. Além disso, destaca-se a sua aplicação como maturador de cana-de-açúcar e como dessecante nas culturas de aveia preta, azevém e soja. Quando aplicado em menor quantidade, atua como um regulador de crescimento vegetal, sendo utilizado em margens de rodovias e ferrovias, áreas sob a rede de transmissão elétrica, pátios industriais, oleodutos e aceiros; e emprego na jardinagem amadora¹.

O aumento da sua utilização em diferentes culturas é um fenômeno mundial. Em 2013, os países asiáticos, principalmente Índia e China, emergiram como os maiores consumidores de produtos à base de glifosato. No mesmo período, os Estados Unidos foram responsáveis por mais de 25% do volume comercializado desses produtos. Estima-se que em 2020 a demanda global de glifosato exceda uma tonelada².

Segundo o MAPA, em 2014, os produtos à base de glifosato ocuparam a primeira posição em termos de volume de comercialização (488 toneladas). Além do composto em sua forma ácida, cinco dos seus sais são disponibilizados no mercado brasileiro em uma das 112 formulações registradas. Destas, 69 são à base de e 43 à base dos seus sais monovalentes: isopropilamônio (19), amônio (12), potássio (6) dimetilamônio (5) e diamônio (1).¹

Apesar de os íons de amônio não contribuírem para o aumento da toxicidade do composto primário, os seus respectivos sais contribuem ativamente para a toxicidade de uma formulação caso seja ingerida³.

Com isso, tal qual outras formulações de agrotóxicos, os efeitos tóxicos observados podem ser decorrentes da presença de outros ingredientes, tais como surfactantes e adjuvantes, não sendo, portanto, exclusivamente relacionados à substância ativa³⁻⁷.

Cabe destacar que a lista completa dos outros ingredientes utilizados nas formulações à base de glifosato não é disponibilizada publicamente, não constando nas bulas dos produtos todos os ingredientes presentes na formulação. Somente são detalhados os que merecem atenção diferenciada, dado os potenciais efeitos tóxicos a eles associados. Destarte, o conhecimento



sobre os perigos reais de diferentes misturas permanecem limitados^{8,9}.

No Brasil, entre 2007 a 2016, foram notificados 6.408 casos de intoxicação relacionadas ao glifosato, em sua forma isolada ou combinada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), havendo um aumento progressivo dessas intoxicações durante esse período. Os dados apontam uma maior frequência de intoxicações em indivíduos jovens e adultos, do sexo masculino¹⁰.

Após a absorção, o glifosato é distribuído no organismo, sendo encontrado principalmente nos intestinos, ossos, cólon e nos rins. Aparentemente, a sua biotransformação em animais é mínima. Portanto, quase 100% da quantidade encontrada nos tecidos corresponde ao produto original. Em torno de 1% do produto se converte em ácido aminometilfosfônico (AMPA). A maior proporção é eliminada nas fezes, e o glifosato absorvido é rapidamente eliminado sem alterações na urina².

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 2A

O diagnóstico de intoxicações agudas por herbicidas à base de glifosato é essencialmente clínico, sendo fundamental uma anamnese completa e, sempre que possível, a identificação de sinais e sintomas preditivos de agravamento^{11,12}.

Anamnese

Ponto de Boa Prática

Durante a avaliação inicial do paciente, colete o maior número de informações no menor tempo possível¹³.

São Informações essenciais na anamnese para a intoxicação por glifosato, conhecer¹⁴:

**Quem? O que foi utilizado e quanto? Qual a via de exposição? Onde?
Como? Há quanto tempo?**

Colete informações junto aos acompanhantes ou familiares das vítimas de intoxicações por formulações à base de glifosato, especialmente quando são crianças ou pacientes com alteração da consciência¹⁴.

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 mais informações ¹³.

Sinais e sintomas das intoxicações agudas por herbicidas à base de glifosato

Ponto de Boa Prática

Considere a possibilidade de alguns pacientes expostos ao glifosato, no momento do atendimento, se apresentarem assintomáticos ou com sintomas leves e auto resolutivos, não sendo necessária nenhuma intervenção ¹⁵.

A toxicidade dos produtos comerciais formulados à base de glifosato se manifestam por meio de alterações fisiopatológicas diversas. Os sinais e sintomas clínicos observados nos quadros de intoxicação com esses produtos dependem dos componentes presentes nas formulações²

Ponto de Boa Prática

Nos casos suspeitos de intoxicação por produtos comerciais formulados à base de glifosato, não há como distinguir sinais e sintomas relacionados ao ingrediente ativo dos que resultam da toxicidade dos componentes da formulação ¹⁶.

Ponto de Boa Prática

Na avaliação inicial de pacientes com suspeita de exposição aguda a produtos à base de glifosato, os seguintes sinais e sintomas podem ser observados, independente da formulação do produto:

Exposição Oral



Trato Gastrointestinal: dor de garganta; lesões e ulcerações na mucosa oral com possibilidade de perfuração de esôfago (a depender da quantidade ingerida e do surfactante presente na formulação); eritema de mucosa, disfagia, epigastralgia náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, com possibilidade de evolução para um quadro de desidratação, hemorragia digestiva e íleo paralítico^{12,17-26};

Sistema Cardiovascular: hipotensão transitória, disritmias, bradicardia ou taquicardia, com risco de choque nos casos mais graves;

Sistema Respiratório: taquipneia, estertores difusos, pneumonite aspirativa e edema pulmonar^{15,20,25,27,28};

Sistema Excretor: oligúria¹⁷ ou Anúria²¹;

Exposição Dérmica

- Edema periorbital, flictenas e vesículas¹⁸;
- Alterações sensoriais²⁹;
- Eritema e irritação cutânea³⁰

Exposição Inalatória

A exposição a névoas de produtos comerciais formulados à base de glifosato pode causar desconforto oral ou nasal, um gosto desagradável na boca, formigamento e irritação na garganta. Sintomas mais graves podem ser observados a depender dos componentes da formulação^{20,31,32}.

