

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

Nº 425
Fevereiro/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 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 05 e 06 de dezembro de 2018, 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 dezembro de 2018 a 7 de janeiro de 2019. Foram recebidas 4 contribuições, das quais 3 avaliaram como muito boa a diretriz (75%) e 1 como boa (25%). Em relação ao perfil dos participantes, 2 contribuições foram de profissionais da saúde e 2 de pessoas interessados no tema. As contribuições não sugeriram alteração do texto, apenas elogiaram a diretriz.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 6 e 7 de fevereiro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos - Capítulo 3. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 414/2019.



DECISÃO

PORTARIA Nº 5, DE 18 DE FEVEREIRO DE 2019

Torna pública a decisão de aprovar as Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento das intoxicações por agrotóxicos - Capítulo 3, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS - SUBSTITUTA, 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 3, 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.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS

Publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 35, no dia 19/02/2019, seção 1, página 51.



ANEXO

Capítulo 3 – Abordagem do Paciente Intoxicado por Produtos Comerciais Formulados à base de Glifosato

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 amadora ¹.

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 tonelada ².

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). (http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons).

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 ingerida ³.



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, conhecer (ERICKSON; THOMPSON; LU, 2007):

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 consciência ¹⁴.

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 formulação¹⁶.

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 grosso ³⁸.



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 óbito⁴³.

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 oleosas¹³.

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: $C_{inicial}=240$ mcg/mL e $C_{final}= 92,6$ 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: $C_{4,5h}=970$ ppm e $C_{134h}= 3,54$ 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 hospitalar ²².

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. Indícios 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., Ebbehoj 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, Shelty 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

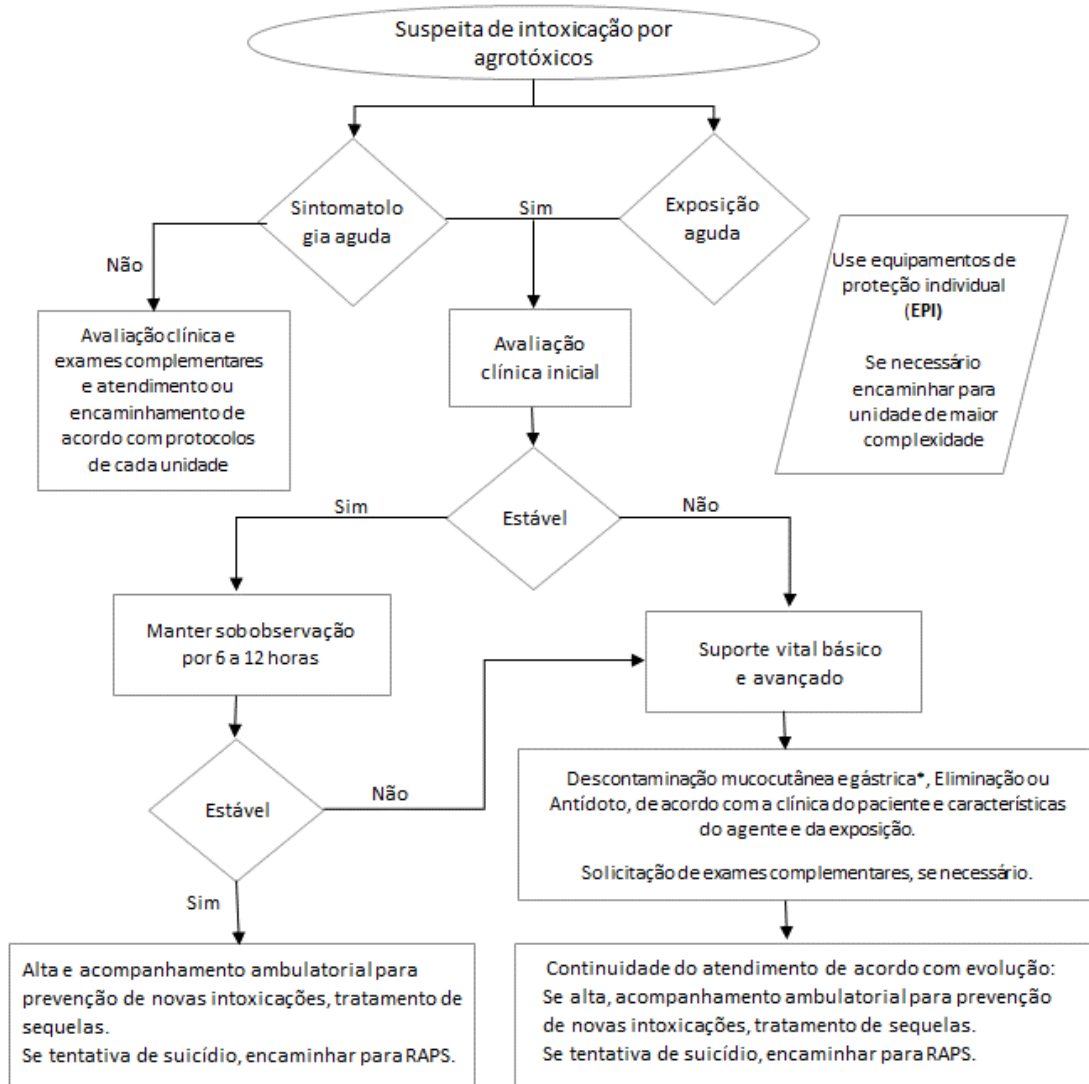
55. Gil H-W, Park J-S, Park S-H, Hong S-Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol*. 2013;51(8):767-771. doi:10.3109/15563650.2013.821129
56. You Y, Jung WJ, Lee MJ. Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced 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, auto-resolutivos 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, dispneia leve, broncoespasmo leve Radiografia de tórax: anormalidades menores ou sem sintomas.	Tosse prolongada, broncoespasmo, dispneia, 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	
Fígado		Aumento discreto de enzimas séricas	Aumento das enzimas séricas (ASAT, ALT ~ 5-50 x	Aumento das enzimas séricas (~ > 50 x normal) ou	



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

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;



Anexo III.1 – PERGUNTAS PICO GLIFOSATO

Quadro III.1.1 - Perguntas PICO relativas à intoxicação aguda por agrotóxicos a base de glifosato.

Perguntas	População	Intervenção	Comparação	Desfecho
1. Quais são as manifestações clínicas, sinais e sintomas que permitem suspeitar intoxicação aguda por glifosato?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homens e mulheres expostos a glifosato. 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 glifosato?	Manter a anamnese da abordagem geral			
3. Quais são as provas para realizar diagnóstico laboratorial de intoxicação aguda por glifosato?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por glifosato	Determinação de AMPA -Espectrometria de massa -Cromatografia	
4. Quais são os testes auxiliares na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com glifosato?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por glifosato		
5. Quais são as manifestações clínicas associadas ao surfactante?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por glifosato		
6. Quais são os critérios de gravidade específica para intoxicações agudas por glifosato?	Busca sistemática sem avaliação de evidência	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por glifosato	Descrição dos fatores associados a gravidade da intoxicação	
7. 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 glifosato	-Descontaminação dérmica e ocular -Carvão ativado	Ausência da intervenção



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



ANEXO III.2 Estratégias de Busca

Quadro III.2.1 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Pubmed
Perguntas de 1 a 7		Estratégia abrangente	("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 "Pesticide Residues"[Mesh] OR metabolite*[All Fields]) AND ("glyphosate"[All Fields] OR glyphosate[Text Word] OR "glyphosate"[Supplementary Concept] OR glyphosat*[All Fields] OR "Glyphosate Residues"[All Fields] OR "N-(phosphonomethyl)glycine trimethylsulfonium salt"[Supplementary Concept]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/03/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	130 (1A)
1. Quais são as manifestações clínicas, sinais e sintomas que permitem suspeitar de intoxicação aguda por glifosato?	Manifestações clínicas, toxíndromes, intoxicação aguda	Agrochemicals, Pesticides, Poisoning, Signs and symptoms, Glyphosate, humans.	("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 "Pesticide Residues"[Mesh] OR metabolite*[All Fields]) AND ("glyphosate"[All Fields] OR glyphosate[Text Word] OR "glyphosate"[Supplementary Concept] OR glyphosat*[All Fields] OR "Glyphosate Residues"[All Fields] OR "N-(phosphonomethyl)glycine trimethylsulfonium salt"[Supplementary Concept]) AND ("humans"[MeSH Terms])	45 (1B)
2. Como deve ser a anamnese no paciente com suspeita de intoxicação por glifosato? (ABORDAGEM GERAL)	Anamnese, questionários clínicos, linguagem adequada das perguntas.	Agrochemicals, Pesticides, Intoxication, Poisoning, Interview, Physical Examination, glyphosate, humans.		



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 glifosato, diagnóstico diferencial	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis differential, glyphosate, humans.	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 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 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 "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] : "2018/03/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])
4. Quais são as provas para realizar diagnóstico laboratorial de intoxicação aguda por glifosato?	Determinação de AMPA - glifosato no plasma -Espectrometria de massa -Cromatografia	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis, Clinical Laboratory Techniques, residues, humans, glyphosate.	
5. Quais são os testes que auxiliam na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com glifosato?	Hemograma Bioquímica Endoscopia Incluir Endoscopia digestiva alta - lesão corrosiva	Pesticides, Agrochemicals, diagnosis, Clinical examination, humans, glyphosate	
6. Quais são as manifestações clínicas associadas ao surfactante?	Homes e mulheres com suspeita de intoxicação por glifosato	Pesticides, Agrochemicals, Surfactant, humans, glyphosate	
7. Quais são os critérios de gravidade específica para intoxicações agudas por glifosato?	Descrição dos fatores associados a gravidade da intoxicação	Pesticides, Agrochemicals, Injury Severity Score, severity indexes	

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/03/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 14/05/2018.



Quadro III.2.2 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, para o **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Cochrane
Inglês				
Perguntas de 1 a 7	Diagnóstico Sinais e Sintomas Testes Laboratoriais Gravidade Intoxicação Glifosato	Glyphosate, Signs and symptoms, Examination, Diagnosis, Clinical Laboratory Techniques, human	glyphosate AND human	5 (1c)

*Filtros aplicados: idioma da revisão em português, inglês ou espanhol. Busca realizada no dia 14/05/2018

Quadro III.2.3. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, para **Lilacs/BVS**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

LILACS			
Perguntas/ temas	Bloco conceitual e termos	Estratégia	Resultados
1. Glifosato e Diagnóstico	Glifosato + diagnóstico	tw:((tw:(glifosato)) AND (tw:(diagnóstico*))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	2 (2a)
2. Glifosato e sinais e sintomas	Glifosato + sinais e sintomas	tw:((tw:(glifosato)) AND ((tw:(sinais)) OR (tw:(clínic*)) OR (tw:(sintomas)) OR (tw:(señales)) OR (tw:(síntomas)))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	3 (2b)
3. Glifosato e gravidade clínica	Glifosato + gravidade	tw:((tw:(glifosato)) AND ((tw:(gravidade)) OR (tw:(gravedade)))) AND (instance:"regional")	1 (2c)



*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 2018, idiomas inglês, português e espanhol e que contivessem as palavras-chaves no título, resumo ou assunto (tw). Busca realizada no dia 14/05/2018.

Quadro III.2.4 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, no **PubMed**, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 3 - Glifosato.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Pubmed
PUBMED				
1. Quais são os métodos de descontaminação efetivos na intoxicação por glifosato?	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 ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms] OR exposure[All Fields] OR intoxicat* [All Fields] OR residue* [All Fields] OR "Pesticide Residues"[Mesh] OR metabolite*[All Fields]) AND ("glyphosate"[All Fields] OR glyphosate[Text Word] OR "glyphosate"[Supplementary Concept] OR glyphosat*[All Fields] OR "Glyphosate Residues" [All Fields] OR "N-(phosphonomethyl)glycine trimethylsulfonium salt"[Supplementary Concept]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/03/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	42 (1A)
2. Quais são os métodos de eliminação efetivos na intoxicação por glifosato?	Decontamination, therapy, excretion, methods, glyphosate	Agrochemicals, Pesticides, Intoxication, Poisoning, Decontamination, Excretion, glyphosate, humans.		
3. Qual é o tratamento inicial para o paciente intoxicado com glifosato?	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 glifosato?	Follow-up, complications, glyphosate	Pesticides, Agrochemicals, Intoxication, diagnosis, aftercare, humans, glyphosate.		
5. Qual deve ser o acompanhamento, segmento e reabilitação do paciente intoxicado por glifosato?	Aftercare, follow-up, retreatment, rehabilitation, intoxication, poisoning, glyphosate	Pesticides, Agrochemicals, Intoxication, rehabilitation, follow-up, humans, glyphosate		



		Busca adicional	human* AND (polyoxyethyleneamine OR surfactant*) AND (poisoning OR intoxicat*) AND glyphosate	6 (1B)
--	--	-----------------	---	--------

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/03/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/07/2018.



Quadro III.2.5 Estratégia de busca e associação de palavras-chave, para o **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

Pergunta	Bloco conceitual	Termos	Estratégia	Cochrane
Inglês				
Perguntas de 1 a 7	Diagnóstico Sinais e Sintomas Testes Laboratoriais Gravidade Intoxicação Glifosato	Glyphosate, Signs and symptoms, Examination, Diagnosis, Clinical Laboratory Techniques, human	glyphosate	6 (2A)

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/03/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/07/2018.

Quadro III.2.6. Estratégia de busca e associação de palavras-chave, para **Lilacs/BVS**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

LILACS			
Pergunta/ assunto	Termos	Estratégia	
Glifosato e Tratamento	Glifosato + tratamento	(tw:(tratamiento)) OR (tw:(tratamento)) AND (tw:(glifosato)) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	10 (3A)

*Filtros aplicados: período 01/01/2010 a 31/03/2018, idiomas inglês, português e espanhol. Busca realizada no dia 02/07/2018.



ANEXO III.3

Quadro III.3.1. Artigos resultantes da busca sistemática no site **Pubmed**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

Artigo	Autores	Ano	Estudo considerado
BUSCA PUBMED 1A (130 artigos)			
Occurrence of glyphosate and AMPA residues in soy-based infant formula sold in Brazil.	Rodrigues NR, de Souza APF.	2018	Sim
<u>Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels.</u>	Nielsen LN, Roager HM, Casas ME, Frandsen HL, Gosewinkel U, Bester K, Licht TR, Hendriksen NB, Bahl MI.	2018	Não
<u>Excretion of the Herbicide Glyphosate in Older Adults Between 1993 and 2016.</u>	Mills PJ, Kania-Korwel I, Fagan J, McEvoy LK, Laughlin GA, Barrett-Connor E.	2018	Sim
An assessment of the acute dietary exposure to glyphosate using deterministic and probabilistic methods.	Stephenson CL, Harris CA, Clarke R.	2018	Sim
<u>Exposure assessment using human biomonitoring for glyphosate and fluroxypyr users in amenity horticulture.</u>	Connolly A, Jones K, Galea KS, Basinas I, Kenny L, McGowan P, Coggins M.	2017	Sim
Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication Successfully Treated With Continuous Hemodiafiltration and Direct Hemoperfusion: Case Report.	Ozaki T, Sofue T, Kuroda Y.	2017	Sim
Glyphosate Residues in Groundwater, Drinking Water and Urine of Subsistence Farmers from Intensive Agriculture Localities: A Survey in Hopelchén, Campeche, Mexico.	Rendon-von Osten J, Dzul-Caamal R.	2017	Sim
The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia.	Camacho A, Mejía D.	2017	Não



Vasculitic Neuropathy Following Exposure to a Glyphosate-based Herbicide.	Kawagashira Y, Koike H, Kawabata K, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	2017	Sim
<u>Comments on the "Glyphosate herbicide residue determination in samples of environmental importance using spectrophotometric method".</u>	Gomes MP, Maccario S, Le Manac'h SG, Lucotte M, Moingt M, Paquet S, Labrecque M, Juneau P.	2017	Não
Glyphosate and Paraquat in Maternal and Fetal Serums in Thai Women.	Kongtip P, Nankongnab N, Phupancharoensuk R, Palarach C, Sujirarat D, Sangprasert S, Sermsuk M, Sawattrakool N, Woskie SR.	2017	Sim
<u>AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters: Its sources, behavior and environmental fate.</u>	Grandcoin A, Piel S, Baurès E.	2017	Não
<u>Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC.</u>	Tarazona JV, Court-Marques D, Tiramani M, Reich H, Pfeil R, Istace F, Crivellente F.	2017	Não
<u>DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study).</u>	Kwiatkowska M, Reszka E, Woźniak K, Jabłońska E, Michałowicz J, Bukowska B.	2017	Não
<u>Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides?</u>	Vandenberg LN, Blumberg B, Antoniou MN, Benbrook CM, Carroll L, Colborn T, Everett LG, Hansen M, Landrigan PJ, Lanphear BP, Mesnage R, Vom Saal FS, Welshons WV, Myers JP.	2017	Sim
Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients.	Lee JW, Choi YJ, Park S, Gil HW, Song HY, Hong SY.	2017	Sim
<u>Ustiloxin G, a New Cyclopeptide Mycotoxin from Rice False Smut Balls.</u>	Wang X, Wang J, Lai D, Wang W, Dai J, Zhou L, Liu Y.	2017	Não
<u>Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece.</u>	Avgerinou C, Giannezi I, Theodoropoulou S, Lazaris V, Kolliopoulou G, Zikos P, Alamanos Y, Leotsinidis M, Symeonidis A.	2017	não



<u>Organophosphorus Xenobiotic Toxicology.</u>	Casida JE.	2017	Sim
<u>Overlooking relevant confounders in the assessment of pesticides and human health: a reply to Mostafalou and Abdollahi.</u>	Fluegge K.	2017	não
<u>Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring.</u>	Göen T, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M.	2017	Sim
<u>Glyphosate and AMPA distribution in wind-eroded sediment derived from loess soil.</u>	Bento CPM, Goossens D, Rezaei M, Riksen M, Mol HGJ, Ritsema CJ, Geissen V.	2017	Não
<u>Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide.</u>	Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe HW, Rüter M, Pieper S, Kolossa-Gehring M.	2017	Sim
<u>Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures.</u>	Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP.	2016	Não
<u>Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community.</u>	Malagoli C, Costanzini S, Heck JE, Malavolti M, De Girolamo G, Oleari P, Palazzi G, Teggi S, Vinceti M.	2016	Não
<u>Does environmental exposure to the greenhouse gas, N₂O, contribute to etiological factors in neurodevelopmental disorders? A mini-review of the evidence.</u>	Fluegge K.	2016	Não
<u>SANIST: optimization of a technology for compound identification based on the European Union directive with applications in forensic, pharmaceutical and food analyses.</u>	Cristoni S, Dusi G, Brambilla P, Albini A, Conti M, Brambilla M, Bruno A, Di Gaudio F, Ferlin L, Tazzari V, Mengozzi S, Barera S, Sialer C, Trenti T, Cantu M, Rossi Bernardi L, Noonan DM.	2017	Sim
<u>Australian work exposures studies: occupational exposure to pesticides.</u>	Jomichen J, El-Zaemey S, Heyworth JS, Carey RN, Darcey E, Reid A, Glass DC, Driscoll T, Peters S, Abramson M, Fritschi L.	2017	Não



<u>Influence of the agrochemicals used for rice and vegetable cultivation on insecticide resistance in malaria vectors in southern Côte d'Ivoire.</u>	Chouaibou MS, Fodjo BK, Fokou G, Allassane OF, Koudou BG, David JP, Antonio-Nkondjio C, Ranson H, Bonfoh B.	2016	Não
<u>Glyphosate: environmental contamination, toxicity and potential risks to human health via food contamination.</u>	Bai SH, Ogbourne SM.	2016	Não
Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers.	Hoppin JA, Umbach DM, Long S, London SJ, Henneberger PK, Blair A, Alavanja M, Freeman LE, Sandler DP.	2017	Sim
<u>An assessment of dietary exposure to glyphosate using refined deterministic and probabilistic methods.</u>	Stephenson CL, Harris CA.	2016	Não
<u>Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update.</u>	Pflaum T, Hausler T, Baumung C, Ackermann S, Kuballa T, Rehm J, Lachenmeier DW.	2016	Não
<u>Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning.</u>	Mohamed F, Endre ZH, Pickering JW, Jayamanne S, Palangasinghe C, Shahmy S, Chathuranga U, Wijerathna T, Shihana F, Gawarammana I, Buckley NA.	2017	Sim
<u>The Impact of Glyphosate, Its Metabolites and Impurities on Viability, ATP Level and Morphological changes in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells.</u>	Kwiatkowska M, Jarosiewicz P, Michałowicz J, Koter-Michalak M, Huras B, Bukowska B.	2016	Sim
<u>The characteristics of emergency department presentations related to acute herbicide or insecticide poisoning in South Korea between 2011 and 2014.</u>	Moon JM, Chun BJ, Cho YS.	2016	Sim
<u>Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies.</u>	de Araujo JS, Delgado IF, Paumgarten FJ.	2016	Não
<u>Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing.</u>	Kim YH, Lee JH, Cho KW, Lee DW, Kang MJ, Lee KY, Lee YH, Hwang SY, Lee NK.	2016	Sim
<u>Organic honey supplementation reverses pesticide-induced genotoxicity by modulating DNA damage response.</u>	Alleva R, Manzella N, Gaetani S, Ciarapica V, Bracci M, Caboni MF, Pasini F, Monaco F, Amati M, Borghi B, Tomasetti M.	2016	Não