Herbicidas à base de glifosato consistem de uma mistura aquosa de glifosato, surfactantes e outros adjuvantes, os quais não são, no momento, compulsoriamente descritos nas bulas disponibilizadas dos produtos comerciais^{8,31}. Alguns dos surfactantes utilizados são corrosivos e podem provocar lesões celulares, o que pode contribuir para as complicações cutâneas observadas nas exposições dérmicas a esses produtos^{18,22,33,34}.

Assim, é consenso que os mecanismos complexos de toxicidade dessas formulações dificultam o estabelecimento de estratégias diagnósticas específicas para as intoxicações humanas com esses produtos^{8,16,35}.

Ponto de Boa Prática

Nos casos de exposição oral, a natureza do surfactante, o percentual de ativo na formulação e o volume de líquido ingerido contribui diretamente com a gravidade dos sinais e sintomas observados^{3,26,36-38}.



Avaliação da gravidade

Ponto de Boa Prática

O tempo de contato com o produto influencia na gravidade dos sintomas locais observados nos casos de exposição dérmica a formulações à base de glifosato ^{18,29}.

A presença de determinados surfactantes e adjuvantes, bem como o volume de ingestão do produto influenciam na gravidade do quadro observado nas intoxicações com produtos à base de glifosato ^{8,12,33}.

Ponto de Boa Prática

Nos casos mais graves de intoxicações com produtos à base de glifosato, existe a possibilidade de serem observados (as):

- alteração do nível de consciência, convulsões, edema pulmonar ^{15,20,36};
- necrose epidérmica tóxica ³⁹;
- meningite asséptica ⁴⁰;
- vasculite neuropática ²⁹;
- encefalopatia ⁴¹;
- rabdomiólise ²¹;
- ruptura de intestino grosso³⁸.

Formulações contendo *polioxietileno-amina* ou *taloaminapolietoxilada* (POEA), bem como as que contém como ingrediente ativo os sais de potássio são associadas a quadros mais graves de intoxicação ^{3,18,32,40}.

Ponto de Boa Prática

Considere que nas intoxicações mais graves com produtos à base de glifosato existe a possibilidade de óbito em decorrência da falência renal e, principalmente, de complicações cardiopulmonares^{11,15,20,36,37,42},

A escala de gravidade das intoxicações agudas (PSS - *Poisoning Severity Score*), a qual é validada pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS)– ANEXO 2B, pode ser útil para avaliar a gravidade das intoxicações por glifosato.

Recomendação

Considere como fatores preditivos de complicações nas vítimas de intoxicação por formulações à base de glifosato:

- idade > 50 anos,



- quantidade ingerida igual ou superior a 200mL de produto,
- frequência cardíaca > 100 batimentos por minuto, na admissão

Recomendação forte a favor da intervenção

Evidências:

Estudo retrospectivo, com análise dos prontuários de 131 pacientes diagnosticados com intoxicação oral por produtos à base de glifosato revelou que a chance de falência respiratória e óbito aumentam consideravelmente **quando o volume ingerido é superior a 200ml (OR= 53,5; IC 95% 13,6-210,9)** ⁴³

Estudo conduzido por Lee e colaboradores identificou como fatores preditivos de mortalidade em pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato: **a idade > 40 anos, a quantidade ingerida**, o desenvolvimento de choque hipotensivo e a **taquicardia (frequência cardíaca > 100 / min)** ⁴².

Moon e Chun sugerem, como fatores preditivos de mortalidade em vítimas de intoxicação por produtos à base de glifosato: **a idade superior a 50 anos (OR =0,27; p=0,027; IC 95% 0,08–0,86)**, a elevação dos níveis de transaminase glutâmico-pirúvica (OR= 0,094; p=0,012; IC 95% 0,015–0,595) e a presença de infiltrados pulmonares, observada por meio de alterações radiográficas de tórax, (OR=0,278; p= 0,049; IC 95% 0,078–0,994). O quadro de hipotensão observado em alguns pacientes não era decorrente de hipovolemia, mas sim de mecanismos toxicodinâmicos de alguns componentes da formulação. 78% dos pacientes que desenvolveram acidose metabólica apresentaram um elevado ânion gap ¹².

A quantidade de surfactante ingerido (mL) foi correlacionada positivamente com os dias de permanência na UTI (r=0,274, p<0,004), duração da intubação (r=0,300, p<0,002) e contagem de leucócitos (r=0,373, p<0,001) e correlação negativa com pH inicial (r=-0,365, p<0,001) e HCO₃⁻ (r = -0,380, p<0,001). **O volume de surfactante foi mais relevante para complicações clínicas do que para o volume de glifosato:**

| Desfecho | RR | IC | pvalue |
|----------------------------|-----------------|-------------|-------------|
| Hipotensão | 1,047 vs. 1,017 | 1,017-1,077 | 0,002/0,003 |
| Insuficiência Respiratória | 1,033 vs. 1,010 | 1,006-1,060 | 0,016/0,040 |
| Lesão Renal Aguda | 1,042 vs. 1,013 | 1,012-1,074 | 0,006/0,029 |
| Deterioração Mental | 1,032 vs. 1,012 | 1,006-1,059 | 0,015/0,024 |

Não houve diferença de sintomas entre os grupos de diferentes fórmulas dos surfactantes e sim, pelo volume ingerido ³².

A insuficiência renal aguda é uma complicação comum observada em pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato, **principalmente em indivíduos acima de 40 anos**. Os valores de creatinina sérica, muitas vezes dentro da normalidade na admissão, devem ser monitorados ⁴⁴.

A comparação dos níveis de lactato sérico entre 203 sobreviventes (3,3± 2,2 mmol / L; p <0,001) e 29 não sobreviventes (6,5±3,1 mmol /L), vítimas de intoxicação por formulações à



base de lactato, indicou por meio de uma análise multivariada que uma concentração superior a 4,7 mmol/ L do íon foi associada ao aumento da mortalidade (razão de risco 3,2; IC95% 1,1–8,7). Além do lactato, **idade > 59 anos**, intervalo QT corrigido > 495 ms e $K^+ > 5,5$ mmol / L foram considerados como fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias (KIM, YH et al., 2016).

Nível de evidência para (Anexo III.5): Idade > 50 anos (MODERADA); Volume > 125mL (MODERADA); FC > 100 bpm (MODERADA).

Provas laboratoriais auxiliares

Dada a diversidade de componentes utilizados nos produtos formulados com glifosato, não é possível padronizar exames diagnósticos a serem realizados em caso de intoxicação aguda por produtos comercializados à base desse composto. Entretanto, alguns exames laboratoriais podem auxiliar seguimento de pacientes intoxicados por esses agentes.

Ponto de Boa Prática

O diagnóstico das intoxicações por glifosato é fundamentalmente clínico. Entretanto, alguns exames auxiliam no acompanhamento dos casos. De acordo com a evolução do paciente, há necessidade de se estabelecer uma monitorização da sua evolução cardíaca, respiratória, renal, eletrolítica e do equilíbrio ácido-base no intuito de tratar precocemente quaisquer alterações desses sistemas.

Alguns exames laboratoriais podem auxiliar na elaboração de estratégias terapêuticas reduzem o risco de complicações cardíacas, renais e respiratórias, o que contribui para uma redução na mortalidade de pacientes vítimas de intoxicação grave com formulações à base de glifosato¹². Quadros de hipercalemia são normalmente associados à ingestão de produtos contendo sais de potássio¹⁶.

Recomendação

Na admissão e para o acompanhamento da evolução de pacientes com suspeita de exposição aguda a produtos à base de glifosato, além dos exames laboratoriais de rotina estabelecidos na unidade para os casos de intoxicações exógenas, solicite a dosagem sérica de:

- Lactato
- Potássio sérico (K^+)
- Creatinina

Recomendação forte a favor da intervenção

Solicite gasometria arterial para todo paciente admitido e classificado como grave, vítima de intoxicação com formulações à base de glifosato. Considere a possibilidade do rápido estabelecimento da acidose metabólica.



Recomendação forte a favor da intervenção.

Evidências

A comparação dos **níveis de lactato sérico** entre 203 sobreviventes ($3,3 \pm 2,2$ mmol / L; $p < 0,001$) e 29 não sobreviventes ($6,5 \pm 3,1$ mmol / L), vítimas de intoxicação por formulações à base de glifosato, indicou por meio de uma análise multivariada que uma **concentração superior a 4,7 mmol/ L** do íon foi associada ao aumento da mortalidade (razão de risco 3,2; IC95% 1,1–8,7). Além do lactato, idade > 59 anos, intervalo QT corrigido > 495 ms e $K^+ > 5,5$ mmol / L foram considerados como fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias (KIM, YH et al., 2016).

A **hipercalemia** é observada nos casos de ingestão de formulações à base de potássio ^{3,12}, sendo também um preditor independente de mortalidade, quando apresenta valores acima de 4,5mmol/L ^{43,45}.

Estudo realizado com 58 vítimas de intoxicação por glifosato, dos quais 17 evoluíram ao óbito. Depois de análise univariada, a dificuldade respiratória (expressa pela necessidade de intubação), a acidose metabólica, a taquicardia, níveis elevados de creatinina (Cr) e **hipercalemia** se mostraram altamente relacionadas a desfechos indesejados e à mortalidade ⁴².

A insuficiência renal aguda é uma complicação comum observada em pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato, principalmente em indivíduos acima de 40 anos. Os valores de **creatinina sérica**, muitas vezes dentro da normalidade na admissão, devem ser monitorados ⁴⁴.

A complicação mais frequente observada em 76 vítimas de intoxicação por herbicidas à base de glifosato foi a **acidose metabólica** (36,8%)¹², sendo essa uma complicação também observada por outros estudos ^{20,23,42,45}.

Nível de evidência (Anexo III.5): Dosagem de Lactato (MODERADA); Determinação de K sérico (BAIXA/MORTALIDADE E MUITO BAIXA/TEMPO DE INTERNAÇÃO); Dosagem de creatinina (ALTA); Gasometria arterial (MODERADA).

Há estudos que indicam, aumento de parâmetros indicativos de inflamação e de danos musculares associados à intoxicações agudas com produtos à base de glifosato ^{18,21}.

Ponto de Boa Prática

Considerando a variedade de formulações disponíveis no mercado, não é possível estabelecer uma correlação entre a concentração sérica de glifosato com as manifestações clínicas observadas nos casos suspeitos de exposição aguda a produtos à base desse composto ^{8,16,32,46,47}.



Outros exames a serem considerados

Recomendação

Na admissão de pacientes com suspeita de exposição aguda a produtos comerciais formulados à base de glifosato, solicite eletrocardiograma (ECG) e Raio X de tórax, principalmente os com suspeita de intoxicação moderada ou grave.

Recomendação condicional a favor da intervenção

Evidências:

Em pacientes intoxicados com produtos formulados à base de glifosato contendo sal de potássio (Roundup Maxload® e Touchdown IQ®) foi observado ECG anormal, com **prolongamento dos intervalos QRS e QT**, com pico da onda T, taquicardia ventricular e condução elétrica anormal ³⁷.

Anormalidades do ECG observadas entre 76 pacientes vítimas de intoxicação aguda por glifosato: **prolongamento do intervalo QTc** (51.7%), taquicardia sinusal (13.8%), bloqueio AV de primeiro grau (10.3%), anormalidade ST-T (10.3%), bradicardia sinusal (5.2%) e taquicardia com alargamento QRS (1.7%). O maior prolongamento QTc foi observado entre os indivíduos agrupados como “complicados”, na admissão (complicado $470,8 \pm 48,9$ ms vs. não complicado $438,0 \pm 37,3$ ms, $p = 0,010$). ¹².

Os achados anormais mais comuns no ECG observados em 153 vítimas de exposição aguda ao glifosato foram **prolongamento do intervalo QTc**, tendo sido também observado o atraso da condução intraventricular e bloqueio atrioventricular. Pacientes que foram a óbito apresentaram maior prolongamento do intervalo QTc quando comparado aos sobreviventes (sobreviventes: $453,4 \pm 33,6$ vs não sobreviventes: $542 \pm 32,0$, $p \leq 0,001$) ⁴⁸.