<u>Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma.</u>	Fortes C, Mastroeni S, Segatto M M, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, Bonamigo R.	2016	Não
<u>Glyphosate and aminomethylphosphonic acid are not detectable in human milk.</u>	McGuire MK, McGuire MA, Price WJ, Shafii B, Carrothers JM, Lackey KA, Goldstein DA, Jensen PK, Vicini JL.	2016	Sim
<u>Intravenous lipid emulsion in treatment of cardiocirculatory disturbances caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning.</u>	Jović-Stošić J, Putić V, Perković-Vukčević N, Babić G, Đorđević S, Šegrt Z.	2016	Sim
<u>Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers.</u>	Chang ET, Delzell E.	2016	Não
<u>Co-Formulants in Glyphosate-Based Herbicides Disrupt Aromatase Activity in Human Cells below Toxic Levels.</u>	Defarge N, Takács E, Lozano VL, Mesnage R, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE, Székács A.	2016	Não
<u>Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement.</u>	Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG, Hansen M, Landrigan PJ, Lanphear BP, Mesnage R, Vandenberg LN, Vom Saal FS, Welshons WV, Benbrook CM.	2016	Não
<u>Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity.</u>	Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, Stellpflug SJ, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S; Lipid Emulsion Workgroup.	2016	Não
<u>Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea.</u>	Han J, Moon H, Hong Y, Yang S, Jeong WJ, Lee KS, Chung H.	2016	Sim
<u>Environmental factors in the development of autism spectrum disorders.</u>	Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN, Guest JR, Gibson AD, Johnson-Williams L, Pace DG, Bagasra O.	2016	Não
<u>Determination of Glyphosate Levels in Breast Milk Samples from Germany by LC-MS/MS and GC-MS/MS.</u>	Steinborn A, Alder L, Michalski B, Zomer P, Bendig P, Martinez SA, Mol HG, Class TJ, Pinheiro NC.	2016	Não
<u>The role of L-type amino acid transporters in the uptake of glyphosate across mammalian epithelial tissues.</u>	Xu J, Li G, Wang Z, Si L, He S, Cai J, Huang J, Donovan MD.	2016	Não
<u>A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing</u>	Kamijo Y, Takai M, Sakamoto T.	2016	Sim



glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan.			
<u>Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review.</u>	Ghisi Nde C, de Oliveira EC, Prioli AJ.	2016	Não
<u>The Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture (BEEA) Study: Rationale, Design, Methods, and Participant Characteristics.</u>	Hofmann JN, Beane Freeman LE, Lynch CF, Andreotti G, Thomas KW, Sandler DP, Savage SA, Alavanja MC.	2015	Não
Analysis of Moms Across America report suggesting bioaccumulation of glyphosate in U.S. mother's breast milk: Implausibility based on inconsistency with available body of glyphosate animal toxicokinetic, human biomonitoring, and physico-chemical data.	Bus JS.	2015	Não
<u>Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication.</u>	Chan CW, Wu IL, Lee CH, Hsu SC, Liao SC.	2016	Sim
<u>The role of ions, heavy metals, fluoride, and agrochemicals: critical evaluation of potential aetiological factors of chronic kidney disease of multifactorial origin (CKDmfo/CKDu) and recommendations for its eradication.</u>	Wimalawansa SJ.	2016	Não
Common Pesticides Used in Suicide Attempts Following the 2012 Paraquat Ban in Korea.	Lee JW, Hwang IW, Kim JW, Moon HJ, Kim KH, Park S, Gil HW, Hong SY.	2015	Não
<u>Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits.</u>	Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE.	2015	Sim
<u>Acute eosinophilic pneumonia associated with glyphosate-surfactant exposure.</u>	De Raadt WM, Wijnen PA, Bast A, Bekers O, Drent M.	2015	Sim
<u>Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy.</u>	Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S.	2015	Não
<u>Aminomethylphosphonic acid and methoxyacetic acid induce apoptosis in prostate cancer cells.</u>	Parajuli KR, Zhang Q, Liu S, You Z.	2015	Não



<u>Development of liquid chromatography methods coupled to mass spectrometry for the analysis of substances with a wide variety of polarity in meconium.</u>	Meyer-Monath M, Chatellier C, Cabooter D, Rouget F, Morel I, Lestremau F.	2015	Não
<u>Multiparametric characterisation of neuronal network activity for in vitro agrochemical neurotoxicity assessment.</u>	Alloisio S, Nobile M, Novellino A.	2015	Não
<u>Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations.</u>	Kier LD.	2015	Sim
<u>Global transcriptomic profiling demonstrates induction of oxidative stress and of compensatory cellular stress responses in brown trout exposed to glyphosate and Roundup.</u>	Uren Webster TM, Santos EM.	2015	Não
<u>Multiple myeloma and glyphosate use: a re-analysis of US Agricultural Health Study (AHS) data.</u>	Sorahan T.	2015	Não
<u>Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka.</u>	Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S.	2015	Não
<u>Clostridium tertium bacteremia in a patient with glyphosate ingestion.</u>	You MJ, Shin GW, Lee CS.	2015	Sim
Glyphosate-based herbicides potently affect cardiovascular system in mammals: review of the literature.	Gress S, Lemoine S, Séralini GE, Puddu PE.	2015	Sim
<u>A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors.</u>	Nevison CD.	2014	Não
<u>Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation.</u>	Kumar S, Khodoun M, Kettleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, Adhikari A.	2014	Não



<u>Solid-phase extraction of phosphorous-containing amino acid herbicides from biological specimens with a zirconia-coated silica cartridge.</u>	Watanabe D, Ohta H, Yamamuro T.	2014	Não
<u>Esophageal perforation and death following glyphosate poisoning.</u>	Jyoti W, Thabah MM, Rajagopalan S, Hamide A.	2014	Sim
<u>The effect of glyphosate, its metabolites and impurities on erythrocyte acetylcholinesterase activity.</u>	Kwiatkowska M, Nowacka-Krukowska H, Bukowska B.	2014	Sim
<u>Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish <i>Danio rerio</i>.</u>	Lopes FM, Varela Junior AS, Corcini CD, da Silva AC, Guazzelli VG, Tavares G, da Rosa CE.	2014	Não
<u>Unilateral hippocampal infarction associated with an attempted suicide: a case report.</u>	Nishiyori Y, Nishida M, Shioda K, Suda S, Kato S.	2014	Não
<u>Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis.</u>	Schinasi L, Leon ME.	2014	Não
<u>Glyphosate: its effects on humans.</u>	Campbell AW.	2014	Sim
<u>National toxicovigilance for pesticide exposures resulting in health care contact - An example from the UK's National Poisons Information Service.</u>	Perry L, Adams RD, Bennett AR, Lupton DJ, Jackson G, Good AM, Thomas SH, Vale JA, Thompson JP, Bateman DN, Eddleston M.	2014	Não
<u>Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles.</u>	Mesnager R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE.	2014	Sim
<u>Chaetoglobosins from <i>Chaetomium globosum</i>, an endophytic fungus in <i>Ginkgo biloba</i>, and their phytotoxic and cytotoxic activities.</u>	Li H, Xiao J, Gao YQ, Tang JJ, Zhang AL, Gao JM.	2014	Não
<u>Methemoglobinemia associated with metaflumizone poisoning.</u>	Oh JS, Choi KH.	2014	Não
<u>The effect of metabolites and impurities of glyphosate on human erythrocytes (in vitro).</u>	Kwiatkowska M, Huras B, Bukowska B.	2014	Não



<u>Glyphosate commercial formulation causes cytotoxicity, oxidative effects, and apoptosis on human cells: differences with its active ingredient.</u>	Chaufan G, Coalova I, Ríos de Molina Mdel C.	2014	Sim
<u>Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide.</u>	Garlich FM, Goldman M, Pepe J, Nelson LS, Allan MJ, Goldstein DA, Goldfarb DS, Hoffman RS.	2014	Sim
<u>Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients.</u>	Kim YH, Lee JH, Hong CK, Cho KW, Park YH, Kim YW, Hwang SY.	2014	Sim
<u>Glyphosate toxicity in animals.</u>	Bates N, Edwards N.	2013	Não
<u>Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication.</u>	Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY.	2013	Sim
<u>With the benefit of hindsight: trials using retrospective controls versus randomized controlled trials in clinical toxicology.</u>	Dawson AH, Wilks MF.	2013	Sim
<u>Procedures to evaluate the efficiency of protective clothing worn by operators applying pesticide.</u>	Espanhol-Soares M, Nociti LA, Machado-Neto JG.	2013	Não
<u>Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma.</u>	Henneberger PK, Liang X, London SJ, Umbach DM, Sandler DP, Hoppin JA.	2014	Sim
<u>Specific pesticide-dependent increases in α-synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines.</u>	Chorfa A, Bétemps D, Morignat E, Lazizzera C, Hogeveen K, Andrieu T, Baron T.	2013	Não
<u>Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations.</u>	Kier LD, Kirkland DJ.	2013	Não
<u>Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate-surfactant herbicide.</u>	Mariager TP, Madsen PV, Ebbenhøj NE, Schmidt B, Juhl A.	2013	Sim
<u>Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication.</u>	Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C, Lachâtre G.	2013	Sim
<u>Evaluation of developmental toxicity studies of glyphosate with attention to cardiovascular development.</u>	Kimmel GL, Kimmel CA, Williams AL, DeSesso JM.	2013	Sim



<u>Accidental chemical burns of oral mucosa by herbicide.</u>	Deo SP, Shetty P.	2012	Sim
<u>Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in Sri Lanka--evidence for chronotoxicity in humans.</u>	Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D, Mohamed F, Eddleston M.	2012	Sim
<u>Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report.</u>	Sribanditmongkol P, Jutavijittum P, Pongraveevongsa P, Wunnapuk K, Durongkadech P.	2012	Sim
<u>Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review.</u>	Mink PJ, Mandel JS, Scurman BK, Lundin JI.	2012	Não
<u>Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy.</u>	Hour BT, Belen C, Zar T, Lien YH.	2012	Sim
<u>Comparison of chemical-induced changes in proliferation and apoptosis in human and mouse neuroprogenitor cells.</u>	Culbreth ME, Harrill JA, Freudenrich TM, Mundy WR, Shafer TJ.	2012	Não
<u>Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse.</u>	You Y, Jung WJ, Lee MJ.	2012	Sim
<u>Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a glyphosate-based herbicide.</u>	Mesnage R, Clair E, Gress S, Then C, Székács A, Séralini GE.	2013	Não
<u>Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells.</u>	Koller VJ, Fürhacker M, Nersesyan A, Mišík M, Eisenbauer M, Knasmueller S	2012	Não
<u>Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosatepotassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts.</u>	Kamijo Y, Mekari M, Yoshimura K, Kan'o T, Soma K.	2012	Sim
<u>Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting.</u>	McQueen H, Callan AC, Hinwood AL.	2012	Não
<u>Developmental and reproductive outcomes in humans and animals after glyphosate exposure: a critical analysis.</u>	Williams AL, Watson RE, DeSesso JM.	2012	Sim
<u>Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication.</u>	Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY.	2011	Sim
<u>Mix-mode TiO-C18 monolith spin column extraction and GC-MS for the simultaneous assay of organophosphorus compounds and glufosinate, and glyphosate in human serum and urine.</u>	Saito T, Aoki H, Namera A, Oikawa H, Miyazaki S, Nakamoto A, Inokuchi S.	2011	Não



<u>Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: a review.</u>	Mink PJ, Mandel JS, Lundin JI, Scurman BK.	2011	Não
<u>Baseline determination in social, health, and genetic areas in communities affected by glyphosate aerial spraying on the northeastern Ecuadorian border.</u>	Paz-y-Miño C, Muñoz MJ, Maldonado A, Valladares C, Cumbal N, Herrera C, Robles P, Sánchez ME, López-Cortés A.	2011	Não
<u>Effects on aquatic and human health due to large scale bioenergy crop expansion.</u>	Love BJ, Einheuser MD, Nejadhashemi AP.	2011	Não
<u>The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination.</u>	Pedroso JA, Silva CA.	2010	Sim
<u>Rapid determination of glyphosate, glufosinate, bialaphos, and their major metabolites in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using hydrophilic interaction chromatography.</u>	Yoshioka N, Asano M, Kuse A, Mitsuhashi T, Nagasaki Y, Ueno Y.	2011	Sim
<u>Aseptic meningitis in association with glyphosate-surfactant herbicide poisoning.</u>	Sato C, Kamijo Y, Yoshimura K, Ide T.	2011	Sim
<u>Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate.</u>	Wang G, Fan XN, Tan YY, Cheng Q, Chen SD.	2011	Não
Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada.	Aris A, Leblanc S.	2011	Não
<u>Rapture of the large intestine caused by severe oral glyphosate-surfactant intoxication.</u>	Palli E, Makris D, Diakaki C, Garoufalos G, Zakyntinos E.	2011	Sim
<u>Analytical method for assessing potential dermal exposure to pesticides of a non-agricultural occupationally exposed population.</u>	Delhomme O, Raeppele C, Teigné D, Briand O, Millet M.	2011	Não
<u>Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department.</u>	Moon JM, Chun BJ.	2010	Sim



<u>Rhinitis associated with pesticide use among private pesticide applicators in the agricultural health study.</u>	Slager RE, Simpson SL, Levan TD, Poole JA, Sandler DP, Hoppin JA.	2010	Sim
Glyphosate-surfactant herbicide-induced reversible encephalopathy.	Malhotra RC, Ghia DK, Cordato DJ, Beran RG.	2010	Sim
Systematic differences between healthcare professionals and poison information staff in the severity scoring of pesticide exposures.	Adams RD, Gibson AL, Good AM, Bateman DN.	2010	Sim
<u>Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide.</u>	Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S.	2010	Sim
<u>Efficacy of skin wash on dermal absorption: an in vitro study on four model compounds of varying solubility.</u>	Nielsen JB.	2010	Sim
<u>The poison pen: bedside diagnosis of urinary diquat.</u>	Vohra R, Salazar A, Cantrell FL, Fernando R, Clark RF.	2010	Não
<u>A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning.</u>	Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, Bleeke MS, Dawson AH.	2010	Sim
Morphological damages of a glyphosate -treated human keratinocyte cell line revealed by a micro- to nanoscale microscopic investigation.	Elie-Caille C, Heu C, Guyon C, Nicod L.	2010	Sim
<u>Identifying pesticide use patterns among flower growers to assess occupational exposure to mixtures.</u>	Schilmann A, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, Aguilar-Garduño C, Salinas-Rodríguez A, Flores-Aldana M, Cebrián ME.	2010	Não
BUSCA PUBMED 2A			



Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication Successfully Treated With Continuous Hemodiafiltration and Direct Hemoperfusion: Case Report.	Ozaki T, Sofue T, Kuroda Y.	2017	REPETIDO
Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients.	Lee JW, Choi YJ, Park S, Gil HW, Song HY, Hong SY.	2017	REPETIDO
<u>Australian work exposures studies: occupational exposure to pesticides.</u>	Jomichen J, El-Zaemey S, Heyworth JS, Carey RN, Darcey E, Reid A, Glass DC, Driscoll T, Peters S, Abramson M, Fritschi L.	2017	REPETIDO
Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers.	Hoppin JA, Umbach DM, Long S, London SJ, Henneberger PK, Blair A, Alavanja M, Freeman LE, Sandler DP.	2017	REPETIDO
<u>Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning.</u>	Mohamed F, Endre ZH, Pickering JW, Jayamanne S, Palangasinghe C, Shahmy S, Chathuranga U, Wijerathna T, Shihana F, Gawarammana I, Buckley NA.	2017	REPETIDO
<u>Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies.</u>	de Araujo JS, Delgado IF, Paumgartten FJ.	2016	REPETIDO
<u>Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing.</u>	Kim YH, Lee JH, Cho KW, Lee DW, Kang MJ, Lee KY, Lee YH, Hwang SY, Lee NK.	2016	REPETIDO
<u>Intravenous lipid emulsion in treatment of cardiocirculatory disturbances caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning.</u>	Jović-Stošić J, Putić V, Perković-Vukčević N, Babić G, Đorđević S, Šegrt Z.	2016	REPETIDO
<u>Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea.</u>	Han J, Moon H, Hong Y, Yang S, Jeong WJ, Lee KS, Chung H.	2016	REPETIDO
<u>The role of L-type amino acid transporters in the uptake of glyphosate across mammalian epithelial tissues.</u>	Xu J, Li G, Wang Z, Si L, He S, Cai J, Huang J, Donovan MD.	2016	REPETIDO
A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan.	Kamijo Y, Takai M, Sakamoto T.	2016	REPETIDO



<u>The Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture (BEEA) Study: Rationale, Design, Methods, and Participant Characteristics.</u>	Hofmann JN, Beane Freeman LE, Lynch CF, Andreotti G, Thomas KW, Sandler DP, Savage SA, Alavanja MC.	2015	REPETIDO
Analysis of Moms Across America report suggesting bioaccumulation of glyphosate in U.S. mother's breast milk: Implausibility based on inconsistency with available body of glyphosate animal toxicokinetic, human biomonitoring, and physico-chemical data.	Bus JS.	2015	REPETIDO
<u>Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication.</u>	Chan CW, Wu IL, Lee CH, Hsu SC, Liao SC.	2016	REPETIDO
Common Pesticides Used in Suicide Attempts Following the 2012 Paraquat Ban in Korea.	Lee JW, Hwang IW, Kim JW, Moon HJ, Kim KH, Park S, Gil HW, Hong SY.	2015	REPETIDO
<u>Acute eosinophilic pneumonia associated with glyphosate-surfactant exposure.</u>	De Raadt WM, Wijnen PA, Bast A, Bekers O, Drent M.	2015	REPETIDO
Development of liquid chromatography methods coupled to mass spectrometry for the analysis of substances with a wide variety of polarity in meconium.	Meyer-Monath M, Chatellier C, Cabooter D, Rouget F, Morel I, Lestremau F.	2015	REPETIDO
Clostridium tertium bacteremia in a patient with glyphosate ingestion.	You MJ, Shin GW, Lee CS.	2015	REPETIDO
Glyphosate-based herbicides potentially affect cardiovascular system in mammals: review of the literature.	Gress S, Lemoine S, Séralini GE, Puddu PE.	2015	REPETIDO
<u>Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation.</u>	Kumar S, Khodoun M, Kettleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, Adhikari A.	2014	REPETIDO
<u>Esophageal perforation and death following glyphosate poisoning.</u>	Jyoti W, Thabah MM, Rajagopalan S, Hamide A.	2014	REPETIDO



<u>Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish Danio rerio.</u>	Lopes FM, Varela Junior AS, Corcini CD, da Silva AC, Guazzelli VG, Tavares G, da Rosa CE.	2014	REPETIDO
<u>Unilateral hippocampal infarction associated with an attempted suicide: a case report.</u>	Nishiyori Y, Nishida M, Shioda K, Suda S, Kato S.	2014	REPETIDO
<u>National toxicovigilance for pesticide exposures resulting in health care contact - An example from the UK's National Poisons Information Service.</u>	Perry L, Adams RD, Bennett AR, Lupton DJ, Jackson G, Good AM, Thomas SH, Vale JA, Thompson JP, Bateman DN, Eddleston M.	2014	REPETIDO
<u>Methemoglobinemia associated with metaflumizone poisoning.</u>	Oh JS, Choi KH.	2014	REPETIDO
<u>Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide.</u>	Garlich FM, Goldman M, Pepe J, Nelson LS, Allan MJ, Goldstein DA, Goldfarb DS, Hoffman RS.	2014	REPETIDO
<u>Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients.</u>	Kim YH, Lee JH, Hong CK, Cho KW, Park YH, Kim YW, Hwang SY.	2014	REPETIDO
<u>Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication.</u>	Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY.	2013	REPETIDO
<u>Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma.</u>	Henneberger PK, Liang X, London SJ, Umbach DM, Sandler DP, Hoppin JA.	2014	REPETIDO
<u>Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate-surfactant herbicide.</u>	Mariager TP, Madsen PV, Ebbenhøj NE, Schmidt B, Juhl A.	2013	REPETIDO
<u>Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication.</u>	Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C, Lachâtre G.	2013	REPETIDO



<u>Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy.</u>	Hour BT, Belen C, Zar T, Lien YH.	2012	REPETIDO
<u>Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse.</u>	You Y, Jung WJ, Lee MJ.	2012	REPETIDO
<u>Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosatepotassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts.</u>	Kamijo Y, Mekari M, Yoshimura K, Kan'o T, Soma K.	2012	REPETIDO
<u>Developmental and reproductive outcomes in humans and animals after glyphosate exposure: a critical analysis.</u>	Williams AL, Watson RE, DeSesso JM.	2012	REPETIDO
<u>Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication.</u>	Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY.	2011	REPETIDO
<u>Baseline determination in social, health, and genetic areas in communities affected by glyphosate aerial spraying on the northeastern Ecuadorian border.</u>	Paz-y-Miño C, Muñoz MJ, Maldonado A, Valladares C, Cumbal N, Herrera C, Robles P, Sánchez ME, López-Cortés A.	2011	REPETIDO
<u>The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination.</u>	Pedroso JA, Silva CA.	2010	REPETIDO
<u>Aseptic meningitis in association with glyphosate-surfactant herbicide poisoning.</u>	Sato C, Kamijo Y, Yoshimura K, Ide T.	2011	REPETIDO
<u>Glyphosate-surfactant herbicide-induced reversible encephalopathy.</u>	Malhotra RC, Ghia DK, Cordato DJ, Beran RG.	2010	REPETIDO
<u>Systematic differences between healthcare professionals and poison information staff in the severity scoring of pesticide exposures.</u>	Adams RD, Gibson AL, Good AM, Bateman DN.	2010	REPETIDO



<u>Efficacy of skin wash on dermal absorption: an in vitro study on four model compounds of varying solubility.</u>	Nielsen JB.	2010	REPETIDO
<u>The poison pen: bedside diagnosis of urinary diquat.</u>	Vohra R, Salazar A, Cantrell FL, Fernando R, Clark RF.	2010	REPETIDO
<u>A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning.</u>	Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, Bleeke MS, Dawson AH.	2010	REPETIDO
Morphological damages of a glyphosate -treated human keratinocyte cell line revealed by a micro- to nanoscale microscopic investigation.	Elie-Caille C, Heu C, Guyon C, Nicod L.	2010	REPETIDO



Quadro III.3.2. Concordância de inserção dos Artigos resultantes da busca sistemática no site **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

Cochrane			
BUSCA 1C (2 resultados)			
Título	Autor	Ano	Estudo considerado
Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication	HW Gil, JS Park, SH Park, SY Hong	2013	REPETIDO
Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning	Mohamed F1, Endre ZH2, Pickering JW3, Jayamanne S4, Palangasinghe C4, Shahmy S4, Chathuranga U4, Wijerathna T4, Shihana F4, Gawarammana I4, Buckley NA5.	2016	REPETIDO
Chemical treatment at degraded sandy grassland of San Luis, Argentina: effects on vegetation	ST Rosa, MJL Privitello, O Vetore, A Panza, EG Gabutti, OM Ruiz, EF Bacha, GI Cozzarin, J Leporati, G Tirenti	2016	Não
Impact of mechanical mowing and chemical treatment on phytosociological, pedomorphological and biological parameters in roadside soils and vegetation	E Pellegrini, L Falcone, S Loppi, G Lorenzini, C Nali	2016	Não
Pesticide risk behaviors and factors influencing pesticide use among farmers in Kuwait	MFA Jallow, DG Awadh, MS Albaho, VY Devi, BM Thomas	2017	Não



Quadro III.3.3 Concordância de inserção dos Artigos resultantes da busca sistemática no site **Lilacs- BVS**, para as perguntas PICO de Diagnóstico do Capítulo 3 - Glifosato.