Alterações anormais em Raio X de Tórax observadas em pacientes com histórico de exposição aguda ao glifosato, admitidos em um serviço de emergência, **principalmente taquicardia sinusal e alterações inespecíficas de ST-T**. Dos 105 pacientes que tiveram **radiografia de tórax** realizada, em 22 foram observados **infiltrados ou manchas anormais**. Três dos 131 desenvolveram insuficiência renal e necessitaram de hemodiálise; indo todos a óbito ⁴³.

Dentre 76 vítimas de intoxicação intencional com formulações à base de glifosato, em 17 (22.4%) foram observadas **anormalidades radiográficas**, sendo que **7 pacientes apresentaram infiltrados pulmonares e 10 foram diagnosticados com edema agudo de pulmão** ¹².

As **complicações pulmonares** são associadas à mortalidade de pacientes vítimas de exposição aguda a formulações contendo glifosato ^{21,25,42}

A **lesão pulmonar aguda** é observada em pacientes intoxicados por formulações contendo POEA ³⁷.



Nível de evidência (Anexo III.5): ECG (MUITO BAIXA) e Raio X de Tórax (MUITO BAIXA)

Ponto de Boa Prática

Considere que a ingestão de produtos formulados à base de glifosato contendo sais de potássio podem resultar em hipercalemia grave, o que pode levar a arritmias fatais ou parada cardíaca, e podem requerer terapia de substituição renal, como a hemodiálise ³

Tratamento das Intoxicações por produtos comerciais formulados à base de glifosato

Ponto de Boa Prática

Até o momento, não há antídotos que possam ser utilizados nos casos de intoxicação por glifosato e suas formulações. Considere o suporte vital adequado como sendo medida efetiva e essencial para o estabelecimento de um prognóstico favorável ⁴⁹.

Descontaminação de pele e mucosas

A exposição dérmica a formulações de glifosato pode causar irritação, dermatites de contato e queimaduras, a depender do tempo de contato. Estes efeitos locais são provavelmente relacionados aos ingredientes da formulação. Casos raros de complicações sistêmicas decorrentes de uma exposição dérmica ao glifosato são descritos na literatura¹⁸.

Ponto de Boa Prática

No atendimento inicial aos casos de exposição dérmica ao glifosato, remover cuidadosamente a roupa da vítima e lavar a região exposta com quantidade abundante de água e sabão. Lave cuidadosamente atrás das orelhas, sob as unhas e nas dobras cutâneas. Use sabão e xampu para substâncias oleosas ¹³.

A lavagem com água e sabão é mais eficiente para a remoção do produto do que a simples lavagem com água^{50,51}.

Ponto de Boa Prática

Nas exposições oculares a formulações contendo glifosato, 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 limpa ou soro fisiológico, durante pelo menos 15 minutos. Caso persista a irritação, referenciar o paciente para um serviço especializado¹³.

Considere que determinados componentes presentes nas formulações à base de glifosato podem induzir o estabelecimento de uma conjuntivite leve ou uma lesão superficial da córnea, principalmente se a irrigação ocular for atrasada ou realizada inadequadamente⁴⁹.

Descontaminação Gástrica

Lavagem gástrica

Não foram encontrados estudos comparativos que permitissem uma análise da eficácia da utilização da lavagem gástrica nos casos de intoxicação aguda por produtos comerciais formulados à base de glifosato. Não foram encontradas evidências suficientes para se estabelecer a sua recomendação no atendimento a vítimas de intoxicação aguda por herbicidas à base de glifosato ^{12,17,32,49,52}.

Ponto de Boa Prática

Não se recomenda o uso rotineiro da lavagem gástrica para intoxicação por agrotóxicos.

Entretanto, considere a sua realização em casos de ingestão de doses potencialmente letais, em pacientes atendidos em até 60 min da exposição, com histórico de ingestão de grandes quantidades de agrotóxicos que não tenham sido diluídos em solventes orgânicos ou corrosivos.

Deve-se avaliar se os benefícios da prática superam os danos, devendo ser priorizado o tratamento por meio de cuidados de suporte vital.

Uso de carvão ativado

Não foram encontrados estudos comparativos que permitissem uma análise da eficácia da utilização do carvão ativado nos casos de intoxicação aguda por produtos à base de glifosato. Não há evidências suficientes para se estabelecer a sua recomendação no atendimento a vítimas de intoxicação aguda por herbicidas à base de glifosato.

Ponto de Boa Prática

Não se recomenda o uso rotineiro de doses múltiplas de carvão ativado para intoxicação por agrotóxicos.

Entretanto, considere a administração de uma única dose de carvão ativado em pacientes atendidos em até 60 min da exposição, com histórico de ingestão de grandes quantidades de agrotóxicos e que sejam adsorvidos por esse composto.



Técnicas de Eliminação Extracorpórea

Nas intoxicações graves com produtos comerciais à base de glifosato, a possível exposição a ingredientes mais tóxicos do que o ativo, bem como a ingestão de grande volume de herbicida favorecem o desenvolvimento de complicações clínicas e provável óbito. Esses são observados, principalmente, nos indivíduos que, na admissão, apresentam uma elevada concentração plasmática de glifosato ^{15,32,33}.

Com isso, técnicas de eliminação se mostram bastante válidas para a remoção de alguns desses ingredientes, incluindo o próprio glifosato. Contudo, é preciso considerar que a maioria dos estudos disponíveis se restringem a alguns relatos de casos.

Ponto de Boa Prática

As complicações hemodinâmicas e a mortalidade são reduzidas quando pacientes com histórico de ingestão de grande volume de herbicidas à base de glifosato ($V \geq 100\text{mL}$) são submetidos à Hemoperfusão Direta ou à Hemodiafiltração Venovenosa Contínua (CVVHDF) ^{21,25,28}.

Recomendação

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

Recomendação condicional a favor da intervenção

Evidências

O uso precoce de hemodiálise em um paciente gravemente intoxicado por herbicida à base de glifosato foi associado a um bom resultado clínico. A **hemodiálise foi realizada 16 horas** após a ingestão do produto, como tratamento para hipercalemia refratária e acidose persistente. Foi observada uma redução na concentração sérica de glifosato após o término do procedimento: $C_{\text{inicial}}=240 \text{ mcg/mL}$ e $C_{\text{final}}= 92,6 \text{ mcg/mL}$ ³⁶.

Paciente em estado grave após ingestão intencional de um a formulação constituída por 41% de isopropilamina de glifosato e 15% de POEA recebeu, inicialmente, **oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO)**, iniciada 3 horas após a admissão, devido à hipotensão profunda refratária, mesmo após a administração de agente duplo inotrópico. A **hemodiálise venosa contínua (CVVH)** também foi aplicada simultaneamente com ECMO, sendo observada uma redução considerável na concentração plasmática de glifosato: $C_{4,5h}=970 \text{ ppm}$ e $C_{134h}= 3,54 \text{ mcg/mL}$. ²⁸.



Realizada **hemodiafiltração venovenosa contínua** (CVVHDF) em indivíduo de 66 anos, com comprometimento hemodinâmico devido a ingestão de 350 mL de Roundup, juntamente com 500 mL de bebida alcoólica. Na admissão apresentava um quadro de hipóxia, hipotensão (87/45 mmHg) e acidose láctica pronunciada. Recebeu terapia de suporte. Contudo, entrou em estado de choque (pressão arterial 66/43 mmHg, leucócitos e agudização da acidose láctica) juntamente com aparecimento de falência múltipla de órgãos. A CVVHDF foi iniciada 12 horas após a sua admissão na unidade e interrompida após 60h, sendo observada visível melhora do quadro clínico do paciente após a 24ª hora⁵³.

Nível de Evidência (Anexo III.5): MUITO BAIXA

Terapia Específica

Não há antídotos específicos que possam ser utilizados nos casos de intoxicação por produtos comerciais formulados à base de glifosato^{9,17,54}.

Ponto de Boa Prática

Os produtos comerciais formulados a base de glifosato não reagem ou inibem a atividade das colinesterases e não interferem na transmissão nervosa. Portanto, é contraindicado, nesses casos, o uso de atropina e pralidoxima.

Terapia Adjuvante

Após exposição acidental a uma formulação à base de glifosato, a dor provocada pelas úlceras e o edema na língua, lábios e mucosa oral foi amenizada após a limpeza com soro fisiológico e aplicação de pomada de benzocaína (20%), em ambiente hospitalar²².

A administração parenteral de emulsão lipídica pode auxiliar na correção da hipotensão refratária observada nos casos graves de intoxicação por produtos à base de glifosato. Os mecanismos pelos quais a emulsão lipídica reduz os efeitos tóxicos dos surfactantes não foram totalmente esclarecidos^{55,56}.

Recomendação

Considere a administração parenteral de emulsão lipídica* em pacientes com histórico intoxicação grave por produtos comerciais formulados à base de glifosato, que apresentem hipotensão refratária, mesmo após medidas de suporte, na seguinte posologia:

- 1,5mL/Kg, em 3 horas (20 mL/h), aos pacientes com histórico de ingestão de um volume inferior a 100 mL;
- Infundir 500mL, nas 3h iniciais, com uma dose de manutenção de 1.000mL nas 24h subsequentes

Recomendação condicional a favor da intervenção



Evidências

Um estudo clínico aberto de grupos paralelos, no qual 64 pacientes com histórico de ingestão intencional de glifosato, que o uso da emulsão lipídica reduziu a incidência de **hipotensão** (0% vs. 40,9%, $p < 0,001$) e de **arritmia** (0% vs. 22,7%, $p < 0,048$), reduzindo o risco de complicações clínicas e **o período de hospitalização** ⁵⁵.

Administração em bolus, 1,5 mL/kg de SMOFlipid a 20% (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemanha), seguida de infusão contínua (0,25 mL/kg), por 20 min, após resposta inadequada à norepinefrina (128 µg/min) por 2 horas, em paciente de 65 anos, com comprometimento hemodinâmico (PA 90/30 mm Hg; 77 bpm; 35°C) decorrente da ingestão intencional de 150mL de uma formulação à base de glifosato. A infusão lipídica auxiliou na estabilização hemodinâmica do paciente, o qual, após ser submetido hemodiálise contínua por sete dias, recebeu alta ⁵⁶.

Paciente de 52 anos de idade, após ingestão intencional de 300 mL de uma formulação contendo 41% de isopropilamina de glifosato e 15% de polioxietileno taloamina, deu entrada em serviço de emergência bradicárdico (44bpm) e eupneico (15 mrpm). Permaneceu hemodinamicamente instável (PAS 80 mmHg), mesmo após a infusão, por cerca de 2,5h, de dopamina e atropina, além de outras terapias de suporte, incluindo ventilação mecânica e reposição volêmica. Decidiu-se pela administração de 100 mL, em *bolus*, de uma emulsão lipídica a 20%. Em seguida, 400mL da mesma solução foram infundidos a uma velocidade de 1,5mL/min. Índícios de normalização da pressão arterial foram observados após uma hora da injeção *em bolus* (100/60 mmHg). Transcorridas cinco horas do início da terapia, as drogas vasoativas foram reduzidas, considerando a **normalização da pressão arterial** (60/100 mmHg)⁵².

Nível de Evidência (Anexo III.5): MUITO BAIXA (tempo de internação) e MODERADA (mortalidade)

(*) Nos estudos avaliados as emulsões lipídicas utilizadas eram constituídas de óleo de soja (triglicerídeos de cadeia longa), fosfolipídios de gema de ovo, triglicerídeos de cadeia média e azeite. Uma formulação diferente de emulsão lipídica pode ter um efeito diferente na formação do compartimento lipídico no qual as substâncias lipofílicas são, teoricamente, divididas. Mais estudos são necessários para determinar que tipo de formulação é a melhor opção (Gil et al., 2013). No Brasil, é possível identificar na ANVISA o registro de preparações à base de óleo de soja (triglicerídeos de cadeia de longa), triglicerídeos de cadeia média, glicerol e lecitina de ovo. No Brasil, a nutrição parenteral é regulamentada pelas Portaria n°272/1998 e Portaria 120/2009, ambas do Ministério da Saúde.