LILACS			
BUSCA 2a			
La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos / Surveillance of poisoning in Argentina and Latin America. Reporting, analysis and event management	García, Susana Isabel.	2016	Não
Pancreatitis Aguda Tóxica por Glifosato: A propósito de un caso / Glyphosate toxic for acute pancreatitis: Report of a case	González, Eliana ; Zuramay, Carmen ; Clavo, María Luisa ; Arriaga, Adriana ; Pérez, Honey .	2014	Sim
BUSCA 2b			
Behavioral effects of acute glyphosate exposure in male and female Balb/c mice / Efeitos comportamentais da exposição aguda ao gliposato em camundongos Balb/c machos e fêmeas	Joaquim, Andréia de Oliveira; Spinosa, Helenice de Souza; Macrini, Daclé Juliane; Rodrigues, Paula Andreotti; Ricci, Esther Lopes; Artioli, Thais Spaggiari; Moreira, Natália; Suffredini, Ivana Barbosa; Bernardi, Maria Martha.	2012	Não
Pancreatitis Aguda Tóxica por Glifosato: A propósito de un caso / Glyphosate toxic for acute pancreatitis: Report of a case	González, Eliana; Zuramay, Carmen; Clavo, María Luisa; Arriaga, Adriana; Pérez, Honey.	2014	REPETIDO
La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos / Surveillance of poisoning in Argentina and Latin America. Reporting, analysis and event management	García, Susana Isabel.	2016	REPETIDO
BUSCA 2c			
O nefrologista como consultor ante a intoxicação aguda: epidemiologia das intoxicações graves no Rio Grande do Sul e métodos de aumento da depuração renal / The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe	Pedroso, José Alberto Rodrigues; Silva, Carlos Augusto Mello da.	2010	REPETIDO



poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination			
--	--	--	--

Quadro III.3.4. Concordância de inserção dos Artigos resultantes da busca sistemática no portal **Pubmed**, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 3 - Glifosato.

	PUBMED			
Busca 1A	Artigo	Autores	Ano	Estudo considerado
	Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication Successfully Treated With Continuous Hemodiafiltration and Direct Hemoperfusion: Case Report.	Ozaki T, Sofue T, Kuroda Y.	2017	SIM
	The health consequences of aerial spraying illicit crops: The case of Colombia.	Camacho A, Mejía D.	2017	SIM
	AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters: Its sources, behavior and environmental fate.	Grandcoin A, Piel S, Baurès E.	2017	NÃO
	Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides?	Vandenberg LN, Blumberg B, Antoniou MN, Benbrook CM, Carroll L, Colborn T, Everett LG, Hansen M, Landrigan PJ, Lanphear BP, Mesnage R, Vom Saal FS, Welshons WV, Myers JP.	2017	NÃO
	Serum S100 protein could predict altered consciousness in glyphosate or glufosinate poisoning patients.	Lee JW, Choi YJ, Park S, Gil HW, Song HY, Hong SY.	2017	NÃO



	Organophosphorus Xenobiotic Toxicology.	Casida JE.	2017	NÃO
	Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring.	Göen T, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M.	2017	NÃO
	Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing.	Kim YH, Lee JH, Cho KW, Lee DW, Kang MJ, Lee KY, Lee YH, Hwang SY, Lee NK.	2016	SIM
	Intravenous lipid emulsion in treatment of cardiocirculatory disturbances caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning.	Jović-Stošić J, Putić V, Perković-Vukčević N, Babić G, Đorđević S, Šegrt Z.	2016	SIM (não disponível)
	Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity.	Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Gaudins A, Chuang R, Stellpflug SJ, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S; Lipid Emulsion Workgroup.	2016	SIM
	Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication.	Chan CW, Wu IL, Lee CH, Hsu SC, Liao SC.	2016	SIM
	The role of ions, heavy metals, fluoride, and agrochemicals: critical evaluation of potential aetiological factors of chronic kidney disease of multifactorial origin (CKDmfo/CKDu) and recommendations for its eradication.	Wimalawansa SJ.	2016	SIM
	Common Pesticides Used in Suicide Attempts Following the 2012 Paraquat Ban in Korea.	Lee JW, Hwang IW, Kim JW, Moon HJ, Kim KH, Park S, Gil HW, Hong SY.	2015	NÃO
	Aminomethylphosphonic acid and methoxyacetic acid induce apoptosis in prostate cancer cells.	Parajuli KR, Zhang Q, Liu S, You Z.	2015	NÃO (in vitro)



	Development of liquid chromatography methods coupled to mass spectrometry for the analysis of substances with a wide variety of polarity in meconium.	Meyer-Monath M, Chatellier C, Cabooter D, Rouget F, Morel I, Lestremau F.	2015	NÃO
	Global transcriptomic profiling demonstrates induction of oxidative stress and of compensatory cellular stress responses in brown trout exposed to glyphosate and Roundup.	Uren Webster TM, Santos EM.	2015	NÃO
	Clostridium tertium bacteremia in a patient with glyphosate ingestion.	You MJ, Shin GW, Lee CS.	2015	SIM
	Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation.	Kumar S, Khodoun M, Kettleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, Adhikari A	2014	NÃO
	Unilateral hippocampal infarction associated with an attempted suicide: a case report.	Nishiyori Y, Nishida M, Shioda K, Suda S, Kato S.	2014	NÃO
	Chaetoglobosins from Chaetomium globosum, an endophytic fungus in Ginkgo biloba, and their phytotoxic and cytotoxic activities.	Li H, Xiao J, Gao YQ, Tang JJ, Zhang AL, Gao JM.	2014	NÃO
	Methemoglobinemia associated with metaflumizone poisoning.	Oh JS, Choi KH.	2014	NÃO
	Glyphosate commercial formulation causes cytotoxicity, oxidative effects, and apoptosis on human cells: differences with its active ingredient.	Chaufan G, Coalova I, Ríos de Molina Mdel C.	2014	NÃO
	Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide.	Garlich FM, Goldman M, Pepe J, Nelson LS, Allan MJ, Goldstein DA, Goldfarb DS, Hoffman RS.	2014	SIM



	Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication.	Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY.	2013	SIM
	Procedures to evaluate the efficiency of protective clothing worn by operators applying pesticide.	Espanhol-Soares M, Nociti LA, Machado-Neto JG.	2013	Não
	Specific pesticide-dependent increases in α -synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines.	Chorfa A, Bétemps D, Morignat E, Lazizzera C, Hogeveen K, Andrieu T, Baron T.	2013	NÃO
	Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate-surfactant herbicide.	Mariager TP, Madsen PV, Ebbehøj NE, Schmidt B, Juhl A.	2013	SIM
	Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication.	Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C, Lachâtre G.	2013	SIM
	Evaluation of developmental toxicity studies of glyphosate with attention to cardiovascular development.	Kimmel GL, Kimmel CA, Williams AL, DeSesso JM.	2013	SIM
	Accidental chemical burns of oral mucosa by herbicide.	Deo SP, Shetty P.	2012	SIM
	Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in Sri Lanka--evidence for chronotoxicity in humans.	Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D, Mohamed F, Eddleston M.	2012	SIM
	Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy.	Hour BT, Belen C, Zar T, Lien YH.	2012	SIM
	Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse.	You Y, Jung WJ, Lee MJ.	2012	SIM



	Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication.	Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY.	2011	SIM
	The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination.	Pedroso JA, Silva CA.	2010	SIM
	Aseptic meningitis in association with glyphosate-surfactant herbicide poisoning.	Sato C, Kamijo Y, Yoshimura K, Ide T.	2011	SIM
	Rapture of the large intestine caused by severe oral glyphosate-surfactant intoxication.	Palli E, Makris D, Diakaki C, Garoufalis G, Zakyntinos E.	2011	SIM
	Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department.	Moon JM, Chun BJ.	2010	SIM
	Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide.	Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S.	2010	Sim
	Efficacy of skin wash on dermal absorption: an in vitro study on four model compounds of varying solubility.	Nielsen JB.	2010	Sim
	A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning.	Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, Bleeke MS, Dawson AH.	2010	Sim
	Morphological damages of a glyphosate-treated human keratinocyte cell line revealed by a micro- to nanoscale microscopic investigation.	Elie-Caille C, Heu C, Guyon C, Nicod L.	2010	Não
BUSCA 1B				



	Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning.	Mohamed F, Endre ZH, Pickering JW, Jayamanne S, Palangasinghe C, Shahmy S, Chathuranga U, Wijerathna T, Shihana F, Gawarammana I, Buckley NA.	2016	SIM
	Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management.	Mahendrakar K, Venkategowda PM, Rao SM, Mutkule DP.	2014	SIM
	Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients.	Kim YH, Lee JH, Hong CK, Cho KW, Park YH, Kim YW, Hwang SY.	2014	SIM
	Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report.	Sribanditmongkol P, Jutavijittum P, Pongraveevongsa P, Wunnapak K, Durongkadech P.	2012	SIM
	Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication.	Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY.	2011	REPETIDO
	Glyphosate poisoning.	Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA.	2004	SIM – Indispon.

Quadro III.3.5. Concordância de inserção dos Artigos resultantes da busca sistemática no portal **Cochrane Library**, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 3 - Glifosato.

Busca 2A				
	Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication	Gil HW , Park JS , Park SH and Hong SY	2013	SIM
	Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning	Toxicology letters. 258 (pp 1-10), 2016.	2016	SIM



	Chemical treatment at degraded sandy grassland of San Luis, Argentina: effects on vegetation	Rosa ST , Privitello MJL , Vetore O , Panza A , Gabutti EG , Ruiz OM , Bacha EF , Cozzarin GI , Leporati J and Tirenti G	2017	NÃO
	Impact of mechanical mowing and chemical treatment on phytosociological, pedochemical and biological parameters in roadside soils and vegetation	Pellegrini E , Falcone L , Loppi S , Lorenzini G and Nali C	2016	NÃO
	Complex interactive effects of water mold, herbicide, and the fungus <i>Batrachochytrium dendrobatidis</i> on Pacific treefrog <i>Hyla regilla</i> hosts	Romansic JM , Johnson JE , Wagner RS , Hill RH , Gaulke CA , Vredenburg VT and Blaustein AR	2017	NÃO
	Pesticide risk behaviors and factors influencing pesticide use among farmers in Kuwait	Jallow MFA , Awadh DG , Albaho MS , Devi VY and Thomas BM	2017	NÃO

Quadro III.3.6 Concordância de inserção dos Artigos resultantes da busca sistemática no portal **Lilacs- BVS**, para as perguntas PICO de Tratamento do Capítulo 3 - Glifosato.

Busca 3A	Título	Autores	Ano	Estudo considerado
	Efeito protetor da melatonina sobre intoxicações por herbicidas / Protective effect of melatonin on poisoning by herbicides	Almeida, Lécio L. de; Teixeira, Álvaro A. C.; Bezerra, Natallyanea S; Wanderley-Teixeira, Valéria.	2016	SIM
	Acute toxicity and sublethal effects of the mixture glyphosate (Roundup® Active) and Cosmo-Flux®411F to anuran embryos and tadpoles of four Colombian species / Toxicidad aguda y efectos subletales de la mezcla glifosato (Roundup® Activo) y Cosmo-	Henao Muñoz, Liliana Marcela; Montes Rojas, Claudia Marsela; Bernal Bautista, Manuel Hernando.	2014	NÃO



	Flux®411F en embriones y renacuajos de cuatro especies de anuros colombianos			
	Chromatographic analysis and antiproliferative potential of aqueous extracts of Punica granatum fruit peels using the Allium cepa test	Kuhn, Andrielle Wouters; Tedesco, Marília; Boligon, Aline Augusti; Athayde, Margareth Linde; Laughinghouse IV, Haywood Dail; Tedesco, Solange Bosio.	2015	NÃO
	Efeito genotóxico e antiproliferativo de Mikania cordifolia (L. F.) Willd. (Asteraceae) sobre o ciclo celular de Allium cepa L / Antiproliferative and genotoxic effects of Mikania cordifolia (LF) Willd. (Asteraceae) on the cell cycle of Allium cepa L	Dias, M.G.; Canto-Dorow, T.S.; Coelho, A.P.D.; Tedesco, S.B..	2014	NÃO
	Parâmetros fisiológicos e nutricionais de cultivares de soja resistentes ao glifosato em comparação com cultivares isogênicas próximas / Physiological and nutritional evaluation of soybean resistant to glyphosate in comparison with near isogenic lines	Wagner, Juliano Fuhrmann; Merotto Junior, Aldo.	2014	NÃO
	Behavioral effects of acute glyphosate exposure in male and female Balb/c mice / Efeitos comportamentais da exposição aguda ao glifosato em camundongos Balb/c machos e fêmeas	Joaquim, Andréia de Oliveira; Spinosa, Helenice de Souza; Macrini, Daclé Juliane; Rodrigues, Paula Andreotti; Ricci, Esther Lopes; Artioli, Thais Spaggiari; Moreira, Natália; Suffredini, Ivana Barbosa; Bernardi, Maria Martha.	2012	NÃO
	Intellectual property rights related to the genetically modified glyphosate tolerant soybeans in Brazil	Rodrigues, Roberta L; Lage, Celso L. S; Vasconcellos, Alexandre G.	2011	NÃO
	O nefrologista como consultor ante a intoxicação aguda: epidemiologia das intoxicações graves no Rio Grande do Sul e métodos de aumento da depuração renal / The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe	Pedroso, José Alberto Rodrigues; Silva, Carlos Augusto Mello da.	2010	SIM



	poisonings in the State of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination			
	Produtividade de grãos da soja em função do manejo de herbicida e fungicidas / Soybean grain yield in response to herbicide and fungicides	Ludwig, Marcos Paulo; Dutra, Luiz Marcelo Costa; Lucca Filho, Orlando Antônio; Zobot, Lucio; Uhry, Daniel; Lisboa, Juliano Irion.	2010	NÃO
	In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation / Efeito in vitro do herbicida glifosato na agregação plaquetária e coagulação sanguínea em humanos	Neiva, Teresinha de Jesus C; Moraes, Ana Carolina R; Schwyzer, Rafaella; Vituri, Cidônia de Lourdes; Rocha, Tania Rubia F; Fries, Diana M; Silva, Márcio A; Benedetti, Aloisio Luiz.	2010	NÃO



ANEXO III.4

Quadro III.4. 1 Síntese evidências capítulo de Prevenção – buscas sistemáticas

REFERÊNCIA	DELINEAM.	PICO	DESFECHO	TIPO DE SINTOMAS/ ANÁLISES	EVIDÊNCIAS DO ARTIGO
Rodrigues e Souza, 2018	Não é escopo			Não disponível	Resíduo em alimentos feitos com base em soja – não é escopo
Mills et al. 2018	Estudo de coorte	-	Não avaliado desfechos clínicos	Análise urina – glifosato e AMPA – população não agrícola	<p>Os pesquisadores mediram os níveis de excreção de glifosato e seu metabólito ácido aminometilfosfônico (AMPA) em participantes do estudo sobre envelhecimento saudável “Rancho Bernardo Study (RBS)”.</p> <p>A coorte foi estabelecida em 1972, e envolveu 6629 adultos com mais de 50 anos residentes no sul da Califórnia. A partir de 2016, aproximadamente 1.000 participantes estavam ativos (a principal razão para a perda de seguimento foi a mortalidade). Desses 1.000 participantes, 112 tinham coleta de urina de rotina, obtidas em cada uma das 5 consultas clínicas ocorridas de 1993 a 1996 e de 2014 a 2016. Cem desses 112 foram selecionados aleatoriamente para este estudo. A análise de urina foi feita para glifosato e AMPA, por cromatografia líquida e espectrometria de massa. Entre os 100 participantes deste estudo, a idade média em 2014-2016 foi de</p>



				<p>77,7 anos (DP \pm6,6) e 60% eram mulheres.</p> <p>Limites de detecção (LOD) foram 0,03 $\mu\text{g} / \text{L}$ para o glifosato e 0,04 $\mu\text{g} / \text{L}$ para o AMPA.</p> <p>A concentração média de glifosato aumentou de 0,024 $\mu\text{g}/\text{L}$ em 1993-1996 para 0,314 $\mu\text{g}/\text{L}$ em 2014-2016 e atingiu 0,449 $\mu\text{g}/\text{L}$ em 2014-2016 para os 70 participantes com níveis acima do Limite detectável. Os níveis médios de AMPA aumentaram de 0,008 $\mu\text{g} / \text{L}$ em 1993-1996 para 0,285 $\mu\text{g} / \text{L}$ em 2014-2016 e atingiram 0,401 $\mu\text{g} / \text{L}$ em 2014-2016 para os 71 participantes com níveis acima do detectável.</p> <p>As taxas de prevalência de amostras de glifosato acima do limite detectável aumentaram significativamente ao longo do tempo, de 0,120 (95% CI, 0,064-0,200) em 1993-1996 para 0,700 (IC 95%, 0,600-0,788) em 2014-2016 (estatística de Wald = 80,5; $P < 0,001$). A prevalência de amostras AMPA acima do limite detectável aumentou significativamente de 0,050 (95% CI, 0,016-0,113) em 1993-1996 para 0,710 (IC 95%, 0,611-0,796) em 2014-2016 (estatística de Wald = 103; $P < 0,001$).</p> <p>As limitações deste estudo incluem que a amostra da coorte viveu no sul da Califórnia, que pode ter diferentes exposições do que outros estados, apenas um subconjunto de participantes da coorte foi estudado, os níveis urinários representam exposição recente, a gravidade específica urinária é reduzida com a idade e a clínica não foi avaliada. Mas esse estudo deve ser considerado para acompanhar futuros efeitos crônicos do glifosato e AMPA.</p>
--	--	--	--	--



Stephenson et al, 2017	Análise de risco baseada em dados secundários (Reino Unido)	-		Não é escopo	<p>Este documento faz uma avaliação abrangente da exposição alimentar de curto prazo ao glifosato a partir de culturas potencialmente tratadas cultivadas na UE e em fontes alimentares importadas de outros países.</p> <p>Conflitos: O trabalho foi financiado pela Força Tarefa de Glifosato (www.glyphosate.eu) baseado na indústria – é um consórcio de indústrias que juntam esforços para renovar o registo europeu do glifosato.</p>
Connolly et al, 2017	Caso-controle Período: Junho a outubro 2015 - Irlanda	5	Contaminação urinária	Glifosato e fluroxipir em monitoramento urinário	<p>Um total de 80 amostras foram analisadas – 40 antes da exposição e aplicação dos agrotóxicos e 40 amostras pós-exposição. Foram 17 participantes, 1 mulher e 17 homens, idade entre 33 a 66 anos. Havia 4 formas de aplicação similares do agrotóxico: com equipamento pressurizado, com o uso de mochila de aplicação, aplicador de gotas manual e bomba spray. A coleta de urina pós-exposição foi feita até 1h após a tarefa ser cumprida.</p> <p>Das pré-amostras coletadas, 58% (23 amostras) estavam abaixo do limite de detecção (LOD) e das amostras de pós 43% (17 amostras) estavam abaixo do LOD.</p> <p>Quase todas as concentrações pós-exposição foram maiores do que as concentrações nas amostras pré-exposição, no entanto, todos os níveis pós-exposição foram baixos. Não havia dado de biomonitoramento humano disponível para a população irlandesa, sendo esse estudo pioneiro nesse tema. A média aritmética geral ajustada, da concentração de amostras de urina pré-tarefa para a exposição por glifosato, foi de $0,71\mu\text{g/L} \pm 0,92$ (Desvio Padrão-DP) com valor mínimo de $0,13 \mu\text{g/L}$ e máximo de $3,43 \mu\text{g/L}$. Para as amostras pós-exposição, a média aritmética foi de $1,35 \mu\text{g/L} \pm 2,18$</p>



				<p>(DP), com valor mínimo de 0,12 µg/L e máximo de 10,66µg/L.</p> <p>Houve uma diferença estatisticamente significativa entre o log ajustado pré e pós teste total (teste t pareado, $p < 0,001$). Em relação às diferenças de grupos, não houve diferença estatística entre as concentrações pré testes entre os grupos, assim como pós-teste ($p=0,38$). Todos os grupos se comportaram de forma similar.</p> <p>As exposições pareciam ser dependentes do tempo de amostragem e os níveis eram mais altos entre os trabalhadores que faziam pausas ou executavam tarefas mais longas. Os autores discutem que a estratégia de amostragem pontual, em até 1h da exposição, provavelmente subestima o potencial de exposição. Tempos de amostragem inferiores a 24h não permitem tempo suficiente para a absorção e excreção de pesticidas, particularmente quando a pele é a via dominante de exposição.</p>
Ozaki et al, 2017	Relato de Caso	1, 2, 6	Tratamento	<p>Uma mulher de 65 anos ingeriu 100 mL de glifosato-surfactante (GlySH) acidentalmente e chamou uma ambulância após 5h da ingestão.</p> <p>A dopamina foi administrada para hipotensão não responsiva à ressuscitação com fluidos, e o manejo da ventilação foi iniciado para tratar hipoxemia devido a edema pulmonar. Cinquenta gramas de carvão ativado e 200 mL de sorbitol foram administrados por sonda nasogástrica e a hemodiafiltração contínua (CHDF) foi iniciada para tratar a acidose metabólica progressiva. Como considerou-se a intoxicação do surfactante como a principal causa de seus sintomas, começou-se a hemoperfusão direta (DHP), usando Medisorba DHP (Kawasumi Lab. Inc., Tóquio, Japão), em paralelo com o CHDF para remover o surfactante. De fato, a hipotensão e a acidose metabólica progressiva melhoraram imediatamente após o</p>



					<p>início da DHP. Após 2 h de DHP, o tratamento foi interrompido devido à eficácia clínica. O volume de urina aumentou no segundo dia, o CHDF foi interrompido no terceiro dia. Seu curso clínico foi bom e ela foi transferida para um hospital de reabilitação 28 dias após a admissão.</p> <p>Esse caso refere-se a uma paciente com intoxicação grave por GlySH que foi tratada com sucesso com uma combinação de DHP e CHDF para remover o surfactante e o glifosato, respectivamente.</p>
Rendon-von Osten et al, 2017	Transversal (México)	5	Monitoramento	Análise urinária de glifosato	<p>O objetivo deste estudo foi determinar os níveis de glifosato em amostras de água subterrânea, água potável engarrafada e na urina de agricultores de subsistência em diferentes comunidades ao redor do município de Hopelchén, Campeche.</p> <p>Foram coletadas no total, 81 amostras de urina de agricultores de subsistência, das regiões de Ich-Ek (IE), Francisco J Mújica (FJM), Suc-Tuc (SF-ST), San Juan Bautista Sahcabchén (SJB-S) e Crucero San Luis (CSL) - México, e oito amostras de urina de pescadores da cidade de Campeche, consideradas como local de referência.</p> <p>Região de FJM apresentou as amostras com maior concentração média de glifosato (análise por ELISA), de 0,47µg/L, enquanto que as amostras controles (pescadores), tiveram concentração média de 0,22 µg/L (p<0,05).</p>
Kawagashira et al 2017 (Vasculitic Neuropathy Following Exposure to a Glyphosate-based Herbicide.)	Relato de Caso (Japão)	1, 2	Morbidade	Neuropatia vasculítica	<p>Um homem de 70 anos foi internado no hospital com queixas de dormência moderada e leve fraqueza na porção distal de todas as extremidades.</p> <p>Ele havia pulverizado aproximadamente 2.000 mL de Roundup® em seus campos de arroz por várias horas sem usar luvas de proteção ou máscara facial, 4 meses antes da admissão no hospital. Embora ele tenha usado anteriormente herbicidas à base de glifosato várias vezes, essa foi a primeira vez que ele lidou com uma quantidade tão grande sem a proteção de luvas ou de uma</p>



				<p>máscara facial. No dia seguinte, a dor na sola do pé esquerdo subitamente se desenvolveu, subsequentemente se espalhando para o lado oposto e aumentando em gravidade. Houve dormência da porção distal dos membros inferiores. A dormência nos membros inferiores progrediu para áreas proximais em poucos dias, e fraqueza muscular nos pés apareceu, predominantemente no lado direito. Dormência bilateral das mãos apareceu cerca de duas semanas a partir do início da dor na sola esquerda e gradualmente subiu. Ele perdeu a capacidade de andar sozinho e começou a usar uma cadeira de rodas um mês depois. Dano hepático e renal foram notados em outro hospital e ele recebeu tratamento sintomático.</p> <p>O exame físico revelou livedo reticular da pele nas solas bilaterais e edema dos membros inferiores. O exame neurológico revelou distúrbio sensitivo grave nas mãos e porção distal dos membros inferiores. Fraqueza leve nas extremidades inferiores foi observada, predominantemente no lado direito, mas não foi observada atrofia muscular. Os reflexos tendinosos profundos estavam normais, exceto pelos reflexos bilaterais ausentes no tendão de Aquiles. Não houve anormalidades nos nervos cranianos ou no sistema nervoso autônomo.</p> <p>Um exame laboratorial revelou leve elevação da contagem de leucócitos (9.900 / mm³), dos quais 3% eram eosinófilos. Embora as velocidades de condução nervosa motora (VCMs) nos nervos mediano direito e ulnar estivessem na faixa normal de 48 e 51 m / s, respectivamente, os potenciais de ação muscular composta (CMAPs) no nervo mediano foram reduzidos para 2,9 mV, enquanto do nervo ulnar era normal. A biópsia do nervo sural revelou a infiltração de linfócitos ao redor de pequenos vasos no epineuro com numerosos eosinófilos, deposição de</p>
--	--	--	--	---



					<p>hemossiderinas e degeneração axonal focal, compatível com os achados de neuropatia vasculítica.</p> <p>Após a admissão, a prednisolona oral foi administrada na dose de 30 mg/dia por 1 mês e reduzida a 5 mg a cada 2 semanas. Após o tratamento com prednisolona, a dormência e fraqueza muscular do paciente melhoraram gradativamente.</p>
Kongtip et al, 2017	Estudo longitudinal (Tailândia)	-	Monitoramento soro e níveis glifosato	Monitoramento níveis glifosato soro materno e cordão umbilical	<p>O estudo envolveu a medição de concentrações de glifosato e paraquat encontradas em soro materno e de cordão umbilical em 82 mulheres grávidas que deram à luz em três províncias da Tailândia.</p> <p>As concentrações de glifosato no soro da gestante no parto (mediana 17,5; intervalo 0,2-189,1 ng/ml) foram significativamente maiores ($p < 0,007$) do que no soro do cordão umbilical (mediana 0,2, faixa 0,2-94,9 ng/ml).</p> <p>Mulheres com níveis de glifosato > LOD no soro no parto teve 11,9 vezes mais chances de relatar o trabalho como agricultor ($p < 0,001$), 3,7 vezes mais chances de viver perto de áreas agrícolas ($p = 0,006$), e 5,9 vezes mais chances de ter um membro da família que trabalhou em agricultura ($p < 0,001$).</p>
Lee et al., 2017	Estudo longitudinal prospectivo (República da Coreia)	1,2, 4	Morbidade	Neurológico	<p>O estudo envolveu 40 pacientes (23 intoxicações por glifosato e 17 intoxicações por glufosinato).</p> <p>Dividiram os pacientes em dois grupos: (1) nenhum grupo de características neurológicas e (2) grupo de características neurológicas. Durante a internação, observaram de perto sintomas como a consciência alterada (coma, semi coma) e convulsão como características neurológicas. Para as medições da S100B, amostras</p>



					<p>de sangue venoso (5cc) foram tomadas na admissão hospitalar. A média de idade foi de 54,7 anos.</p> <p>Entre os 40 pacientes, “hipotensão” foi encontrada em três casos, “insuficiência respiratória” foi encontrada em 12 casos, “consciência alterada” (estupor, coma semi) foi encontrada em 12 casos, e “apreensão” foi relatada em 6 casos (todos os quais tinham alteração da consciência). As características neurológicas foram observadas em 12 pacientes. Verificaram-se mudanças da S100B em três casos. Nestes três casos, a S100B pode ter atingido o pico na admissão do paciente. As concentrações séricas de S100B medidas na admissão foram maiores no grupo com características neurológicas do que no grupo sem características neurológicas [0,148 ug/L (IQR 0,128–0,248) vs. 0,072ug/L (IQR 0,047–0,084), p<0,001].</p> <p>Para os pesquisadores, S100B foi um preditor significativo de complicações neurológicas em pacientes com envenenamento por glifosato e glufosinato.</p>
Casida, 2017	Revisão narrativa				Não é escopo, faz uma revisão sobre as estruturas bioquímicas e farmacologia dos organofosforados.
Göen et al., 2017	Estudo caso-controlado (conduzido na Suíça, 2015)	-	Monitoramento	Monitoramento dietas – dosagem urinária glifosato	No estudo, dois indivíduos adultos foram mantidos em uma dieta convencional por 11 dias e coletou-se urina da manhã nos últimos quatro dias do período. Posteriormente, os participantes passaram a consumir exclusivamente alimentos orgânicos por 18 dias e, da



				<p>mesma forma, amostras de urina da manhã foram coletadas nos últimos quatro dias desse período.</p> <p>Nas amostras de urina foram quantificados seis metabólitos piretróides, seis dialquilfosfatos, quatro parâmetros fenólicos para agrotóxicos organofosforados e carbamatos, ácido 6-cloronicotínico (CINA) como parâmetro para inseticidas neonotropóides, sete herbicidas fenoxi, glifosato e AMPA. As análises comparativas revelaram níveis mais elevados dos parâmetros nas amostras coletadas durante o período de dieta comum em comparação com o período da dieta orgânica. As diferenças foram estatisticamente significativas para DMP, DEP, cis-Cl2 CA, trans-Cl2 CA, PBA e TCPy em ambos os indivíduos, e para DMTP, DETP, CINA, 2,4-D, 2,4,5-T, diclorprop, tricloprop e glifosato em um indivíduo pelo menos.</p> <p>O presente estudo confirmou que uma intervenção de dieta orgânica resulta em menor exposição considerável a agrotóxicos organofosforados e piretróides. Também verifica a experiência anterior de que o monitoramento de parâmetros urinários para agrotóxicos não persistentes permite um controle de eficiência confiável de efeitos de curto prazo por meio de intervenções dietéticas.</p>	
Vandenberg et al 2017	Revisão narrativa	-	Discussão de efeitos crônicos e laboratoriais	Não é escopo	<p>Os herbicidas à base de glifosato (GBHs) são sempre usados como uma mistura de glifosato e inúmeros outros ingredientes chamados “inertes”, que são adicionados para alterar as propriedades físico-químicas do herbicida e aumentar sua ação. Infelizmente, a lista completa desses produtos químicos, coletivamente conhecidos como adjuvantes ou coformulantes, é tratada como um segredo comercial pelos fabricantes; a composição dos GBHs é desconhecida e os dados disponíveis sobre os perigos apresentados pelas diferentes misturas permanecem limitados.</p>



				<p>Os GBHs mostraram ser mais tóxicos que o glifosato. Portanto, estudos que analisam apenas o glifosato podem ter efeitos muito diferentes dos estudos que analisam os GBHs.</p> <p>A decisão do grupo de trabalho da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), em 2015, de classificar o glifosato como provável carcinógeno humano de grau 2A seguiu uma extensa revisão e avaliação do peso de todas as evidências disponíveis.</p> <p>A falta de dados de biomonitoramento e estudos epidemiológicos permanecem como importantes lacunas nos dados.</p>	
Conrad et al, 2017	Estudo de análise laboratorial (Alemanha)		Monitoramento de glifosato e AMPA	Biomonitoramento urinário	<p>Foram analisadas amostras de urina de 24h, crio-arquivadas pelo <i>German Environmental Specimen Bank</i> (ESB). Amostras foram coletadas em 2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015 e foram escolhidas para o estudo retrospectivo. Amostra foi composta por 388 amostras de urina (200 homens e 199 mulheres, com idade entre 20 e 29 anos). Todas as amostras de urina foram coletadas de pessoas que vivem em Greifswald, uma cidade no nordeste da Alemanha, e que não possuíssem restrições alimentares.</p> <p>Das 399 amostras de urina analisadas, 127 (=31,8%) continham concentrações de glifosato que atingiram ou excederam o Limite de Detecção (LOQ) mínimo de 0,1 g/L. Para o AMPA, esse foi o caso para 160 (= 40,1%) de todas as amostras. A fração de amostras igual ou superior ao LOQ variou significativamente ao longo dos anos investigados, tanto para o glifosato ($p \leq 0,001$) quanto para o AMPA ($p = 0,005$). Os anos com as maiores taxas de quantificação foram 2012 (57,5%) e 2013 (56,4%), para o glifosato e em 2009 e 2012 para o AMPA.</p>



					<p>As concentrações de glifosato e AMPA na urina foram estatisticamente correlacionadas (coeficiente de correlação de spearman $r_s = 0,506$, $p \leq 0,001$). Ao calcular os coeficientes de correlação separadamente para cada ano de estudo, os níveis de glifosato e AMPA se correlacionaram estatisticamente de forma significativa em todos os anos, exceto nos dois primeiros, 2001 e 2003.</p> <p>As concentrações de glifosato e AMPA na urina foram negativamente correlacionadas com o volume da amostra de urina ($r_s = -0.278$ e -0.327) e positivamente correlacionadas com os níveis urinários de creatinina ($r_s = 0.347$ e 0.373).</p> <p>Os níveis urinários de glifosato e AMPA tenderam a ser mais altos no sexo masculino. A possível redução na exposição desde 2013 indicada pelos dados da ESB pode ser devido a mudanças na aplicação do glifosato na prática agrícola. O ESB continuará monitorando as exposições internas ao glifosato e ao AMPA para acompanhar a tendência temporal.</p>
Cristoni et al., 2017	Não é escopo			Análise de algoritmo em espectrometria de massa	O grupo introduziu o estudo de um novo algoritmo na plataforma SANIST para identificar com precisão os compostos que atendem às regras da União Europeia (UE) (Diretiva 2002/657 / EC da UE) em exemplos de estudos forenses, farmacêuticos e de análise de alimentos.
Hoppin et al, 2017	Caso-controle (EUA)	5	Detecção de casos de intoxicação por grupos toxindromes	Sintomas respiratórios e asma, sibilância alérgica	Utilizando os dados da entrevista de 2005-2010 do Agricultural Health Study (EUA), um estudo prospectivo de agricultores na Carolina do Norte e Iowa. Avaliou-se a associação entre sibilos alérgicos e não-alérgicos e uso autorreferido de 78 pesticidas específicos, relatados por $\geq 1\%$ dos 22.134 homens entrevistados.



					Houve detecção de: Sibilância alérgica (n=1,310), com OR(95%IC)= 1.56 (1.19, 2.03) Sibilância não alérgica (n= 3,939), com OR(95%IC)= 1.24 (1.07, 1.44), o que acarreta um valor de p=0,120
Mohamed et al, 2016	Coorte prospectiva (local do estudo: Sri Lanka)	5	Mortalidade	Biomarcadores urinários e séricos de nefrotoxicidade	<p>Os pesquisadores exploraram a utilidade de um painel de biomarcadores para diagnosticar a nefrotoxicidade induzida pelo herbicida glifosato com surfactante (GPSH), em humanos, em estudo entre 2010 e 2014.</p> <p>Em um estudo observacional prospectivo multicêntrico, amostras seriais de sangue e urina de 90 pacientes com intoxicação por GPSH, foram coletadas até a alta do paciente e durante o acompanhamento.</p> <p>A ingestão de GPSH foi confirmada com base em histórias retiradas de pacientes ou familiares ou pelas embalagens/ recipientes / rótulo trazidos com os pacientes ou em notas de transferência médica de hospitais periféricos.</p> <p>Seis biomarcadores de lesão renal aguda (LRA) foram quantificados simultaneamente, por meio de kit de ensaio: cistatina C urinária (uCysC), albumina (uAlb), fator trifólio 3 (uTFF3), osteopontina (uOstP), beta-2-microglobulina (uB2M) e lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (uNGAL), além de creatinina sérica (sCr) e urinária, interleucina-18 urinária, citocromoC e cistatina sérica.</p> <p>O desempenho diagnóstico de cada biomarcador foi avaliado em vários momentos. A LRA funcional foi definida e categorizada em estágios de gravidade com base no aumento da creatinina sérica (sCr) utilizando os critérios da Rede de Lesões Renais Agudas (<i>Acute Kidney Injury Network- AKIN</i>). Eles consideraram pacientes</p>



				<p>sintomáticos da intoxicação por glifosato, os pacientes que desenvolveram toxicidade ao glifosato (náuseas, vômitos, ardor na boca e garganta, diarreia, dor abdominal, seditação, ulceração da cavidade bucal e esofagite – de acordo com Roberts et al., 2010).</p> <p>De 90 pacientes sintomáticos, 51% desenvolveram LRA e 5 pacientes que desenvolveram AKIN\geq 2, morreram.</p> <p>Nenhum dos 10 biomarcadores urinários estudados aumentou significativamente em pacientes que não desenvolveram LRA ou tiveram leve score (AKIN 1); a maioria desses pacientes também apresentou apenas toxicidade clínica menor. As concentrações absolutas de cistatina C sérica e urinária, interleucina-18 urinária (IL-18), citocromo C (CytoC) e NGAL aumentaram muitas vezes em 8h, em pacientes que desenvolveram AKIN\geq2. As concentrações máximas de 8h e 16 h destes biomarcadores mostraram um excelente desempenho diagnóstico (AUC-ROC\geq0,8) para diagnosticar AKIN\geq2. No entanto, apenas a CytoC urinária acrescentou utilidade diagnóstica à sCr às 8h e 16 h; diminuindo o risco médio de diagnóstico errado em 8h por 0,14 (0,03-0,25) entre aqueles que não tinham AKI\geq2.</p> <p>Os autores concluem que a creatinina sérica continua sendo um bom marcador de nefrotoxicidade na intoxicação por GPSH. A cistatina C sérica pode ser uma alternativa útil à creatinina sérica após intoxicação por GPSH. Os biomarcadores de lesões estruturais, particularmente a IL-18 urinária e o uCytoC, foram úteis na confirmação de possíveis vias mecânicas de nefrotoxicidade induzida por GPSH. A confirmação dos biomarcadores testados será útil em futuros ensaios clínicos.</p>
--	--	--	--	--



Kwiatkowska et al., 2016	In vitro Não é escopo				
Moon et al., 2016 (<u>The characteristics of emergency department presentations related to acute herbicide or insecticide poisoning in South Korea between 2011 and 2014.</u>)	Estudo descritivo longitudinal (Coreia do Sul)	-	-	Não é escopo	<p>O objetivo deste estudo foi examinar dados epidemiológicos sobre intoxicação aguda por herbicidas ou inseticidas em adultos de 2011 a 2014 em nível nacional na Coreia do Sul.</p> <p>Os dados de vigilância foram obtidos do “Korea Center for Disease Control and Prevention”. Todos os 20 departamentos de emergência, onde os dados foram coletados, estão localizados em hospitais terciários afiliados à universidade.</p> <p>Dos 20.907 adultos (>18 anos), foram selecionadas as intoxicações por herbicidas e inseticidas, representadas pelo total de 3.800 casos. A taxa total de casos fatais devido ao envenenamento por herbicidas ou inseticidas, em adultos, na Coreia do Sul foi de 16,8% durante 2011-2014. No entanto, a taxa diminuiu significativamente ao longo do período de 4 anos. De 2011 a 2013, intoxicação por paraquat foi a principal causa das apresentações na emergência, seguida pelo glifosato e organofosforados. As apresentações em pronto atendimento por envenenamento por paraquat diminuíram significativamente, enquanto o envenenamento causado por glifosato, glufosinato ou herbicidas combinados aumentou significativamente, ao longo dos 4 anos.</p>
Kim et al, 2016	Coorte retrospectiva	5, 6	Mortalidade após ingestão glifosato com surfactante	Lactato sérico	O artigo analisou a relação entre os níveis de lactato e mortalidade por envenenamento por surfactante com glifosato . Esta análise retrospectiva envolveu 232 pacientes que foram internados no departamento de emergência após intoxicação por surfactante com glifosato entre janeiro de 2004 e junho de 2014 – Coreia do Sul. O lactato tem sido usado para prever a gravidade da doença e o risco de mortalidade em muitos processos, incluindo intoxicações, sepse,



				<p>cirurgia, queimaduras e trauma. A concentração elevada de lactato sérico é uma manifestação simples de disfunção orgânica. Na prática, a determinação dos níveis circulantes de lactato é tecnicamente viável, comumente usada e clinicamente disponível. O estudo sugere que alguns fatores de risco independentes devem ser avaliados assim que os pacientes chegam à emergência com a ingestão de surfactante de glifosato. A saber, lactato sanguíneo e ECG: estes podem ajudar o médico a identificar pacientes que provavelmente progredirão para um estado crítico durante o tratamento inicial da intoxicação por surfactante com glifosato. Os níveis de lactato, bem como a idade, o intervalo QTc (ECG) e os níveis de potássio, estão associados à mortalidade em 30 dias em pacientes com intoxicação aguda por surfactante com glifosato.</p> <p>No presente estudo, a diferença no nível de potássio entre os grupos alto e baixo-lactato não foi clinicamente significativa; no entanto, a diferença entre os casos fatais e não fatais foi significativa (fatal: $4,8 \pm 1,4$ mmol / L; não fatal $\pm 4,0 \pm 0,5$ mmol / L; $p < 0,001$). Especificamente, pacientes com nível de lactato $> 4,7$ mmol/L apresentaram um risco três vezes maior de mortalidade em até 30 dias do que outros pacientes durante o acompanhamento. O lactato foi significativamente maior em não-sobreviventes ($6,5 \pm 3,1$ mmol / L) do que em sobreviventes ($3,3 \pm 2,2$ mmol / L; $p < 0,001$), e o lactato elevado foi significativamente associado com mortalidade em 30 dias. O intervalo QTc foi significativamente maior em não-sobreviventes [529 ms (498-563 ms)] do que em sobreviventes [461 ms (437- 480 ms); $p < 0,001$].</p> <p>50% dos pacientes que desenvolveram hipercalemia morreram, e encontraram dois pacientes nos quais o produto ingerido continha sal de potássio glifosato. Quando os pacientes ingerem uma grande</p>
--	--	--	--	--



					quantidade de glifosato com surfactante contendo sal de potássio, os médicos devem considerar a possibilidade de hipercalemia.
McGuire et al., 2016	Estudo transversal (EUA)	-	Monitoramento, Morbidade	Monitoramento Urina e leite materno - glifosato	<p>Procurou-se determinar se o glifosato e seu metabólito AMPA poderiam ser detectados no leite e na urina produzidos por mulheres lactantes.</p> <p>Foram coletadas amostras de leite (n = 41) e urina (n = 40) de mulheres lactantes saudáveis que moravam em Moscou, Idaho e Pullman, Washington (EUA).</p> <p>A análise, que foi sensível a 1 mg/L para ambos os elementos, não detectou nem o glifosato nem o AMPA em nenhuma amostra de leite de mulheres lactantes.</p> <p>Já o glifosato foi detectável em quase todas as amostras de urina (n = 37) e quantificável em 29 delas.</p> <p>Conflito de interesse: alguns autores da pesquisa receberam financiamento irrestrito de pesquisa de US\$ 10.000 da Monsanto para outros estudos.</p>
Jović-Stošić et al., 2016	Não disponível				
Han et al., 2016	Transversal	3		Glifosato – dosagem no sangue	<p>Amostras de sangue adquiridas de cinco pacientes intoxicados com glifosato foram analisadas para investigar a correlação entre a concentração de glifosato e os sintomas clínicos. Esses pacientes foram previamente admitidos no pronto-socorro de um hospital universitário na Coreia, após a auto ingestão de glifosato em tentativas de suicídio ou por acidente.</p> <p>A quantidade estimada de glifosato ingerida foi de 300 mL no caso 1, 200 mL no caso 2, 180 mL no caso 3, 400 mL no caso 4 e 50 mL</p>