Acompanhamento de pacientes expostos a produtos comerciais formulados à base de glifosato

A variedade de componentes utilizados nas formulações à base de glifosato aumenta não somente o risco de penetração dérmica do produto, mas favorecem o desenvolvimento de efeitos adversos tardios ^{8,9,16,35}.



Ponto de Boa Prática

Estabeleça o retorno para o acompanhamento de pacientes que, no atendimento de emergência, apresentam histórico de exposição dérmica e contato prolongado com formulações concentradas de glifosato, dada a possibilidade de desenvolvimento de danos musculares e neurológicos.

Acompanhamento de pacientes vítimas de tentativas de suicídio

Ponto de Boa Prática

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

Para conhecer mais sobre a RAPS acesse o endereço eletrônico do Portal da Saúde:
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/daet/saude-mental>

Ações de Vigilância em Saúde

Ponto de Boa Prática

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

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

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

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

Ponto de Boa Prática

Em caso de ser uma intoxicação 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)⁵⁷; Lei 6.015/1973; Portaria GM/MS de Consolidação nº 4 de 2017, anexo V (Origem: PRT MS/GM 204/2016)⁵⁸; 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 os Centros de Referência em Saúde do Trabalhador (Cerest) ou equipe de vigilância em saúde para realizar vigilância de ambiente e processo de trabalho referente ao caso, com o objetivo de intervir, minimizando ou eliminando a exposição de trabalhadores aos agrotóxicos;
- Notificar o caso na ficha de investigação de **Intoxicação Exógena do Sinan** e sempre preencher os campos: 32-Ocupação, 36-Atividade Econômica (CNAE), 34-Local de ocorrência da exposição como “ambiente de trabalho”, 56-A exposição/contaminação foi decorrente do trabalho/ ocupação? Como “Sim”;
- Em caso de **óbito**, incluindo suicídio, por intoxicação por agrotóxicos relacionada ao trabalho, preencher um dos campos de causa do óbito da Declaração de Óbito (DO) com o CID-10, Y96-Circunstâncias relativas às condições de trabalho. E ainda assinalar o campo acidente de trabalho como “sim” na parte de causas externas da DO.

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

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministerio da Agricultura Pecuaria e Abastecimento. AGROFIT.
http://agrofit.agricultura.gov.br/primeira_pagina/extranet/AGROFIT.html. Accessed November 1, 2018.
2. Research GV. Glyphosate Market Size To Reach USD 8.50 Billion By 2020. 2018:4.
3. Kamijo Y, Mekari M, Yoshimura K, Kan'o T, Soma K. Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. *Clin Toxicol*. 2012;50(2):159.
doi:10.3109/15563650.2011.648747
4. (EPA) USE and PA. *EPA-738-F93-011.*; 1993.
5. Bach NC, Natale GS, Somoza GM, Ronco AE. Effect on the growth and development and induction of abnormalities by a glyphosate commercial formulation and its active ingredient during two developmental stages of the South-American Creole frog,



- Leptodactylus latrans. *Environ Sci Pollut Res*. 2016;23(23):23959-23971.
doi:10.1007/s11356-016-7631-z
6. Piola L, Fuchs J, Oneto ML, Basack S, Kesten E, Casabé N. Comparative toxicity of two glyphosate-based formulations to *Eisenia andrei* under laboratory conditions. *Chemosphere*. 2013;91(4):545-551. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.12.036
 7. Clinical MOH, Guidelines P. *Management of Poisoning.*; 2011.
 8. Mesnage R, Antoniou MN. Ignoring Adjuvant Toxicity Falsifies the Safety Profile of Commercial Pesticides. *Front Public Heal*. 2018;5(January):1-8.
doi:10.3389/fpubh.2017.00361
 9. Mesnage R, Antoniou MN. Facts and Fallacies in the Debate on Glyphosate Toxicity. *Front Public Heal*. 2017;5(November):1-7. doi:10.3389/fpubh.2017.00316
 10. Saúde M da SS de V em. *Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais*. Vol 49. Brasília, DF; 2018.
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf.
 11. Kim YH, Lee JH, Cho KW, et al. Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(6):604-610. doi:10.1111/bcpt.12624
 12. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clin Toxicol*. 2010;48(7):718-724.
doi:10.3109/15563650.2010.488640
 13. Roberts JR, Reigart JR. *Recognition and Management of Nonrelaxing.*; 2013.
doi:10.1016/j.mayocp.2011.09.004
 14. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(2):249-281.
doi:10.1016/j.emc.2007.02.004
 15. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol*. 2010;48(2):129-136. doi:10.3109/15563650903476491
 16. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol*. 2015;84:133-153. doi:10.1016/j.fct.2015.08.012



17. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Daniel A. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self- poisoning. *Clin Toxicol*. 2010;48(2):129-136. doi:10.3109/15563650903476491.A
18. Mariager TP, Madsen P V., Ebbenhøj NE, Schmidt B, Juhl A. Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate- surfactant herbicide. *Clin Toxicol*. 2013;51(2):111-113. doi:10.3109/15563650.2013.763951
19. Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C, Lachâtre G. Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: About 13 cases of acute intoxication. *Forensic Sci Int*. 2013;226(1-3):20-25. doi:10.1016/j.forsciint.2012.12.010
20. Khot R, Joshi P, Pandharipande M, Nagpure K, Thakur D. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol Int*. 2014;21(3):328. doi:10.4103/0971-6580.155389
21. Nincevic Z, Nincevic J, Sundov Z, Puljiz Z. Severe glyphosate - surfactant herbicide poisoning ; successful treatment - case report. 2017;4(1):202-204. doi:10.15406/mojamt.2017.04.00066
22. Deo S, Shetty P. Accidental Chemical Burns of Oral Mucosa by Herbicide. *J Nepal Med Assoc*. 2012;52(185):40-42.
23. HSIN-LING LEE, MD, KUAN-WEN CHEN, MD, CHIH-HSIEN CHI, MD, JENG-JONG HUANG, MD, LIANG-MIIN TSAI, MD, Figure S. Clinical Presentations and Prognostic Factors of a Glyphosate–Surfactant Herbicide Intoxication: A Review of 131 cases. *Acad Emerg Med*. 2000;7(8):906-910. doi:10.15713/ins.mmj.3
24. Lee JW, Choi YJ, Park S, Gil HW, Song HY, Hong SY. Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients. *Clin Toxicol*. 2017;55(5):357-359. doi:10.1080/15563650.2017.1286013
25. Ozaki T, Sofue T, Kuroda Y. Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication Successfully Treated With Continuous Hemodiafiltration and Direct Hemoperfusion: Case Report. *Ther Apher Dial*. 2017;21(3):296-297. doi:10.1111/1744-9987.12565
26. Jyoti W, Thabah M, Rajagopalan S, Hamide A. Esophageal perforation and death following glyphosate poisoning. *J Postgrad Med*. 2014;60(3):346. doi:10.4103/0022-3859.138834
27. Chang C-B, Chang C-C. Refractory cardiopulmonary failure after glyphosate surfactant intoxication: a case report. *J Occup Med Toxicol*. 2009;4(1):2. doi:10.1186/1745-6673-4-



2

28. Chan C-W, Wu I-L, Lee C-H, Hsu S-C, Liao S-C. Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication. *Crit Care Med*. 2016;44(1):e45-e47. doi:10.1097/CCM.0000000000001352
29. Kawagashira Y, Koike H, Kawabata K, et al. Vasculitic Neuropathy Following Exposure to a Glyphosate-based Herbicide. *Intern Med*. 2017;56(11):1431-1434. doi:10.2169/internalmedicine.56.8064
30. Colômbia M de la PS. Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas. 2008:348.
31. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2016;15(1):1-13. doi:10.1186/s12940-016-0117-0
32. Seok SJ, Park JS, Hong JR, et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clin Toxicol*. 2011;49(10):892-899. doi:10.3109/15563650.2011.626422
33. Song HY, Kim YH, Seok SJ, et al. Cellular toxicity of surfactants used as herbicide additives. *J Korean Med Sci*. 2012;27(1):3-9. doi:10.3346/jkms.2012.27.1.3
34. Elie-Caille C, Heu C, Guyon C, Nicod L. Morphological damages of a glyphosate-treated human keratinocyte cell line revealed by a micro-to nanoscale microscopic investigation. *Cell Biol Toxicol*. 2010;26(4):331-339. doi:10.1007/s10565-009-9146-6
35. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2016;15(1):1-13. doi:10.1186/s12940-016-0117-0
36. Garlich FM, Goldman M, Pepe J, et al. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol*. 2014;52(1):66-71. doi:10.3109/15563650.2013.870344
37. Kamijo Y, Takai M, Sakamoto T. A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan. *Clin Toxicol*. 2016;54(2):147-151. doi:10.3109/15563650.2015.1121271
38. Palli E, Makris D, Diakaki C, Garoufalis G, Zakyntinos E. Rapture of the large intestine caused by severe oral glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med*. 2011;29(4):459-460. doi:10.1016/j.ajem.2010.12.002
39. Indirakshi J, Sunnesh A, Aruna M, et al. Toxic epidermal necrolysis and acute kidney



- injury due to glyphosate ingestion. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(3):167.
doi:10.4103/ijccm.IJCCM_423_16
40. Sato C, Kamijo Y, Yoshimura K, Ide T. Aseptic meningitis in association with glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *Clin Toxicol.* 2011;49(2):118-120.
doi:10.3109/15563650.2011.552065
 41. Malhotra RC, Ghia DK, Cordato DJ, Beran RG. Glyphosate-surfactant herbicide-induced reversible encephalopathy. *J Clin Neurosci.* 2010;17(11):1472-1473.
doi:10.1016/j.jocn.2010.02.026
 42. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, Hung DZ, Lin CC. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med.* 2008;26(3):275-281.
doi:10.1016/j.ajem.2007.05.011
 43. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. *Acad Emerg Med.* 2000;7(8):906-910. doi:10.1111/j.1553-2712.2000.tb02069.x
 44. Mohamed F, Endre ZH, Pickering JW, et al. Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. *Toxicol Lett.* 2016;258:1-10. doi:10.1016/j.toxlet.2016.06.001
 45. Kim YH, Lee JH, Cho KW, et al. Prognostic factors in emergency department patients with glyphosate-surfactant intoxication: point-of-care lactate testing. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119(6):604-610. doi:10.1111/bcpt.12624
 46. Lake R. *Health Risk Assessment: Glyphosate.*; 2014. doi:10.1002/0471752010.ch25
 47. Han J, Moon H, Hong Y, et al. Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea. *Forensic Sci Int.* 2016;265:41-46.
doi:10.1016/j.forsciint.2015.12.049
 48. Kim YH, Lee JH, Hong CK, et al. Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients. *Am J Emerg Med.* 2014;32(3):203-207. doi:10.1016/j.ajem.2013.09.025
 49. Rao SM, Mutkule D, Venkategowda P, Mahendrakar K. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(5):328. doi:10.4103/0972-5229.132508
 50. Rumble J. *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* CRC Press. 2017. doi:10.1016/B978-0-12-408129-1.09982-4