					<p>no caso 5. A idade variou entre 47 e 82 anos e a coleta de amostras de sangue foi realizada entre 2-5h após a ingestão. Esta quantidade estimada de ingestão de glifosato para cada caso não foi consistente com a concentração de glifosato no sangue. De acordo com os resultados, as concentrações de glifosato mostraram grande variação entre os casos (1,0-171,1 ug/mL), enquanto a diferença na concentração de AMPA foi relativamente pequena na faixa de 0,2- 2,6 ug / mL</p> <p>Todos os cinco casos deste estudo foram categorizados com sintomas leves e moderados. No entanto, esta classificação baseada na concentração de glifosato não pôde explicar completamente os sintomas clínicos relatados pelo prontuário.</p> <p>Por exemplo, o paciente do caso 2 apresentou sintomas de vômito, dor de garganta e acidose metabólica. Houve intubação, mas o paciente morreu pelo avanço de distúrbios respiratórios (respiratory distress syndrome). Além disso, o paciente do caso 4 apresentou sintomas de vômitos e acidose metabólica e, posteriormente, foi diagnosticado com pneumonia. Este paciente foi tratado com antibióticos sob os cuidados da UTI.</p> <p>Nestes dois casos, as concentrações sanguíneas foram de 171,1 e 105,0 mg / mL, respectivamente, que se enquadram nos níveis entre leve e moderado. Como conclusão, a comparação entre a concentração de glifosato e a dosagem administrada não mostrou a correlação, o que sugere uma investigação mais aprofundada sobre os efeitos dos surfactantes no glifosato de diferentes fornecedores.</p>
Kamijo et al., 2016	Pesquisa multicêntrica retrospectiva	1, 2, 6	Morbidade por intoxicação por glifosato	Sinais e sintomas	<p>Pesquisa conduzida no Japão para identificar diferenças nos sintomas e no resultado da intoxicação por ingestão de glifosato (levantamento dos casos aconteceu entre 2006 a 2014). Um dos grupos analisado ingeriu produtos com Glifosato-surfactante contendo sal de potássio (grupo GlyK+) - Entre esses 55</p>



				<p>pacientes, 53 ingeriram Roundup Maxload® (Nissan Chemical Industries Ltd. contendo 48% de GlyK+) e dois ingeriram Touchdown IQ (Syngenta Japão KK, Tóquio, Japão; contendo 43% GlyK+) .</p> <p>O outro grupo, chamado de Grupo-O, era composto de 62 indivíduos, onde 56 pessoas ingeriram produtos que continham 41% de sal de isopropilamina de glifosato; um deles ingeriu um produto contendo sal de isopropilamina de glifosato a 10%; e cinco, ingeriram produtos contendo 41% de sal de glifosato de amônio. Analisou-se também a presença de lesão pulmonar aguda (ALI), lesão renal aguda (AKI) e lesão hepática (LI).</p> <p>Não houve diferenças demográficas significativas entre os dois grupos. Os níveis séricos de potássio foram significativamente maiores ($p < 0.01$) e ECG anormal incluindo duração prolongada do QRS, intervalo QT prolongado, pico da onda T, arritmia (por exemplo, taquicardia ventricular [VT]) e condução elétrica anormal (por exemplo, bloqueio atrioventricular), significativamente mais comum ($p < 0.01$) no grupo K+. O desenvolvimento de ALI ($p = 0.05$) e LI ($p < 0.01$) foi significativamente mais comum no grupo O, e uma tendência não significativa para mais casos de ALI foi observada no grupo O.</p> <p>No grupo K+, a maioria dos pacientes apresentou função renal normal na admissão. Assim, os níveis de potássio sérico significativamente mais elevados observados em pacientes do grupo K+ em relação a pacientes do grupo O podem sugerir que a causa mais provável de hipercalemia foi uma ingestão excessiva de potássio de produtos contendo GlyK+. Produtos típicos de Glifosato-surfactante que contêm isopropilamina de glifosato ou sais de amônio também contêm POEA como surfactante, tóxico para</p>
--	--	--	--	---



					<p>mamíferos. No presente estudo, o desenvolvimento de ALI e LI durante a internação hospitalar foi muito mais comum no grupo O. Houve também uma tendência não significativa de aumento da incidência de AKI no grupo O. Estes resultados indicam que os surfactantes usados em produtos contendo GlyK+ podem representar um menor risco de lesão em órgãos como os pulmões, fígado e rins.</p> <p>A ingestão de produtos contendo GlyK+ e outros surfactantes além do POEA pode resultar em hipercalemia grave, que pode levar a arritmias fatais ou parada cardíaca, e pode exigir terapia de substituição renal imediata, como a hemodiálise. Os médicos também devem estar cientes de que a ingestão de produtos contendo isopropilamina de glifosato ou sais de amônio e POEA pode resultar em lesões graves nos órgãos.</p>
Chan et al., 2016	Relato de Caso	1, Trat.	Morbidade por intoxicação aguda	Sinais e Sintomas, Oxigenação por membrana extracorpórea e hemodiálise	Um homem de 47 anos (Taiwan) ingeriu aproximadamente 100mL de surfactante glifosato 1,5 horas antes. Inicialmente, o paciente estava sonolento com escore de Glasgow de 13 (E3M6V4), vômito e diaforético. Os sinais vitais na chegada do departamento de emergência foram os seguintes: pressão arterial, 143 / 91mm Hg; pulso, 72 batimentos / min; respiração, 20 respirações / min; e temperatura, 36°C. O exame físico mostrava úlceras orais, salivagem excessiva, crepitações difusas na ausculta do tórax e achados pouco notáveis para o coração, abdome, órgãos genitais e reto. O eletrocardiograma revelou um QRS largo com duração de 134 ms e prolongado QTc de 550ms . Apresentou insuficiência respiratória, taquicardia ventricular persistente, choque profundo refratário a agentes inotrópicos e acidose metabólica desenvolvida no paciente em até 2 horas. A gasometria após a intubação revelou acidose metabólica persistente.



					Foi aplicada uma oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO) iniciada 3 horas após a admissão, porque hipotensão profunda persistente foi observada após a administração de agente duplo inotrópico (norepinefrina, 10 µg/kg/min e dopamina 8 µg/kg/min). A hemodiálise venovenosa contínua também foi aplicada em simultâneo com ECMO. A condição do paciente melhorou consideravelmente. Conclusões: Com base nessa pesquisa, este foi o primeiro caso em que a oxigenação por membrana extracorpórea foi usada para tratar a intoxicação grave por glifosato-surfactante. Recomendamos o início precoce da terapia de oxigenação por membrana extracorpórea para mitigar o comprometimento cardiopulmonar em pacientes com intoxicação por surfactante com glifosato.
Mesnager et al., 2015 (<u>Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits.</u>)	Revisão narrativa (França)				Uma revisão narrativa bem conduzida, porém, os estudos e discussões levantados são, majoritariamente, a partir de estudos experimentais com ratos ou linhagens celulares.
De Raadt et al., 2015	Relato de Caso (Holanda, Países Baixos)	1,2	Morbidade	Pneumonia	Trata-se de um caso de uma paciente do sexo feminino, 31 anos, que desenvolveu pneumonia eosinofílica aguda (PEA) após recente início de tabagismo e exposição extensiva desprotegida ao glifosato-surfactante. Alguns dias antes do início dos sintomas a paciente havia entrado em contato, sem proteção, a herbicidas contendo glifosato-surfactante (Roundup, provavelmente 41% glifosato isopropilamina + 15,4 % polioxietileno-neamina (POEA). Apresentou febre (39°C), hipóxia grave e desconforto respiratório, não respondendo aos antibióticos. A radiografia de tórax mostrou



					<p>infiltrados bilaterais mal definidos, predominantemente nas zonas pulmonares média e baixa. A tomografia computadorizada de alta resolução realizada posteriormente mostrou áreas foscas de vários lóbulos secundários periféricos e espessamento de septos interlobulares. Além disso, uma pequena quantidade de derrame pleural bilateral estava presente. A análise de gasometria arterial revelou uma PaO₂ de 6,7 kPa em repouso.</p> <p>Estavam aumentados: taxa de sedimentação eritrocitária de 53 mm/h, proteína C reativa (PCR) 230 mg/l, lactato desidrogenase 549 U/l (<250/L). A contagem total de glóbulos brancos e eosinófilos estavam dentro dos limites normais.</p> <p>A análise de diferenciação de células do líquido do lavado broncoalveolar mostrou um nível aumentado de eosinófilos (45% do total de células). Nenhuma bactéria foi detectada.</p>
Kier 2015	Revisão narrative Não é escopo		Revisão	Biomonitoramento – estudo crônico	Revisão sobre biomonitoramento e genotoxicidade - estudo crônico
You et al., 2015	Relato de Caso - República da Coreia	1, 2, 4	Morbidade	Sinais, sintomas, anamnese, co- infecção	<p>Mulher em tentativa de suicídio, ingeriu 20 mL de glifosato. Doze dias após a tentativa de suicídio, a paciente apresentou febre alta e mialgia geral. Devido a seus sintomas, ela visitou a sala de emergência. Naquela época, a pressão arterial era de 80/60 mmHg, o pulso era de 70/min, a taxa de respiração era de 18/min e a temperatura era de 38,0°C.</p> <p>Estudos laboratoriais revelaram contagem leucocitária de 2010 / ml, nível de hemoglobina de 14,2 g / dl, contagem plaquetária de 80 000 / ml, creatinina sérica de 3,59 mg / dl, nível de aspartato aminotransferase de 2428 UI/L, nível de alanina amino transferase</p>



					<p>de 1213 UI / l, nível de bilirrubina total de 0,30 mg/dL, nível de hs-CRP de 20,77 mg/L, e nível de PCT de 1,08 ng/ml.</p> <p>A análise urinária revelou pyuria (piúria) (contagem de leucócitos > 30/HPF). Além disso, a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax revelou broncopneumonia aguda no lobo inferior esquerdo. A antibioticoterapia inicial incluiu cefepima e azitromicina por 8 dias. No entanto, a febre persistiu, o nível de hs-CRP aumentou abruptamente para 107,49 mg/L, e o nível de PCT aumentou para 3,53 ng/ml durante o tratamento com antibióticos. C. tertium foi isolada das amostras de sangue iniciais de um cateter central. Os antibióticos foram alterados para ertapenem e metronidazol. Após 16 dias de antibioticoterapia adequada, seus sintomas e sinais clínicos desapareceram completamente e ela recebeu alta.</p> <p>Não está claro se o <i>C. tertium</i> foi um contaminante ou um verdadeiro patógeno. No entanto, o paciente tinha um fator de risco definido para bacteremia por <i>C. tertium</i> como uma complicação da ingestão de glifosato. A ingestão de glifosato pode ser um fator predisponente para a patogênese da bacteremia por <i>C. tertium</i>.</p>
Gress et al., 2015	Revisão Narrativa	1, 2, 5	Morbidade	Sinais e sintomas, glifosato no sangue	<p>Informações relevantes: A determinação do plasma é um pré-requisito essencial para a avaliação de risco na intoxicação por GBH. Somente quando ECGs padrão foram realizados, pelo menos um ECG anormal foi detectado na grande maioria dos casos após intoxicação. Prolongamento do QTc (ECG) e arritmias junto com bloqueio atrioventricular de primeiro grau foram observados após intoxicação por GBH.</p> <p>Em estudo reportado de Taiwan (1991):</p>



					<p>A exposição acidental foi assintomática após contato dérmico com spray (6 casos), enquanto o desconforto oral leve ocorreu após a ingestão acidental (13 casos). A ingestão intencional (80 casos) resultou em erosão do trato gastrointestinal (66%), disfagia (31%) e hemorragia gastrointestinal (8%). Outros órgãos foram menos afetados (pulmão 23%, fígado 19%, sistema cardiovascular 18%, rim 14% e sistema nervoso central 12%). Houve sete mortes, todas ocorridas horas após a ingestão; duas ocorreram antes do paciente chegar ao hospital. As mortes após a ingestão de Roundup foram devidas a uma síndrome que envolvia hipotensão, não responsiva a fluidos intravenosos ou drogas vasopressoras e, às vezes, edema pulmonar, na presença de pressão venosa central normal. Este foi o primeiro relato em que os sintomas cardiovasculares foram relatados após a ingestão de Roundup. No entanto, o ECG não foi realizado e as arritmias não foram documentadas.</p> <p>Os autores da revisão comentam sobre as concentrações plasmáticas de Glifosato que, obviamente, pode confirmar a exposição para fins forenses, mas também pode ter um papel na quantificação ou previsão da gravidade do envenenamento. Glifosato é considerado de baixa toxicidade, portanto, a razão para realizar sua determinação plasmática é que é uma medida substituta razoável de exposição a adjuvantes não mensuráveis, que são supostamente mais estáveis e lipofílicos. Concentrações entre 734 e >1.000 ug/ml (ou ppm) foram relatadas em pacientes com envenenamento grave, embora a morte possa ter ocorrido com uma concentração de 734 ug/ml (Roberts, 2010 – artigo busca 1A).</p>
Jyoti et al., 2014	Relato de Caso - Índia	1, 2, 3	Mortalidade	Ação corrosiva do glifosato, exame clínico	Caso: jovem do sexo feminino teve extensa ulceração oral e perfuração esofágica após a ingestão de glifosato e foi a óbito posteriormente, devido a sepse e disfunção de múltiplos órgãos.



				<p>O exame oral revelou extensas ulcerações orais sangrando ao toque com uma formação de membrana branca sobre ambas as amígdalas, palato mole e parede posterior da faringe.</p> <p>O diagnóstico diferencial inicial incluiu difteria, infecção por herpes simplex, infecção pelo vírus Coxsackie e angina de Vincent. Ela foi iniciada com penicilina cristalina empírica, metronidazol e aciclovir. O esfregaço da garganta para a coloração, cultura e sensibilidade de Gram e a coloração de Albert para <i>Corynebacterium diphtheria</i> e anticorpos antinucleares séricos foram negativos. As funções renais apresentaram uréia sanguínea de 111 mg / dL e creatinina sérica de 3,7 mg / dL com eletrólitos séricos normais. O restante de seus parâmetros laboratoriais e da radiografia de tórax foram considerados normais.</p> <p>Uma revisão da história revelou consumo intencional de cerca de 100-150 mL de um composto tóxico que foi encontrado como sendo glifosato. A concentração de glifosato ingerida foi de 43,15% p/p com 95% de pureza e concentração líquida de 41% de SL.</p> <p>No dia 3, a tomografia computadorizada de tórax e pescoço confirmou ar nos espaços pré-vertebrais e espaços parafaríngeos, enfisema subcutâneo e pneumomediastino com extensão mínima nas cavidades pleurais. O exame também mostrou perfuração esofágica selada, confirmando a origem do pneumomediastino. O estado da paciente se deteriorou rapidamente e precisou de ventilação mecânica, inotrópicos e diálise. A intervenção cirúrgica foi adiada dada a gravidade clínica; ela foi a óbito 12 dias após a ingestão do composto.</p> <p>Eles relatam que o glifosato é muito mais tóxico do que o apresentado pelo FDA (2014).</p>
--	--	--	--	---



Kwiatkowska et al., 2014	In vitro Não é escopo				
Campbell 2014	Editorial			Não é escopo	Não se trata de artigo, é uma publicação de carta editorial. Há narrativa sobre os efeitos gerais do glifosato na saúde, citando alguns artigos. Alguns efeitos relatados são crônicos – pode ser útil para o capítulo de efeitos crônicos.
Mesnager et al., 2014	In vitro Não é escopo				
Chaufan et al., 2014	In vitro Não é escopo				
Garlich et al., 2014	Relato de Caso	Trat	Morbidade/ Mortalidade por ingestão de glifosato	Hemodiálise como forma de tratamento de intoxicação aguda	<p>Caso: Homem de 62 anos (Canadá/EUA) foi levado ao hospital após 8,5h depois de beber um frasco de herbicida comercial contendo uma solução a 41% de isopropilamina glifosato, em surfactante POEA e água (marca Ortho TotalKill, Monsanto). Ele foi inicialmente encontrado inconsciente em sua garagem após uma tentativa suspeita de suicídio. Uma garrafa de etanol e um opioide desconhecido também estavam presentes. Sua história médica pregressa foi significativa para doença arterial coronariana, diabetes mellitus tipo II, hipertensão, câncer de pulmão, trombose venosa profunda e depressão.</p> <p>Detalhes do caso: paciente chegou ao hospital, letárgico com depressão respiratória e necessitou de intubação e ventilação mecânica logo depois. Os resultados laboratoriais iniciais foram significativos para pH 7,11; PCO₂, 64 mmHg; PaO₂, 48 mmHg; potássio, 7,8 mEq / L; Cr 3,3 mg / dL (aumento de 0,95 mg / dL 3 meses antes); BUN, 30 mg / dL; bicarbonato, 22 mEq / L; anion gap, 18 mEq / L; lactato, 7,5 mmol / L; amilase, 364 U / L; hematócrito, 46,9%; e uma glicose de 419 mg / dL. A creatina quinase foi de 113</p>



				<p>U / L, e as troponinas em série, salicilato de soro, acetaminofeno, etanol, metanol e concentrações de etilenoglicol foram negativas. Um exame toxicológico de urina foi positivo para os benzodiazepínicos. Um ECG mostrou um ritmo juncional a uma taxa de 42 batimentos/min com uma duração de QRS de 172 ms.</p> <p>A hipercalemia e a acidose do paciente persistiram apesar da ventilação mecânica, ressuscitação endovenosa e administração de bicarbonato de sódio, insulina e instilação nasogástrica de poliestireno sulfonato de sódio (uma concentração repetida de potássio foi de 6,7 mEq/L e pH 7,25). Ele foi submetido a hemodiálise emergente 16 horas após a ingestão como tratamento para hipercalemia refratária e acidose. A hemodiálise foi realizada com uma membrana Opti ux F160NR (Fresenius) a uma vazão de sangue de 200 mL/min por 2,5 h. Repetido os estudos laboratoriais após hemodiálise e foram significativos para potássio, 4,4 mEq / L; creatinina, 2,1 mg / dL; BUN, 23 mg / dL; bicarbonato 26 mEq / L; pH 7,50, PCO2 35 mmHg; PO2, 73 mmHg; e lactato, 1,6 mmol / L. O paciente foi extubado e subsequentemente permaneceu alerta com sinais vitais estáveis. Sua função renal continuou a melhorar e ele foi transferido da UTI no dia 3. Uma semana após a apresentação, as concentrações séricas de uréia e creatinina foram de 17 e 0,8 mg / dL, respectivamente. A repetição do ECG mostrou ritmo sinusal normal com duração de QRS de 98 ms.</p> <p>O artigo relata que a hemodiálise pode ser uma modalidade de tratamento útil em pacientes com intoxicação por glifosato-surfactante grave, complicada por acidose metabólica, anormalidades eletrolíticas, lesão renal aguda ou comprometimento respiratório. O glifosato foi removido com sucesso por hemodiálise, com uma taxa de depuração de 97,5 mL/min. O uso precoce de hemodiálise em um paciente grave</p>
--	--	--	--	--



					envenenado por GlySH foi associado a um bom resultado clínico. A hemodiálise pode ser considerada quando acidose grave, lesão renal aguda ou outros marcadores de mau prognóstico complicam a ingestão de produtos contendo glifosato.
Kim et al., 2014 (<u>Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients.</u>)	Coorte retrospectiva (Coréia do Sul)	4, 7	Gravidade da intoxicação	ECG	<p>Um total de 153 pacientes com ingestão aguda de glifosato-surfactante foi estudada. Utilizou-se o sistema de prontuário eletrônico hospitalar para obter os prontuários dos pacientes candidatos ao estudo. O herbicida envolvido foi determinado pela história, rótulo do recipiente ou informações do produto fornecidas pelo paciente ou pela família do paciente.</p> <p>Os achados anormais de ECG mais comuns foram o intervalo QTc prolongado, seguido de atraso na condução intraventricular e bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Os não-sobreviventes tiveram um intervalo QTc significativamente mais prolongado quando comparados com os sobreviventes (sobreviventes: $453,4 \pm 33,6$ vs não sobreviventes: $542 \pm 32,0$, $P < 0,001$).</p>
Gil et al., 2013	Estudo Caso controle (República da Coreia)		Tratamento?	Tratamento	<p>O estudo objetivou analisar potenciais efeitos terapêuticos da emulsão lipídica intravenosa (ILE) nos pacientes com intoxicação aguda por glifosato por auto-ingestão (entre 2010 e 2012)</p> <p>Este estudo envolveu 64 pacientes intoxicados com glifosato com organização em dois grupos: tratados com ILE (grupo ILE, 22 pacientes) e pacientes controle tratados apenas com tratamento de suporte (conservador- 22 pacientes). Os pacientes de controle foram selecionados por correspondência para a quantidade ingerida e tempo desde a ingestão.</p> <p>Lavagem gástrica foi realizada no caso de todos os indivíduos que se apresentaram na sala de emergência dentro de 2 horas após a ingestão. Não houve diferença na modalidade de tratamento (exceto para o ILE) entre o grupo ILE e o grupo controle.</p>



					<p>No grupo ILE, o produto da emulsão lipídica a 20% foi injetado intravenosamente, a uma velocidade de 20 mL/h para os pacientes que ingeriram menos de 100 mL de glifosato. Nos casos onde ocorreu a ingestão de mais de 100mL, ocorreu a administração de 500mL da emulsão por 2 a 3h, seguida da manutenção da dose em 1L, por 24h.</p> <p>Como resultado, 13 pacientes receberam altas doses de ILE porque a quantidade de ingestão foi superior a 100 ml. A incidência de insuficiência respiratória aguda no grupo ILE foi menos da metade do grupo controle (13,6% vs. 31,8%, respectivamente).</p> <p>Nenhum dos grupos ILE sofreu com a complicação da hipotensão, enquanto aproximadamente 41% do grupo controle desenvolveu a complicação. Não foi observada arritmia no grupo ILE. Nenhum no grupo ILE morreu ou sofreu lesão renal aguda.</p> <p>Em conclusão, a administração de ILE foi associada com menor incidência de hipotensão e arritmia em pacientes com intoxicação aguda por glifosato. A administração de ILE parece ser um tratamento eficaz em pacientes que ingeriram glifosato.</p>
Dawson e Wilks 2013	Comentário ao editor, publicado na revista				Não é escopo, discute sobre métodos de pesquisa clínica e suas limitações.
Henneberger et al., 2014	Transversal (EUA)	1, 2	Morbidade – longo prazo, monitoramento	Asma e exposição ao glifosato	<p>Os participantes foram aplicadores de agrotóxicos e possuíam asma ativa (sibilos e problemas respiratórios nos últimos 12 meses) e preencheram questionários de inscrição para o Estudo de Saúde Agrícola (nos EUA).</p> <p>Os participantes foram questionados a respeito do uso de 36 agrotóxicos específicos nos últimos 12 meses e realizavam várias</p>



					<p>atividades agrícolas. Foi feito o Odds ratios estimado e ajustado por regressão logística. Os fatores de confusão também foram considerados para ajuste.</p> <p>Um total de 202 (22%) dos 926 aplicadores de pesticidas com asma ativa preencheram os critérios de exacerbação nos últimos 12 meses. A exacerbação foi positivamente associada à residência na Carolina do Norte e não a Iowa, ao tabagismo e ao início da asma na vida adulta. Aqueles com exacerbação foram um pouco mais velhos ($p = 0,15$) e menos propensos a estar no quartil mais alto do número de pesticidas utilizados no último ano.</p> <p>A exacerbação da asma foi inversamente associada ao uso corrente dos herbicidas glifosato (OR = 0,5; IC95% 0,3; 0,8) e paraquat (OR = 0,3; IC95% 0,1; 0,9).</p>
Mariager et al., 2013	Relato de Caso	6, 7	Morbidade associada à exposição ao glifosato e surfactante	Queimaduras e dano ósseo	<p>Este é um caso de queimaduras químicas graves após exposição acidental prolongada a um herbicida glifosato- surfactante. Homem, de 48 anos, tinha corrosões na pele, na mão e no braço esquerdo, no lado esquerdo do peito e na perna esquerda. Dois dias antes, ele usara um concentrado de glifosato-surfactante dado a ele por um vizinho em uma garrafa plástica de meio litro. Ele diluiu o herbicida com água, sacudiu a garrafa e acidentalmente borrifou o líquido em si mesmo. No dia seguinte, as áreas afetadas começaram a inchar, especialmente seu braço, e no segundo dia, vesículas, bolhas e feridas exsudativas apareceram em seu braço e mão, e também em seu peito e perna. Devido ao toque das mãos, teve também um edema periorbital e vermelhidão no lado esquerdo da cabeça. Sugere-se que o surfactante aumenta a penetração em casos de exposição prolongada e pode resultar no dano cutâneo, de músculos e revestimento nos axônios nervosos. A atrofia dos</p>



					<p>músculos da mão pode ser o resultado do efeito nervoso, mas também pode ser um efeito cáustico direto. Sugere-se que a elevação inicial dos níveis de mioglobina e creatina quinase ilustram dano muscular primário. As feridas aparentemente foram curadas sem complicações, mas o paciente experimentou total falta de sensibilidade em sua mão esquerda, que somente retornou após 9 meses de acompanhamento médico.</p>
Zouaoui et al., 2013	Case report - Estudo caso clínico com análise laboratorial	1, 3	Mortalidade	Sinais e sintomas e análise laboratorial	<p>Entre os 10 pacientes analisados (França), um era assintomático, cinco tinham intoxicação leve a moderada e dois tinham intoxicação grave. Houve 6 óbitos, dos quais 3 eram casos forenses (post mortem). Os sintomas mais comuns foram ulceração orofaríngea (5/10), náuseas e vômitos (3/10). Os principais parâmetros biológicos alterados foram alto lactato (3/10) e acidose (7/10). Observou-se também dificuldade respiratória (3/10), arritmia cardíaca (4/10), dor de garganta (5/10), hipercalemia, comprometimento da função renal (2/10), toxicidade hepática (1/10) e alteração da consciência (3/10). Nas fatalidades, os sintomas comuns foram choque cardiovascular, parada cardiorrespiratória, distúrbio hemodinâmico, coagulação intravascular disseminada e falência múltipla de órgãos. Encontrou-se forte correlação sintomatologia-concentração de glifosato no sangue. Na sintomatologia benigna ou moderada, as concentrações sanguíneas de glifosato observadas e descritas na literatura não excedem 150 mg/L. Na sintomatologia grave: as concentrações sanguíneas de glifosato observadas e descritas na literatura são geralmente superiores a 1000 mg/L. Nas 3 fatalidades (tratadas nos casos de serviço/não forense), notou-se concentrações de glifosato no sangue superiores a 5.000mg/L. A morte foi, na maioria das vezes, associada à maior dose administrada (500 mL em um paciente) e altas concentrações de glifosato no sangue. Os autores</p>



					também concluem que o glifosato é muito pouco metabolizado no AMPA. Para prever os resultados clínicos e orientar o apoio ao tratamento em pacientes que ingeriram o glifosato, as concentrações sanguíneas desse composto e a dose administrada seriam úteis.
Kimmel et al., 2013	Não é escopo				Estudo em coelhos e em ratos – não é escopo
Deo e Shetty 2012	Relato de Caso (Nepal)	1, 2, 4	Morbidade	Úlcera bucal após contato com glifosato	Homem de 25 anos relatou dificuldade para engolir e queimação na boca, por 2 dias. Relatou que teve exposição ao herbicida glifosato após abrir a garrafa de Roundup, 3 dias antes, com seus dentes. O herbicida espirrou na sua boca, acidentalmente. Havia muitas ulcerações na boca e língua, mas nenhuma na face. A endoscopia era normal e foi detectada leucocitose neutrofílica no exame laboratorial, indicando infecção secundária no local ulcerado. Ao se lavar a região com salina, as úlceras pioraram. Foi realizada aplicação de pomada de benzocaína no local e sessões de fisioterapia.
Carroll et al., 2012	Coorte prospectiva (Sri Lanka)	1, 2	Morbidade – gravidade intoxicação ao longo do tempo	Cronotoxicidade por ingestão glifosato	Os pesquisadores examinaram pacientes com intoxicação aguda para buscar evidências de variação diurna na probabilidade de sobrevivência entre 2002 a 2009. Foram investigados 14.840 pacientes internados após a auto-intoxicação por semente de oleandro amarelo (<i>Cascabela thevetia</i>) ou pesticida [organofosforado (OP), carbamato, paraquat, glifosato] por variação na sobrevivência de acordo com o tempo de ingestão. Foi encontrado pouca evidência de uma relação entre o tempo de ingestão e a letalidade após a auto-intoxicação por carbamida,



					paraquat ou glifosato (P =0,221, P=0,076 e P=0,437, respectivamente após ajuste para idade, sexo, tempo de internação, ano de internação e horário de apresentação).
Sribanditmongkol et al., 2012	Relato de Caso (Tailândia)	1	Mortalidade	Exame post mortem – órgãos após intoxicação fatal por glifosato.	<p>Uma mulher de 37 anos foi encontrada morta em seu quarto. Investigadores da polícia encontraram uma garrafa de Roundup, rotulada como GlySH, perto do cadáver e relataram que o falecido tinha bebido aproximadamente 500 mL dele.</p> <p>A mucosa gástrica revelou hemorragia e o intestino delgado apresentava dilatação acentuada e paredes finas. Usou-se cromatografia líquida de alta eficiência para determinação dos níveis séricos e de conteúdo gástrico do glifosato. Os níveis séricos e gástricos de glifosato foram de 3,05 e 59,72 mg/mL, respectivamente. Os efeitos tóxicos da polioxietileno amina e Roundup foram causados pela sua capacidade de erodir tecidos, incluindo membranas mucosas e revestimentos das vias respiratórias e gastrointestinais.</p> <p>O exame microscópico das secções de tecido do cérebro revelou congestão e edema. Secções do coração apresentavam hipertrofia leve de fibras miocárdicas e congestão vascular. Um leve grau de congestão pulmonar e edema foi observado em ambos os pulmões.</p>
Hour et al., 2012	Relato de Caso (EUA)	1, 2, 4	Morbidade	Sinais e sintomas de intoxicação por glifosato, exames laboratoriais	Um hispânico de 66 anos com história de diabetes não insulino-dependente, hipertensão e abuso de álcool foi levado ao pronto-socorro inconsciente após ter ingerido aproximadamente 500 mL de rum e 350 mL de Roundup. Ele estava em uma discussão com sua esposa e acidentalmente misturou seu álcool com o Roundup. Aproximadamente duas horas depois, ele teve status mental



					alterado, um episódio de emese não-hemorrágica, e foi mais difícil de despertar. Ao chegar ao Serviço de Emergência, ele estava hipotenso (pressão arterial 87/45 mm Hg), diaforético e hipoxêmico. Ele teve uma pontuação de 5 na Escala de Coma de Glasgow. Seus achados laboratoriais foram notáveis por hipóxia e acidose láctica profunda, com um alto anion gap e pequeno gap osmolar. Ele foi intubado, ventilado e administrado em bolus com 2 L de solução salina normal e um L de bicarbonato de sódio. No entanto, ele se deteriorou rapidamente em choque, com pressão arterial de 66/43 mm Hg juntamente com lesão renal aguda, hipercalemia, leucocitose e agudização da acidose láctica, exigindo alta dose de Levophed e vasopressina, para suporte de pressão. Devido ao seu comprometimento hemodinâmico, iniciou-se a hemodiafiltração venovenosa contínua. Dentro de 24 horas, sua condição melhorou.
You et al., 2012 (<u>Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse.</u>)	Relato de Caso	Trat			
Kamijo et al., 2012	Relato de caso (Japão)	1, 2, 4, 5	Intoxicação de caráter suicida	Acidose, hipercalemia, ECG alterado e funções respiratórias alteradas – seguiu-se com	No caso relatado, uma mulher de 69 anos ingeriu cerca de 500 mL de Roundup Maxload (1L®, Nissan Chemical Industries Ltda., Tóquio, Japão). Quando encontrada, estava consciente, mas vomitou várias vezes e pediu uma ambulância. Ao chegar ao hospital, perdeu a consciência e não tinha pulso. O ECG revelou taquicardia ventricular (TV); a paciente recebeu ressuscitação cardiopulmonar com intubação endotraqueal.



				<p>suporte cardiopulm., carvão ativado e diálise</p>	<p>Exames laboratoriais revelaram hipercalcemia extrema (10,7 mEq/L) com função renal normal (BUN: 17,9 mg/dL, Cr: 0,51 mg/dL) e acidose metabólica (pH: 7,005, PaCO₂: 41,6 mm Hg, BE: 20,7 mmol/L, HCO₃⁻: 10,1 mmol/L).</p> <p>O suporte cardiopulmonar percutâneo (PCPS) e hemodiálise contínua foram iniciados, e 50 g de carvão ativado foram administrados por sonda nasogástrica. A radiografia de tórax mostrou um infiltrado pulmonar difuso. O paciente foi então diagnosticado com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); ventilação mecânica com pressão positiva expiratória final alta e foi induzido baixo volume corrente.</p> <p>Após PCPS e a hemodiálise, a concentração sérica de potássio diminuiu imediatamente para níveis normais e o ECG mostrou um ritmo sinusal normal; PCPS e a hemodiálise foram encerrados 7h e 20h após a admissão, respectivamente. A endoscopia revelou edema faríngeo, erosões esofágicas e gástricas. Tanto o SDRA como o edema melhoraram gradualmente; a ventilação mecânica e intubação foram retiradas no dia 20. Os níveis séricos de glifosato na admissão e após 18 horas foram de 1.625,74 e 100,44 µg/mL, respectivamente.</p>
Williams et al., 2012	Não disponível				
Seok et al., 2011	Transversal	1, 2, 6	Morbidade e Mortalidade	Sintomas e gravidade do caso por ingestão de	<p>O objetivo do estudo foi determinar a toxicidade do surfactante do glifosato em pacientes com intoxicação aguda por glifosato. Foram levantados 107 pacientes (69 homens e 38 mulheres, com idade entre 52,3 e 15,5 anos) com intoxicação aguda por glifosato (Coréia). A partir de seus prontuários, identificou-se a formulação</p>



				<p>glifosato surfactante</p>	<p>de produtos de glifosato ingeridos e parâmetros clínicos derivados. Na admissão, os pacientes receberam procedimentos padronizados de emergência médica. Lavagem gástrica foi realizada no caso de todos os indivíduos que se apresentaram na sala de emergência dentro de 2 horas após a ingestão. A hemodiálise foi iniciada precocemente se os pacientes chegassem ao hospital dentro de oito horas após a ingestão. Do total, 2 pacientes (68 e 73 anos) morreram e apresentaram estado mental sonolento, hipotensão e insuficiência respiratória aguda com acidose metabólica grave.</p> <p>A quantidade de surfactante ingerido (18,5±17,1 mL) foi estimada a partir da proporção (% volume) do excedente e volume total do herbicida ingerido.</p> <p>(Tabela 1 do artigo – muito relevante* anexo abaixo)</p> <p>A incidência geral de complicações clínicas foi (em ordem de classificação): hipotensão, 41 casos (38,3%); deterioração mental, 33 (30,8%); insuficiência respiratória, 25 (23,4%); dano agudo renal, 15 (14,0%); e arritmia, 9 (8,4%). Pacientes do grupo com escore de gravidade 2 ingeriram maior volume de surfactante do que aqueles com escore de gravidade 1 (O escore de gravidade do envenenamento (SSP) foi avaliado no momento da admissão: 0, sem sintomas ou sinais; 1 sintomas ou sinais leves, transitórios e de resolução espontânea; 2 sintomas ou sinais pronunciados ou prolongados; 3, sintomas ou sinais graves ou com risco de vida; 4 morte).</p> <p>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).</p> <p>O volume de surfactante foi mais relevante para complicações</p>
--	--	--	--	----------------------------------	---



					<p>clínicas do que para o volume de ingrediente de glifosato: hipotensão, RR, 1,047 (IC, 1,017-1,077; p=0,002) vs. RR, 1,017 (p=0,003); insuficiência respiratória, RR, 1,033 (IC, 1,006-1,060; p=0,016) vs. RR, 1,010 (p=0,040); lesão aguda renal, RR, 1,042 (CI, 1,012–1,074; p=0,006) vs. RR, 1,013 (p=0,029); e deterioração mental, RR, 1,032 (CI, 1,006–1,059; p=0,015) vs. RR, 1,012 (p=0,024). Não houve diferença de sintomas entre os grupos de diferentes fórmulas dos surfactantes e sim, pelo volume ingerido.</p> <p>Os resultados indicam que pacientes que ingerem grandes volumes de surfactante correm maior risco de hipotensão, deterioração mental, insuficiência respiratória e arritmias, particularmente quando se ingere volumes de surfactante ≥ 8 mL. Diante disso, acredita-se que os toxicologistas clínicos devem estar cientes do volume de surfactantes para o tratamento de intoxicação aguda por glifosato.</p>
Pedroso et al., 2010	Coorte histórica	Trat	Mortalidade	Uso da Diálise e consulta ao nefrologista	<p>Como objetivo, o trabalho tentou determinar a incidência de emprego de métodos dialíticos no manejo de intoxicações graves, a sua necessidade e eficácia. Entre 1998 e 2000, foi realizada a revisão das fichas de atendimento dos casos de intoxicação aguda registrados no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) e a escolha das categorias dos agentes tóxicos (medicamentos e agrotóxicos/uso agrícola) foi feita considerando os dados do Sistema Nacional de Informações (SINITOX).</p> <p>Os critérios objetivos empregados para enquadramento na categoria de gravidade consistiam em extremos etários (crianças ou idosos), tipo de agente químico envolvido, sinais ou sintomas no</p>



				<p>decorrer da evolução (como coma, convulsões, necessidade de internação em UTI, emprego de assistência ventilatória) ou desfecho do acidente. Isso resultou em 245 atendimentos. Os agrotóxicos foram responsáveis por 36,3% dos casos e compreenderam os organofosforados, compostos bupiridílicos (paraquat e diquat) e glifosato.</p> <p>Quanto ao emprego de lavagem gástrica ou uso de antídotos no manejo da intoxicação, não foi evidenciada relação entre seu uso e ocorrência (redução) de óbito ($p=0,254$ e $0,128$, respectivamente). Já para o carvão ativado, seu emprego está associado à redução de óbito, para um p obtido igual a $0,01$. No tocante à alcalinização urinária, houve relação entre seu emprego e redução de óbito ($p = 0,001$). O fato de necessitar ou não de suporte ventilatório não pareceu modificar o desfecho em questão ($p = 0,695$).</p> <p>No grupo que dialisou, em 91%, a circunstância foi tentativa de suicídio (principalmente fenobarbital e paraquat). Dois casos requereram hemoperfusão (cloranfenicol e paraquat). Entre os 11 pacientes submetidos a Hemodiálise ou hemoperfusão houve 4 óbitos (36,3%), percentual maior de óbitos que entre pacientes não dialisados (25,6%, $n = 234$), mas tal diferença não foi significativa como fator de risco relativo ($RR = 0,89$, $IC\ 95\% = 0,54-1,35$).</p> <p>185 acidentes estudados apresentaram possibilidade teórica de indicação de diálise ou hemoperfusão. Haveria indicação de ambos os procedimentos (hemodiálise e/ou hemoperfusão) em 102 casos; exclusivamente de hemodiálise em 20 casos; somente de</p>
--	--	--	--	---



					<p>hemoperfusão em 63 casos. A incidência de óbitos entre todos os casos em que haveria alguma indicação de procedimento dialítico (n = 185) foi de 24,8% (46 óbitos, p < 0,05; IC 95% = 18,6%-31%). Dentre os casos sem indicação teórica de procedimento dialítico (n = 60), a incidência de óbitos foi de 30% (18 óbitos, p < 0,05; IC 95% = 18,5%-41,5%).</p> <p>Quanto aos casos em que houve registro em prontuário de efetiva recomendação de prescrição dialítica pelo toxicologista (n = 30), a incidência de óbitos foi de 9 casos (30%, p < 0,05; IC 95% = 13,6%-46,4%).</p> <p>A incidência de realização de procedimentos dialíticos em nosso meio é similar à incidência mundial. Ainda que houvesse indicação para determinada intoxicação, o método foi subutilizado ou teve sua instituição protelada, o que pode ter sido responsável por desfechos desfavoráveis.</p>
Yoshioka et al., 2011	Artigo de teste metodológico				Não é escopo – artigo trata de metodologia para detecção de glifosato sérico
Sato et al., 2011	Relato de Caso	1, 2	Morbidade	Meningite após intoxicação por glifosato	Uma mulher de 58 anos ingeriu aproximadamente 150 mL de Glifosato -surfactante contendo 41% de glifosato e 15% de polioxietileneamina. Dois dias depois, ela foi internada no Centro de Emergência em estado semicomatoso. Outros sinais e sintomas físicos anormais incluíam crepitações pulmonares bilaterais, anúria e petéquias em todo o corpo. Exames laboratoriais revelaram distúrbio de oxigenação (PaO2 94,2 mmHg inspirando 10L/min de O2 com máscara facial de oxigênio), acidose metabólica e



					<p>respiratória (pH 7,057, PaCO₂ 57,0 mmHg, BE -15,1 mmol/L, HCO₃⁻ 15,7 mmol/L), leucocitose (WBC 14400/uL), disfunção renal (BUN 88 mg/dL, Cr 8,64 mg/dL) e elevação da Proteína C reativa (10,4 mg/dL). Radiografia de tórax e TC mostraram infiltração difusa em ambos os pulmões. TC do cérebro e ressonância magnética não revelaram achados anormais.</p> <p>Também se suspeitava de meningite, pois demonstrava o sinal de Kernig e rigidez de nuca significativa com rigidez das extremidades, bem como perturbação da consciência e febre (38,48°C).</p> <p>Investigações do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelaram a presença de glifosato (122,5 mg / mL), elevação significativa de IL-6 (394 mg / mL) e pleocitose (32 células / mL) com dominância de monócitos. Todos os testes bacteriológicos e virológicos foram encontrados posteriormente como negativos.</p> <p>O presente caso sugere que a meningite asséptica pode ser responsável pelos sinais e sintomas do SNC observados nos casos de intoxicação por Glifosato-surfactante e, portanto, deve ser considerado na avaliação de pacientes com intoxicação por Glifosato-surfactante.</p>
Palli et al., 2011	Relato de Caso	1, 2	Morbidade após intoxicação por glifosato	Lesão gastrointestinal grave	<p>Um homem de 75 anos de idade foi admitido no serviço de emergência (Grécia) após ingestão intencional de mais de 150 mL de glifosato-surfactante em uma tentativa de suicídio.</p> <p>O estado hemodinâmico do paciente piorou ainda mais nos dias subsequentes, sendo necessário suporte hemodinâmico significativo com vasopressores e inotrópicos. A função respiratória também foi severamente prejudicada (PO₂ / FIO₂ <100) e foi tratada como Síndrome da Angústia Respiratória (<i>Acute Respiratory Distress</i>). Sua condição melhorou gradualmente ao longo dos próximos 4 dias. No entanto, no nono dia da unidade de terapia intensiva, o paciente apresentava febre (39°C), distensão abdominal</p>



					<p>e diarreias. O paciente foi submetido à exploração cirúrgica de urgência, que revelou peritonite devido ao extenso relaxamento longitudinal do cólon descendente. O exame histológico revelou erosões abundantes, formação de abscesso, necrose do tecido gorduroso perientérico e reação fibroblástica sem evidência de isquemia da mucosa. O paciente foi submetido a ressecção colônica e desvio de colostomia e recebeu alta da unidade de terapia intensiva no 21º dia.</p> <p>Esse caso pontua os efeitos gastrointestinais graves resultantes da intoxicação por glifosato</p>
Moon et al., 2010	Coorte retrospectiva (República Coreia)	1, 2, 4, 7	Morbimortalidade	Manifestações clínicas e testes laboratoriais	<p>Utilizaram o sistema de prontuário eletrônico hospitalar para obter o prontuário de pacientes, entre 1998 e 2009 com diagnóstico de intoxicação por glifosato, com idade acima de 18 anos. Foram selecionados 76 pacientes, 69,7% amostra foi do sexo masculino e idade média de 55.1 ± 16.3 anos.</p> <p>Manifestação clínica: Estado mental alterado - 25 (32.9%) Dor de garganta - 25 (32.9%) Náusea / vômito - 16 (21.1%) Dor abdominal - 15 (19.7%) Diarreia - 3 (3.9%) Dor no peito - 2 (2.6%)</p> <p>Anormalidades radiológicas: 17 (22.4%) – houve infiltração no pulmão em 7 pacientes e edema pulmonar em 10 pacientes, visto em radiografia de tórax inicial.</p> <p>Anormalidades do ECG na entrada hospital: Prolongamento do QTc - 30/58 (51.7%) Taquicardia sinusal - 8/58 (13.8%)</p>