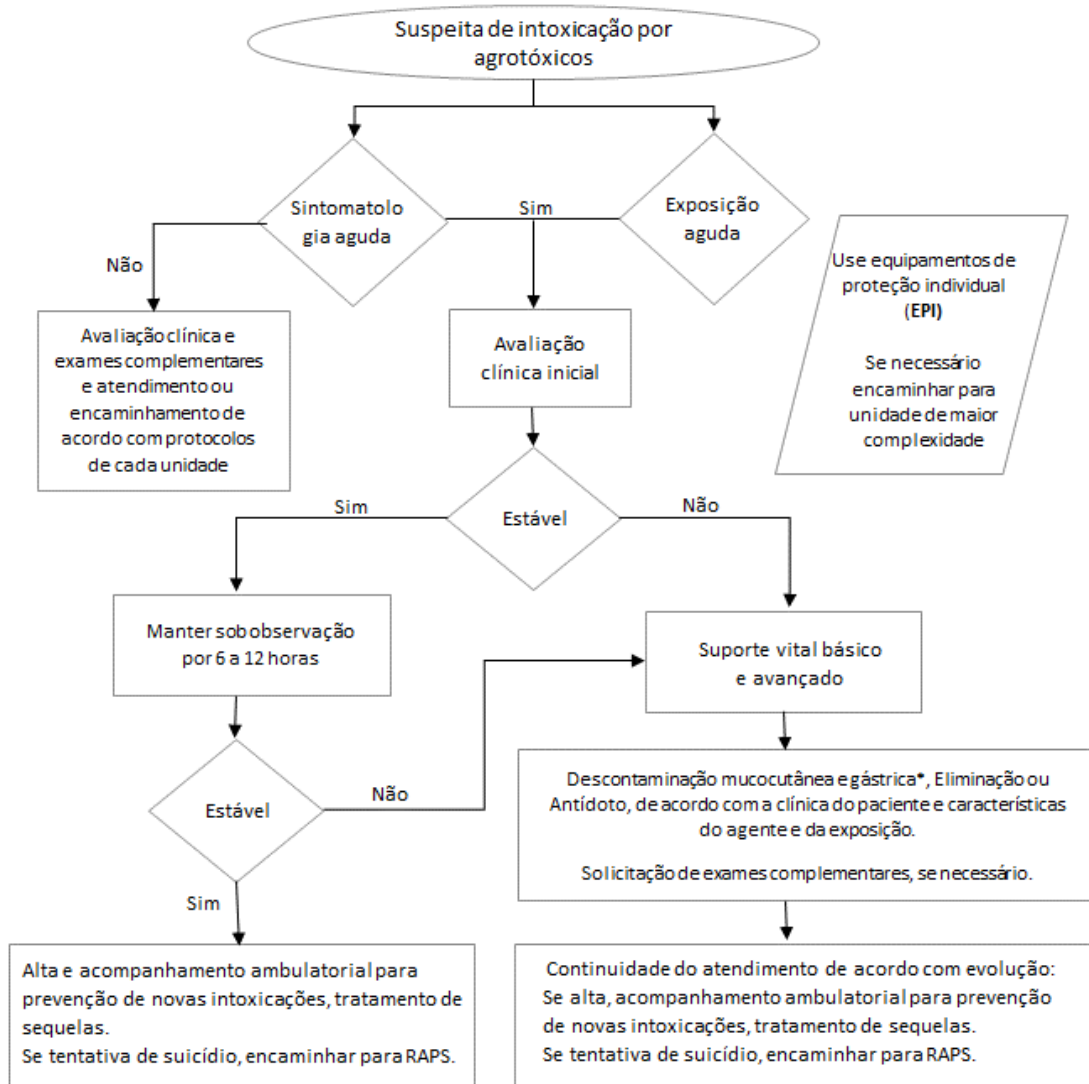
51. Wester RC, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI. Glyphosate Skin Binding, Absorption, Residual Tissue Distribution and Skin Decontamination. *Fundam Appl Toxicol.* 1991;16:725-732.
52. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol.* 2010;48(6):566-568. doi:10.3109/15563650.2010.496730
53. Hour BT, Belen C, Zar T, Lien YHH. Herbicide roundup intoxication: Successful treatment with continuous renal replacement therapy. *Am J Med.* 2012;125(8):e1-e2. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.022
54. Kwiatkowska M, Jarosiewicz P, Michałowicz J, Koter-Michalak M, Huras B, Bukowska B. The impact of glyphosate, its metabolites and impurities on viability, ATP level and morphological changes in human peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2016;11(6):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0156946
55. Gil H-W, Park J-S, Park S-H, Hong S-Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol.* 2013;51(8):767-771. doi:10.3109/15563650.2013.821129
56. You Y, Jung WJ, Lee MJ. Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):2097.e1-2. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.042
57. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação N° 5/2017.* Brasília; 2017.
58. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação N° 4/2017.* Brasília; 2017:288p.
59. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolos de Suporte Avançado de Vida. 2ª.* (Urgência. P de I para o S 192-S de AM de, ed.). Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde; 2016.
60. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção Básica; Departamento de Atenção Básica. *Procedimentos 30 30.*; 2011.



ANEXOS



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



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

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

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

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



Anexo 2B: Escala para avaliação da gravidade de intoxicações em crianças e adultos (PSS).

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



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

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

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



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

Antes da realização dos procedimentos ora descritos, considere:

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

Descontaminação Cutânea/Dérmica⁵⁹

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

Descontaminação dos Olhos⁵⁹

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

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

Lavagem Gástrica⁶⁰

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

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

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

Colocar lidocaína gel na extremidade distal e na narina escolhida.



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

Em adultos, uma lavagem gástrica bem-sucedida necessita de uma média de 6 a 8 litros de líquido (soro fisiológico ou água). Administram-se pequenas quantidades (máximo 250 ml/vez), visto que volumes maiores podem “empurrar” o agente tóxico para o duodeno.

Em crianças, utilizam-se 5-10 mL/kg até o máximo de 250 mL/ vez. Volume total usado em média para neonatos 500 mL; lactentes 2-3 L; escolares 4-5 L.

Repete-se esse procedimento várias vezes (mínimo oito). O volume retornado sempre deve ser próximo ao volume ofertado e observar atentamente o conteúdo que retorna, na procura de restos do agente tóxico. Após cerca de 2.000 mL de líquido e esse retornando límpido, pode-se parar o procedimento

Carvão ativado⁵⁹

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