					<p>Bloqueio AV de primeiro grau - 6/58 (10.3%) Anormalidade ST-T - 6/58 (10.3%) Bradicardia sinusal - 3/58 (5.2%) Taquicardia de QRS larga - 1/58 (1.7%) Lesão renal aguda foi detectada entre 1 e 21 h após a ingestão em nove pacientes com lesão renal aguda</p> <p>Tratamento: Lavagem gástrica dentro de 2 h - 34 (48.6%) Quantidade de lavagem gástrica (L) - 10 (1–17) Administração de carvão vegetal - 15 (19.7%) Hemodiálise - 3 (3.9%)</p> <p>Resultado: Duração da hospitalização (h) - 152.8 ± 214.7 Morte - 2 (2.6%)</p> <p>Complicações dos pacientes intoxicados com glifosato: Acidose metabólica - 28 (36.8%) Insuficiência respiratória - 21 (27.6%) Hipotensão - 14 (18.4%) Pancreatite aguda - 9 (11.8%) Lesão renal aguda - 9 (11.8%) Parada cardíaca - 4 (5.3%) Hipercalemia - 4 (5.3%)</p>
Slager et al., 2010	Coorte prospectiva/ análise transversal	1,2	Morbidade	Rinite em intoxicações por glifosato	Trata-se de um estudo prospectivo de aplicadores licenciados de agrotóxicos e cônjuges de Iowa e Carolina do Norte. A coorte de 57.310 aplicadores licenciados de agrotóxicos (52.394 aplicadores privados e 4.916 comerciais) foi recrutada entre 1993 e 1997. Os aplicadores de agrotóxicos foram solicitados a preencher dois



					<p>questionários auto-administrados. Indivíduos que tiveram um resfriado no ano passado ou asmáticos foram excluídos. Um total de 14.629 agricultores (67%) relataram rinite no questionário.</p> <p>Dos entrevistados que relataram rinite recorrente, a maioria relatou 3-6 episódios no último ano (35%) e 15% relataram 13 ou mais episódios no último ano.</p> <p>Os herbicidas glifosato e óleo de petróleo e os inseticidas diazinon, malathion, carbofuran e permetrina nos animais foram significativamente associados à rinite nos modelos politômicos (global $p < 0,05$). No modelo dicotômico, o glifosato (OR = 1,09; IC95% = 1,05-1,13) e óleo de petróleo (OR = 1,12; IC95% = 1,05-1,19) foram significativamente associados à rinite. Quando os participantes com resfriados no ano anterior foram excluídos dos modelos (n=17.260, 79% dos agricultores), o glifosato e o malation permaneceram significativamente associados à rinite.</p>
Malhotra et al., 2010	Relato de Caso	1, 2	Morbidade por intoxicação com glifosato e surfactante	Sintoma - encefalopatia	<p>Um homem de 71 anos foi encontrado inconsciente em casa com uma garrafa vazia de herbicida glifosato. Ele estava em choque cardiogênico com acidose metabólica severa com pH 7,13, HCO_3^- de 13,2 mmol/L (normal seria 22–30 mmol/L), excesso de base - 15,0 (faixa normal: -2 a 2 mmol/L) e lactato sanguíneo 7,1 mmol/L (faixa normal: 0,5 a 1,6 mmol/L).</p> <p>Ele necessitou de suporte ventilatório e inotrópico e hemodiafiltração venovenosa contínua. Ele foi inicialmente tratado para envenenamento por organofosforados com atropina e pralidoxima por via venosa. Investigações subsequentes revelaram um alto ânion gap de 25 mmol/L (faixa normal: 8-14 mmol/L), alta osmolaridade de 327 mmol/kg (faixa normal: 280-300 mmol/kg) e um gap osmolar de 40 mmol/L (normal: <10 mmol/L). Ele tinha um nível normal de acetilcolina esterase de 15,9 U/mL (faixa normal: 8</p>



					<p>a 20 U/mL). Foi interrompida a adm de atropina (dose total: 239 mg) e pralidoxima (dose total: 4 g), após 48 horas, mas as medidas de suporte continuaram. A acidose metabólica e o ânion gap elevado normalizaram-se após 48h.</p> <p>Nas próximas 72h, sua pressão arterial melhorou, mas sua pontuação na Escala de Coma de Glasgow (GCS) permaneceu baixa (E1, V1, M4). Investigações neurológicas foram realizadas para excluir patologia estrutural. A tomografia cerebral do TC foi normal. Uma leitura de eletroencefalograma (EEG) no dia 8 demonstrou atividade de onda lenta generalizada com complexos de onda lenta e lenta trifásicos consistentes com uma encefalopatia, embora o risco de convulsões não pudesse ser excluído. Subsequentemente, sua pontuação na GCS começou a melhorar e ele teve alta após 16 dias.</p> <p>Em conclusão, relatou-se um paciente com encefalopatia única, prolongada e reversível, possivelmente por complicação pelo envenenamento por Glifosato-surfactante, levantando suspeita de toxicidade cerebral direta.</p>
Adams et al., 2010	Não é escopo			Avaliação de concordância clínica – não é escopo Não há relato dos sinais e sintomas que levaram à decisão de gravidade	Inglaterra Analisaram-se questionários de incidentes de exposição acidental ocorridos entre 2006 a 2009. Esses retornos incluíram uma classificação de gravidade pelo respondente, com base nos dados inseridos no questionário. Especialistas em informações sobre venenos classificaram os mesmos casos com base nos dados do questionário usando o Índice de Gravidade de Envenenamento (IGE). Os escores de gravidade para exposições acidentais a agrotóxicos foram avaliados separadamente para adultos (> 12 anos) e crianças. Após triagem, 1284 questionários estavam



					<p>disponíveis para análise, com 745 exposições envolvendo crianças e 539 envolvendo adultos.</p> <p>Crianças expostas ao glifosato (n = 27) apresentaram uma classificação de gravidade estatisticamente mais alta calculada pelos especialistas, do que os inquiridores tinham relatado (1,68; IC95% 1,38–1,96; 1,26; IC95% 1,08-1,44, respectivamente) ($p < 0,025$). Para adultos (n = 68) expostos ao glifosato, o escore de gravidade avaliado pelos especialistas foi semelhante ao avaliado pelos inquiridores e não significativamente diferente (1,94, IC 95% 1,76–2,12; 1,74, IC 95% 1,59–1,88, respectivamente) ($p = 0,14$).</p>
Han et al., 2010	Relato de Caso (República da Coréia)	1, 2, Trat.	Morbidade	Sinais e sintomas clínicos, estabilização e início do tratamento	<p>Trata-se de um caso de intoxicação por Glifosato-surfactante com choque refratário aos vasopressores, mas responsivo à emulsão gordurosa intravenosa. Homem de 52 anos foi encontrado inconsciente juntamente com um frasco vazio de 300 mL de herbicida GlySH, que continha 41% de glifosato como um sal de isopropilamina, 15% de surfactante de polioxietilamina (POEA) e água.</p> <p>Ele estava sonolento na apresentação, com uma escala de coma de Glasgow de 11 (E3, V4, M4). Sua frequência cardíaca era de 44 batimentos/min, sua pressão arterial não podia ser medida com um manguito de braço, mas ele tinha um pulso femoral palpável e sua frequência respiratória era de 15 respirações /min. Ele foi intubado e um ventilador mecânico foi usado. Um cateter venoso central foi inserido e o suporte vasopressor foi iniciado com a infusão de dopamina.</p> <p>A atropina foi administrada para tratar a bradicardia. Lavagem gástrica foi realizada e 50 g de carvão ativado foi administrado por sonda gástrica. Uma radiografia de tórax foi normal e um</p>



					<p>eletrocardiograma revelou ritmo atrial com complexos prematuros juncionais.</p> <p>Os resultados da análise de gasometria arterial foram os seguintes: pH 7,298; PaCO₂, 26,9 mmHg; PaO₂, 240,2 mmHg; e HCO₃, 13,3 mEq / L. As concentrações de eletrólitos séricos foram as seguintes: Na, 134,4 mEq/L; K 3,79 mEq/L; e Cl, 94,6 mEq/L. A concentração sérica de etanol foi de 152,8 mg / dL. Demais parâmetros no exame de sangue foram normais.</p> <p>Após cerca de 2,5h de cuidados de suporte após a admissão, ele permaneceu hipotenso e sua pressão arterial sistólica foi de 80 mmHg.</p> <p>Preparou-se um frasco de 500 mL de 20% de produto de emulsão lipídica intravenosa. Como um bolus, 100 mL de emulsão lipídica intravenosa (Intravenous Fat Emulsion - IFE) foram injetados, e os 400 mL restantes foram então infundidos a uma taxa de 1,5 mL/min. Seu pulso radial se fortaleceu imediatamente após a injeção do bolus. Sua pressão arterial foi de 100/60 mmHg 1h após a injeção e ele se extubou. Após 5h da injeção de IFE, sua pressão arterial atingiu 160/100 mmHg e os vasopressores foram reduzidos. Ele permaneceu estável por 6 dias após a admissão hospitalar e recebeu alta.</p>
Nielsen 2010	In vitro – Não é escopo				
Roberts et al., 2010 (<u>A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing</u>)	Série de Casos	1, 2	Detecção de casos de intoxicação por grupos toxindromes	Desconforto respiratório, hipotensão, nível de consciência alterado,	Esta série de casos prospectivos observacionais foi realizada em dois hospitais no Sri Lanka entre 2002 e 2007. Resultados clínicos, relação com a concentração plasmática de glifosato e toxicocinética do glifosato são apresentados nesse estudo. Foram incluídos pacientes com histórico de intoxicação aguda. Observações clínicas foram registradas até a alta ou morte.



<p><u>herbicidas em adultos com intoxicação aguda (auto-intoxicação).</u></p>				<p>oligúria, náusea e vômito, bradicardia ou taquicardia</p>	<p>A maioria dos pacientes (64%) desenvolveu sinais de intoxicação branda, As manifestações gastrointestinais foram documentadas em 83% dos pacientes com intoxicação branda, principalmente náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outras toxicidades em intoxicações brandas incluíram hipotensão transitória (5% dos pacientes, pressão arterial média <70mmHg), bradicardia (frequência cardíaca <60 batimentos / minuto) ou taquicardias (frequência cardíaca > 100 batimentos / minuto). Sintomas gastrointestinais, dificuldade respiratória, hipotensão, nível de consciência alterado e oligúria foram observados em casos fatais, a maioria dos pacientes (64%) desenvolveu sinais de intoxicação branda e a intoxicação moderada a grave ocorreu em 5,5% dos pacientes (33 pacientes), levando a internações mais longas. Crepitações respiratórias bilaterais foram observados em seis pacientes, quatro pacientes foram taquipnéicos (taxa respiratória > 25 / minuto) e um paciente precisava de intubação e ventilação para insuficiência respiratória. Hipotensão (pressão arterial média <70mmHg) foi observada durante a hospitalização em 48% desses 33 pacientes. Outros marcadores de intoxicação moderada a grave incluíram convulsões (dois pacientes) e / ou um nível de consciência deprimido (12 pacientes).</p>
<p>Elie-Caille et al., 2010</p>	<p>Estudo in vitro com cultura de células linhagem HaCaT</p>				<p>Não é escopo – in vitro</p>





Quadro III.4.2 Síntese de evidências para diagnóstico por intoxicação por Glifosato - capítulo 3 – buscas extras de artigos

REFERÊNCIA	DELINEAM.	PICO	DESFECHO	TIPO DE SINTOMAS/ ANÁLISES	EVIDÊNCIAS DO ARTIGO
Thakur 2014 – extra	Relato de Caso	1, 2, 4	Morbidade	Edema pulmonar agudo	<p>O paciente era do sexo masculino, 35 anos, agricultor e alcoólatra crônico. Foi levado ao pronto-socorro após a ingestão de 75 ml de herbicida Glycel junto com 120 ml de álcool, meia hora antes da admissão. Esta preparação comercial contém 40,6% de Glifosato surfactante, 15,0% de agente tensoativo de polioxietileno amina inerte e água. Ele queixou-se de dor abdominal e teve dois episódios de vômito. Não havia sangue no vômito. Na admissão, o paciente estava consciente, mas irritado, agitado e suando. Os sinais vitais eram estáveis e as pupilas tinham tamanho normal e reagem à luz. Ao exame bucal, a mucosa bucal e posterior da faringe apresentava congestão e ulceração. Não houve fasciculações. Os reflexos tendinosos profundos estavam normais e os plantares eram flexores. O exame cardiovascular foi normal. O paciente apresentava sensibilidade epigástrica à palpação do abdome.</p> <p>Foi realizada a lavagem gástrica e o carvão ativado não foi administrado, pois o paciente apresentava úlceras orais.</p> <p>Dentro de meia hora após a admissão, o paciente desenvolveu cianose e, no exame torácico, apresentou crepitações finas inspiratórias finais bilaterais. Na meia hora seguinte, a pressão arterial sistólica do paciente caiu para 80 mmHg e ele desenvolveu desconforto respiratório com hipóxia e alteração da consciência, sendo intubado. As cordas vocais do paciente estavam</p>



					<p>congestionadas e secreções espumosas cor-de-rosa saíam da glote. Ele foi colocado em ventilação mecânica. Apresentou acidose metabólica e respiratória (pH = 6.9930, HCO_3^- = 15.5, e pCO_2 = 64.3). ECG mostrou taquicardia sinusal. Raio X sugestivo de edema agudo de pulmão.</p> <p>O paciente recebeu ciclos de diurese forçada. O bicarbonato de sódio foi administrado por infusão contínua. Ele também foi iniciado com infusão de noradrenalina. Aproximadamente 12 horas após a admissão, sua pressão arterial melhorou para 100/60 mmHg. Após 18 h, o paciente desenvolveu diarreia aquosa. Ele ficou em estado alterado de consciência por 3 dias. Ele foi suplementado com tiamina injetável e a alimentação por sonda foi iniciada no 4º dia. O paciente ficou no ventilador mecânico por 7 dias. Ele foi gradualmente extubado. Testes de função hepática seriada e testes de função renal foram normais, com exceção do aumento da aspartato transferase sérica (AST) com relação AST / alanina transferase (ALT) de 1,34, consistente com doença hepática alcoólica. Após a extubação, o paciente foi transferido para a enfermaria e teve alta no dia 15.</p>
--	--	--	--	--	---

Quadro III.4.3. Síntese de evidências para Tratamento por intoxicação por Glifosato.

REFERÊNCIA	DELINEAM.	PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS DO ARTIGO
Jović-Stošić et al., 2016	Relato de Caso	1-3	Descontaminação Morbidade	Uso de emulsão intravenosa lipídica	Um homem de 50 anos (Sérvia) ingeriu 250 mL de herbicida que continha 48% de glifosato como um sal de isopropilamina dissolvido em surfactante de polioxietileno e água. Eu telefonei para a ambulância pouco depois, então fui levado ao hospital local. O paciente estava alerta e agitado na apresentação



				<p>uma hora após a ingestão.</p> <p>Como o paciente respondeu mal à terapia convencional, cerca de 2,5 h após a admissão, a administração de emulsão lipídica intravenosa (ILE) foi iniciada. Recebeu 100 mL de bolus de 20% de Intralipid® (ILE), seguido de uma infusão de 400 mL durante 20 minutos. No momento em que a ILE foi iniciada, a pressão arterial do paciente era de 70/40 mmHg e não houve melhora no ECG. A elevação da pressão arterial foi notada cerca de 15 minutos após o início da infusão. Após 2 h, o ritmo sinusal foi restabelecido, a pressão arterial atingiu o valor de 120/75 mm Hg e o paciente começou a responder aos estímulos. Manteve-se estável, e a infusão de dopamina foi cessada. Sete horas após a admissão, o paciente estava alerta, com achados clínicos normais, exceto por dor de garganta e pneumonia leve e incipiente no pulmão esquerdo.</p>
--	--	--	--	--



Ozaki et al, 2017	Relato de Caso	1-3	Intoxicação grave por glifosato-surfactante – Morbimortalidade	Hemodiafiltração contínua e hemoperfusão direta	<p>Uma mulher de 65 anos ingeriu, acidentalmente, 100 mL de glifosato-surfactante (GlySH) e chamou uma ambulância após 5h da ingestão.</p> <p>Ao chegar ao hospital, a paciente estava com hipoxemia, hipercalemia, hipotensão, o exame de sangue mostrou hemoconcentração (hematócrito 50,4%, hemoglobina 17,5g/dL), lesão renal aguda (creatinina 1,9 mg/dL) e acidose metabólica. A tomografia computadorizada mostrou pneumonite por aspiração e íleo do intestino.</p> <p>A dopamina foi administrada para hipotensão não responsiva à ressuscitação com fluidos, e o manejo da ventilação foi iniciado para tratar hipoxemia devido a edema pulmonar. 50 gramas de carvão ativado e 200 mL de sorbitol foram administrados por sonda nasogástrica e a hemodiafiltração contínua (CHDF) foi iniciada para tratar a acidose metabólica progressiva. Como se considerou a intoxicação do surfactante como a principal causa de seus sintomas, começou-se a hemoperfusão direta (DHP), usando Medisorba DHP (Kawasumi Lab. Inc., Tóquio, Japão), em paralelo com o CHDF para remover o surfactante. De fato, a hipotensão e a acidose metabólica progressiva, melhoraram imediatamente após o início da DHP. Após 2 h de DHP, o tratamento foi interrompido devido à eficácia clínica. O volume de urina aumentou no segundo dia, o CHDF foi interrompido no terceiro dia. Seu curso clínico foi bom e ela foi transferida para um hospital de reabilitação 28 dias após a admissão.</p> <p>Esse caso refere-se a uma paciente com intoxicação grave por GlySH que foi tratada com sucesso com uma combinação de DHP e CHDF para remover o surfactante e o glifosato, respectivamente.</p>
Camacho e Mejia, 2017	Não é escopo				Não aborda tratamento



Kim et al, 2016	Coorte retrospectiva (Coreia do Sul)	Seguimento	Mortalidade após ingestão glifosato com surfactante	Níveis séricos de Lactato como preditor de mortalidade	<p>O artigo analisou a relação entre os níveis de lactato e mortalidade por envenenamento por surfactante com glifosato. Esta análise retrospectiva envolveu 232 pacientes que foram internados no departamento de emergência após intoxicação por glifosato-surfactante entre janeiro de 2004 e junho de 2014 – na Coreia do Sul. O lactato tem sido usado para prever a gravidade da doença e o risco de mortalidade em muitos processos, incluindo intoxicações, sepse, cirurgia, queimaduras e trauma (intro). A concentração elevada de lactato sérico é uma manifestação simples de disfunção orgânica. Na prática, a determinação dos níveis circulantes de lactato é tecnicamente viável, comumente usada e clinicamente disponível.</p> <p>O estudo sugere que alguns fatores de risco independentes devem ser avaliados assim que os pacientes chegam à emergência, devido a ingestão de glifosato-surfactante. A saber, lactato sanguíneo e ECG: estes podem ajudar o médico a identificar pacientes que provavelmente progredirão para um estado crítico durante o tratamento inicial da intoxicação por glifosato-surfactante.</p> <p>Os níveis de lactato foram mensurados na chegada do paciente ao Pronto Atendimento.</p> <p>No presente estudo, a diferença no nível de potássio entre os grupos alto e baixo-lactato não foi clinicamente significativa; no entanto, a diferença entre os casos fatais e não fatais foi significativa (fatal: $4,8 \pm 1,4$ mmol / L; não fatal $\pm 4,0 \pm 0,5$ mmol / L; $p < 0,001$). Especificamente, pacientes com nível de lactato > 4,7 mmol/L apresentaram um risco três vezes maior de mortalidade em até 30 dias do que outros pacientes durante o acompanhamento. O lactato foi significativamente maior em não-sobreviventes ($6,5 \pm 3,1$ mmol / L) do que em sobreviventes ($3,3 \pm 2,2$ mmol / L; $p < 0,001$), e o lactato elevado foi significativamente associado com mortalidade em 30 dias.</p> <p>O intervalo QTc foi significativamente maior em não-sobreviventes [529 ms (498-563 ms)] do que em sobreviventes [461 ms (437- 480 ms); $p < 0,001$].</p>
-----------------	--------------------------------------	------------	---	--	--



					<p>50% dos pacientes que desenvolveram hipercalemia morreram, e encontrou-se dois pacientes nos quais o produto ingerido continha sal de potássio glifosato. Quando os pacientes ingerem uma grande quantidade de glifosato-surfactante contendo sal de potássio, os médicos devem considerar a possibilidade de hipercalemia.</p> <p>Os níveis de lactato, bem como a idade, o intervalo QTc (ECG) e os níveis de potássio, estão associados à mortalidade em 30 dias em pacientes com intoxicação aguda por glifosato-surfactante.</p>
Levine et al., 2016	Revisão sistemática				O único estudo observacional que avaliou os efeitos terapêuticos potenciais da adm de emulsão lipídica endovenosa ILE a 20% para ingestão aguda de glifosato foi o de Gil et al., 2013 (resumo nessa tabela)
Chan et al., 2016	Relato de Caso (Taiwan)	1 -3	Morbidade por intoxicação aguda	Tratamento com Oxigenação por membrana extracorpórea e hemodiálise	<p>Um homem de 47 anos ingeriu, aproximadamente, 100mL de glifosato-surfactante 1,5 horas antes da apresentação ao Pronto Atendimento. Inicialmente, o paciente estava sonolento com escore de Glasgow de 13 (E3M6V4), vômito e diaforético. Os sinais vitais na chegada do departamento de emergência foram os seguintes: pressão arterial, 143 / 91mm Hg; pulso, 72 batimentos / min; respiração, 20 respirações / min; e temperatura, 36°C. O exame físico mostrava úlceras orais, salivagem excessiva, crepitações difusas na ausculta do tórax e achados pouco notáveis para o coração, abdomen, órgãos genitais e reto. O eletrocardiograma revelou um QRS largo com duração de 134 ms e prolongado QTc de 550ms. Apresentou insuficiência respiratória, taquicardia ventricular persistente, choque profundo refratário a agentes inotrópicos e acidose metabólica desenvolvida no paciente em até 2 horas.</p> <p>A gasometria após a intubação revelou acidose metabólica persistente. Foi aplicada uma oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO) iniciada 3 horas após a admissão, devido à hipotensão profunda</p>



				<p>persistente após a administração de agente duplo inotrópico (norepinefrina, 10 µg/kg/min e dopamina 8 µg/kg/min). A hemodiálise veno-venosa contínua (CVVH) também foi aplicada simultaneamente com ECMO. A condição do paciente melhorou consideravelmente. O ECG mostrou taquicardia sinusal um dia depois. Retirou-se a cânula de ECMO e CVVH após o 2º e 4º dias, respectivamente. A extubação foi realizada no sétimo dia. Ele foi transferido para uma enfermaria geral no oitavo dia após a observação de um estado hemodinâmico estável.</p> <p>Conclusões: Este foi o primeiro caso em que a oxigenação por membrana extracorpórea foi usada para tratar a intoxicação grave por glifosato-surfactante. Os autores recomendam o início precoce da terapia de oxigenação por membrana extracorpórea para mitigar o comprometimento cardiopulmonar em pacientes com intoxicação por glifosato-surfactante.</p>
Wimalawansa 2016	Não é escopo			Não relata tratamento
You et al., 2015	Relato de Caso - República da Coreia	1 - 3	Morbidade	<p>Mulher em tentativa de suicídio, 44 anos, ingeriu 20 mL de glifosato. Doze dias após a tentativa de suicídio, a paciente apresentou febre alta e mialgia geral. Devido a seus sintomas, ela foi para o Pronto Atendimento. Na admissão, a pressão arterial era de 80/60 mmHg, o pulso era de 70/min, a taxa de respiração era de 18/min e a temperatura era de 38,0°C.</p> <p>Estudos laboratoriais revelaram contagem leucocitária de 2010/ml, nível de hemoglobina de 14,2 g / dl, contagem plaquetária de 80 000 / ml, creatinina sérica de 3,59 mg / dl, nível de aspartato aminotransferase de 2428 UI/L, nível de alanina amino transferase de 1213 UI / l, nível de bilirrubina total de 0,30 mg/dL, nível de hs-CRP de 20,77 mg/L, e nível de PCT de 1,08 ng/ml.</p> <p>A análise urinária revelou pyuria (piúria) (contagem de leucócitos > 30/HPF). Além disso, a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax revelou broncopneumonia aguda no lobo inferior esquerdo. A</p>



					<p>antibioticoterapia inicial incluiu cefepima e azitromicina por 8 dias. No entanto, a febre persistiu, o nível de hs-CRP aumentou abruptamente para 107,49 mg/L, e o nível de PCT aumentou para 3,53 ng/ml durante o tratamento com antibióticos. <i>C. tertium</i> foi isolada das amostras de sangue iniciais de um cateter central. Os antibióticos foram alterados para ertapenem e metronidazol. Após 16 dias de antibioticoterapia adequada, seus sintomas e sinais clínicos desapareceram completamente e ela recebeu alta.</p> <p>Não está claro se o <i>C. tertium</i> foi um contaminante ou um verdadeiro patógeno. No entanto, o paciente tinha um fator de risco definido para bacteremia por <i>C. tertium</i> como uma complicação da ingestão de glifosato. A ingestão de glifosato pode ser um fator predisponente para a patogênese da bacteremia por <i>C. tertium</i>.</p>
Garlich et al., 2014	Relato de Caso (EUA)	1-3	Morbidade/ Mortalidade por ingestão de glifosato	Hemodiálise como forma de tratamento de intoxicação aguda grave	<p>Caso: Homem de 62 anos (Canadá/EUA) foi levado ao hospital após 8,5 h depois de beber um frasco de herbicida comercial contendo uma solução a 41% de isopropilamina glifosato, em surfactante POEA e água (marca Ortho TotalKill, Monsanto). Ele foi inicialmente encontrado inconsciente em sua garagem após uma tentativa suspeita de suicídio. Uma garrafa de etanol e um opioide desconhecido também estavam presentes. Sua história médica pregressa foi significativa para doença arterial coronariana, diabetes mellitus tipo II, hipertensão, câncer de pulmão, trombose venosa profunda e depressão.</p> <p>Detalhes do caso: paciente chegou ao hospital, letárgico com depressão respiratória e necessitou de intubação e ventilação mecânica. Os resultados laboratoriais iniciais foram significativos para pH 7,11; PCO₂, 64 mmHg; PaO₂, 48 mmHg; potássio, 7,8 mEq / L; Cr 3,3 mg / dL (aumento de 0,95 mg / dL 3 meses antes); BUN, 30 mg / dL; bicarbonato, 22 mEq / L; anion gap, 18 mEq / L; lactato, 7,5 mmol / L; amilase, 364 U / L; hematócrito, 46,9%; e uma glicose de 419 mg / dL. A creatina quinase foi de 113 U / L, e as troponinas em série, salicilato de soro, acetaminofeno, etanol, metanol e concentrações de</p>



				<p>etilenoglicol foram negativas. Um exame toxicológico de urina foi positivo para benzodiazepínicos. Um ECG mostrou um ritmo juncional a uma taxa de 42 batimentos/min com uma duração de QRS de 172 ms.</p> <p>A hipercalemia e a acidose do paciente persistiram apesar da ventilação mecânica, ressuscitação endovenosa e administração de bicarbonato de sódio, insulina e instilação nasogástrica de poliestireno sulfonato de sódio (uma concentração repetida de potássio foi de 6,7 mEq/L e pH 7,25). Ele foi submetido a hemodiálise 16 horas após a ingestão, como tratamento para hipercalemia refratária e acidose persistente. A hemodiálise foi realizada com uma membrana Opti ux F160NR (Fresenius) a uma vazão de sangue de 200 mL/min por 2,5 h. A concentração sérica de glifosato obtida antes da hemodiálise foi de 240 mcg / mL, que diminuiu para 92,6 mcg / mL após a diálise.</p> <p>Repetido os estudos laboratoriais após hemodiálise e foram significativos para potássio, 4,4 mEq/L; creatinina, 2,1 mg/dL; BUN, 23 mg/dL; bicarbonato 26 mEq/L; pH 7,50, PCO2 35 mmHg; PO2, 73 mmHg; e lactato, 1,6 mmol/L. O paciente foi extubado e subsequentemente permaneceu alerta com sinais vitais estáveis. Sua função renal continuou a melhorar e ele foi transferido da UTI no dia 3. Uma semana após a apresentação, as concentrações séricas de uréia e creatinina foram de 17 e 0,8 mg / dL, respectivamente. A repetição do ECG mostrou ritmo sinusal normal com duração de QRS de 98 ms.</p> <p>O artigo relata que a hemodiálise pode ser uma modalidade de tratamento útil em pacientes com intoxicação por glifosato-surfactante grave, complicada por acidose metabólica, anormalidades eletrolíticas, lesão renal aguda ou comprometimento respiratório. O glifosato foi removido com sucesso por hemodiálise, com uma taxa de depuração de 97,5 mL/min. O uso precoce de hemodiálise em um paciente grave intoxicado por GlySH foi associado a um</p>
--	--	--	--	--



					bom resultado clínico. A hemodiálise pode ser considerada quando houver acidose grave, lesão renal aguda ou outros marcadores de mau prognóstico.
Gil et al., 2013	Estudo prospectivo de Caso- controle (República da Coreia)	1-2	Mortalidade/ Morbidade	Adm de emulsão lipídica intravenosa	<p>O estudo objetivou analisar potenciais efeitos terapêuticos da emulsão lipídica intravenosa (ILE) nos pacientes com intoxicação aguda por glifosato por auto-ingestão (entre 2010 e 2012)</p> <p>Este estudo envolveu 64 pacientes intoxicados com glifosato organizados em dois grupos: tratados com ILE (grupo ILE, 22 pacientes) e pacientes controle tratados apenas com tratamento de suporte (conservador- 22 pacientes). O tratamento conservador, incluindo cerca de 1 a 3 litros de injeção intravenosa, foi aplicado a todos os pacientes. Vasopressor, norepinefrina seguido de vasopressina, foi injetado em caso de necessidade de hipotensão. Os pacientes-controle foram selecionados por correspondência para a quantidade ingerida e tempo desde a ingestão. A quantidade de surfactante ingerido foi estimada a partir da proporção (% volume) do surfactante e do volume total do herbicida ingerido e não diferiram entre os 2 grupos.</p> <p>A lavagem gástrica foi realizada no caso de todos os indivíduos que se apresentaram na sala de emergência dentro de 2 horas após a ingestão. Não houve diferença na modalidade de tratamento (exceto para o ILE) entre o grupo ILE e o grupo controle. Com base na quantidade de ingestão, classificou-se o grupo controle e o grupo ILE nos subgrupos com ingestão <100 ml e ≥100 ml em cada grupo, formando 4 subgrupos. Todos os pacientes foram mantidos em observação na unidade de terapia intensiva por pelo menos 24 horas após a admissão.</p> <p>Emulsão lipídica intravenosa (ILE): o produto da emulsão lipídica a 20% foi injetado intravenosamente, a uma velocidade de 20 mL/h para os pacientes que ingeriram menos de 100 mL de glifosato. Aqueles que haviam ingerido um volume maior ou igual 100 mL de herbicida glifosato não diluído,</p>



				<p>esperavam-se sinais de intoxicação grave e, para esses pacientes, a dose inicial foi de 500 ml em 2 a 3h, dependendo do estado do paciente, seguida por uma dose de manutenção de 1.000 ml nas próximas 24h.</p> <p>Como resultado, 13 pacientes receberam altas doses de ILE pois a quantidade de ingestão foi superior a 100 ml.</p> <p>A incidência de insuficiência respiratória aguda no grupo ILE foi menos da metade do grupo controle (13,6% vs. 31,8%, respectivamente).</p> <p>A incidência de hipotensão no grupo ILE (0% vs. 40,9%, respectivamente, $p < 0,001$) e arritmia (0% vs. 22,7%, respectivamente, $p < 0,048$) foi significativamente menor do que no grupo controle.</p> <p>Nenhum no grupo ILE morreu ou sofreu lesão renal aguda.</p> <p>Não se conhece o mecanismo preciso do efeito da emulsão lipídica na toxicidade dos herbicidas glifosato, em humanos. No entanto, lembrando que o surfactante, e não o próprio glifosato, foi sugerido como o agente responsável pelo quadro de toxicidade, acredita-se que a emulsão lipídica atenua o efeito tóxico dos surfactantes, em humanos. Quatro tipos de ingredientes foram detectados nas formulações dos herbicidas à base de glifosato ingeridos pelos sujeitos do estudo (em ordem de frequência detectada): (1) amina de polioxietileno (TN-20), (2) composto de amônio quaternário (coco alquilbis [hidroxietil]), (3) alquildimetilamina betaína, (4) propilenoglicol, dimetil polissiloxano, alcoxilato de álcool alquílico. A frequência de detecção foi comparável entre o grupo ILE e o grupo controle. O TN-20 foi o surfactante mais comumente detectado (grupo ILE: 15 de 22 casos, grupo controle: 19 de 22 casos).</p> <p>Em conclusão, a administração de ILE foi associada com menor incidência de hipotensão e arritmia em pacientes com intoxicação aguda por glifosato. A</p>
--	--	--	--	--



					administração de ILE parece ser um tratamento eficaz em pacientes que ingeriram glifosato.
Mariager et al., 2013	Relato de Caso	1-3	Morbidade associada à exposição por via dérmica ao glifosato-surfactante	Queimaduras e dano ósseo	<p>Este é um caso de queimaduras químicas graves após exposição acidental prolongada ao glifosato-surfactante.</p> <p>Caso: Homem, de 48 anos, tinha corrosões na pele, na mão e no braço esquerdo, no lado esquerdo do peito e na perna esquerda. Dois dias antes, ele usara um concentrado de glifosato-surfactante dado a ele por um vizinho em uma garrafa plástica de meio litro. Ele diluiu o herbicida com água, sacudiu a garrafa e acidentalmente borrifou o líquido em si mesmo. No dia seguinte, as áreas afetadas começaram a inchar, especialmente seu braço, e no segundo dia, vesículas, bolhas e feridas exsudativas apareceram em seu braço e mão, e também em seu peito e perna. Devido ao toque das mãos, teve também um edema periorbital e vermelhidão no lado esquerdo da cabeça. Sugere-se que o surfactante aumenta a penetração em casos de exposição prolongada e pode resultar no dano cutâneo, de músculos e revestimento nos axônios. A atrofia dos músculos da mão pode ser o resultado do efeito nervoso, mas também pode ser um efeito cáustico direto. Sugere-se que a elevação inicial dos níveis de mioglobina e creatina quinase ilustram dano muscular primário. As feridas aparentemente foram curadas sem complicações, mas o paciente passou por total falta de sensibilidade em sua mão esquerda, que somente retornou após 9 meses de acompanhamento médico.</p>
Zouaoui et al., 2013	Relato de Caso - clínico com análise laboratorial	1, 3	Mortalidade	Sinais e sintomas, exames (não aborda tratamento)	Entre os 10 pacientes analisados (França), um era assintomático, cinco tinham intoxicação leve a moderada e dois tinham intoxicação grave. Houve 6 óbitos, dos quais 3 eram casos forenses (post mortem). Os sintomas mais comuns foram ulceração orofaríngea (5/10), náuseas e vômitos (3/10). Os principais parâmetros biológicos alterados foram alto lactato (3/10) e acidose (7/10). Observou-se também dificuldade respiratória (3/10), arritmia cardíaca (4/10),



					<p>dor de garganta (5/10), hipercalemia, comprometimento da função renal (2/10), toxicidade hepática (1/10) e alteração da consciência (3/10). Nas fatalidades, os sintomas comuns foram choque cardiovascular, parada cardiorrespiratória, distúrbio hemodinâmico, coagulação intravascular disseminada e falência múltipla de órgãos. Encontrou-se forte correlação sintomatologia-concentração de glifosato no sangue. Na sintomatologia benigna ou moderada, as concentrações sanguíneas de glifosato observadas e descritas na literatura não excedem 150 mg/L. Na sintomatologia grave: as concentrações sanguíneas de glifosato observadas e descritas na literatura são geralmente superiores a 1000 mg/L. Nas 3 fatalidades (tratadas nos casos de serviço/não forense), notou-se concentrações de glifosato no sangue superiores a 5.000mg/L. A morte foi, na maioria das vezes, associada à maior dose ingerida (500 mL em um paciente) e altas concentrações de glifosato no sangue. Os autores também concluem que o glifosato é muito pouco metabolizado em AMPA. Para prever os resultados clínicos e orientar o apoio ao tratamento em pacientes que ingeriram o glifosato, as concentrações sanguíneas desse composto e a dose ingerida seriam úteis.</p>
Kimmel et al., 2013	Não é escopo				Estudo em coelhos e em ratos – não é escopo
Deo e Shetty 2012	Relato de Caso (Índia)	1	Lesão oral / mucosas	Pomada de benzocaína e fisioterapia local	<p>Homem de 25 anos, entrou em contato com glifosato-surfactante (Roundup) na mucosa oral, ao tentar abrir o frasco com a boca. Após 3 dias, foi ao Pronto Atendimento com queixa de dificuldade para engolir e feridas orais, há 2 dias. As feridas formaram úlceras, edemas e queimaduras na língua, lábios e mucosa oral.</p> <p>O local foi, cuidadosamente, limpo com soro fisiológico (pois qualquer outro agente químico utilizado aumentava as feridas) e foi aplicada pomada local de benzocaína (20%) e realizado sessões de fisioterapia ativa (alongamento boca,</p>



					cerração dos dentes, movimento de assovio, etc.). As úlceras melhoraram após 1 semana.
Carroll et al., 2012	Coorte prospectiva (Sri Lanka)	Seguimento	Morbidade – gravidade intoxicação ao longo do tempo	Cronotoxicidade por ingestão de glifosato	<p>Os pesquisadores examinaram pacientes com intoxicação aguda para buscar evidências de variação diurna na probabilidade de sobrevivência – entre 2002 a 2009.</p> <p>Foram investigados 14.840 pacientes internados após a auto-intoxicação por semente de oleandro amarelo (<i>Cascabela thevetia</i>) ou agrotóxico [organofosforado (OP), carbamato, paraquat, glifosato] por variação na sobrevivência de acordo com o tempo de ingestão.</p> <p>Foi encontrado pouca evidência de uma relação entre o tempo de ingestão e a letalidade após a auto-intoxicação por carbamida, paraquat ou glifosato (P =0,221, P=0,076 e P=0,437, respectivamente, após ajuste para idade, sexo, tempo de internação, ano de internação e horário de apresentação).</p>
Hour et al., 2012	Relato de Caso (EUA)	1, 2	Morbidade: intoxicação grave	Hemodiafiltração venovenosa contínua	<p>Um indivíduo hispânico de 66 anos com história de diabetes não insulino-dependente, hipertensão e abuso de álcool foi levado ao pronto-socorro inconsciente após ter ingerido aproximadamente 500 mL de rum e 350 mL de Roundup. Ele estava em uma discussão com sua esposa e acidentalmente misturou seu álcool com o Roundup. Aproximadamente duas horas depois, ele teve status mental alterado, um episódio de emese não-hemorrágica, e foi mais difícil de despertar. Ao chegar ao Serviço de Emergência, ele estava hipotenso (pressão arterial 87/45 mm Hg), diaforético e hipoxêmico. Ele teve uma pontuação de 5 na Escala de Coma de Glasgow. Seus achados</p>



					laboratoriais foram notáveis por hipóxia e acidose láctica profunda, com um alto anion gap e pequeno gap osmolar. Ele foi intubado, ventilado e administrado em bolus com 2L de solução salina normal e 1L de bicarbonato de sódio. No entanto, ele se deteriorou rapidamente em choque, com pressão arterial de 66/43 mm Hg juntamente com lesão renal aguda, hipercalemia, leucocitose e agudização da acidose láctica, exigindo alta dose de Levophed (Hospira, Lake Forest, Ill) e vasopressina, para suporte de pressão. Devido ao seu comprometimento hemodinâmico, iniciou-se a hemodiafiltração venovenosa contínua. Dentro de 24 horas, sua condição melhorou e interrompeu-se o método após 60h.
You et al., 2012	Relato de caso	1-3	Mortalidade: casos graves de ingestão de glifosato e tratamento inicial	Uso de emulsão lipídica intravenosa (ILE)	<p>Paciente do sexo masculino de 65 anos ingeriu 150 mL de glifosato-surfactante em tentativa de suicídio. Ele estava sonolento na apresentação no Pronto Atendimento, e sua pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e frequência respiratória eram 50 mm Hg, 84 batimentos/min (bpm) e 15 resp/min, respectivamente. Foi realizada a lavagem gástrica e 50 g de carvão ativado foram administrados. Seus sinais vitais foram os seguintes: pressão arterial, 70/40 mm Hg; frequência cardíaca de 76 bpm; e temperatura corporal, 35°C. Sua respiração estava conectada a um ventilador mecânico.</p> <p>Resultados eletrocardiográficos e ecocardiográficos mostraram que o paciente acelerou o ritmo idioventricular. Estava com quadro de acidose - pH, 7.03.</p> <p>Foi injetado um bolus de 1,5 mL/kg de SMOFlipid a 20% (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemanha). Imediatamente após a injeção, o eletrocardiograma se alterou; sua pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal eram 90/30 mm Hg, 77 bpm e 35°C, respectivamente. Uma dose contínua de</p>



					<p>20% de SMOFlipid (0,25 mL/kg; Fresenius Kabi) foi injetada por mais de 20 minutos. O pH, pCO₂, pO₂ e HCO₃ do paciente foram 7,06, 52 mmHg, 144 mmHg e 14,7 mEq/L, respectivamente, e a SaO₂ foi de 98% com uma taxa de fluxo de O₂ de 6 L/min.</p> <p>Após 2 dias, o paciente apresentou anúria e foi tratada com terapia de substituição renal contínua por 7 dias. Ele recebeu alta do hospital sem complicações sérias.</p> <p>Portanto, os autores sugerem que a terapia com emulsão lipídica intravenosa também pode ser usada para tratar pacientes comprometidos hemodinamicamente que apresentam colapso cardiovascular devido à intoxicação por surfactante glifosato.</p>
Seok et al., 2011	Transversal	1-3	Morbidade e Mortalidade, Seguimento	Lavagem gástrica, hemodiálise e prognóstico a partir do volume de surfactante ingerido e tipo	<p>O objetivo do estudo foi determinar a toxicidade do surfactante do glifosato em pacientes com intoxicação aguda por glifosato.</p> <p>Foram levantados 107 pacientes (69 homens e 38 mulheres, com idade entre 52,3 e 15,5 anos) com intoxicação aguda por glifosato (Coréia). A partir de seus prontuários, identificou-se a formulação de produtos de glifosato ingeridos e parâmetros clínicos derivados. Na admissão, os pacientes receberam procedimentos padronizados de emergência médica. Lavagem gástrica foi realizada no caso de todos os indivíduos que se apresentaram na sala de emergência dentro de 2 horas após a ingestão. A hemodiálise foi iniciada precocemente se os pacientes chegassem ao hospital dentro de oito horas após a ingestão. Do total, 2 pacientes (68 e 73 anos) morreram e apresentaram estado mental sonolento, hipotensão e insuficiência respiratória aguda com acidose metabólica grave.</p> <p>A quantidade de surfactante ingerido (18,5 ±17,1 mL) foi estimada a partir da proporção (% volume) do excedente e volume total do herbicida ingerido.</p> <p>(Tabela 1 do artigo – muito relevante* anexo abaixo)</p>



				<p>A incidência geral de complicações clínicas foi (em ordem de classificação): hipotensão, 41 casos (38,3%); deterioração mental, 33 (30,8%); insuficiência respiratória, 25 (23,4%); dano agudo renal, 15 (14,0%); e arritmia, 9 (8,4%). Pacientes do grupo com escore de gravidade 2 ingeriram maior volume de surfactante do que aqueles com escore de gravidade 1 (O escore de gravidade do envenenamento (SSP) foi avaliado no momento da admissão: 0, sem sintomas ou sinais; 1 sintomas ou sinais leves, transitórios e de resolução espontânea; 2 sintomas ou sinais pronunciados ou prolongados; 3, sintomas ou sinais graves ou com risco de vida; 4 morte).</p> <p>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 HCO_3^- ($r = -0,380$, $p<0,001$).</p> <p>O volume de surfactante foi mais relevante para complicações clínicas do que para o volume de glifosato: hipotensão, RR, 1,047 (IC, 1,017-1,077; $p=0,002$) vs. RR, 1,017 ($p=0,003$); insuficiência respiratória, RR, 1,033 (IC, 1,006-1,060; $p=0,016$) vs. RR, 1,010 ($p=0,040$); lesão aguda renal, RR, 1,042 (CI, 1,012–1,074; $p=0,006$) vs. RR, 1,013 ($p=0,029$); e deterioração mental, RR, 1,032 (CI, 1,006–1,059; $p=0,015$) vs. RR, 1,012 ($p=0,024$). Não houve diferença de sintomas entre os grupos de diferentes fórmulas dos surfactantes e sim, pelo volume ingerido.</p> <p>Os resultados indicam que pacientes que ingerem grandes volumes de surfactante correm maior risco de hipotensão, deterioração mental, insuficiência respiratória e arritmias, particularmente quando se ingere volumes de surfactante ≥ 8 mL. Diante disso, acredita-se que os toxicologistas clínicos devem estar cientes do volume de surfactantes para o tratamento de intoxicação aguda por glifosato.</p>
--	--	--	--	--



Pedroso et al., 2010	Coorte histórica	1-3	Mortalidade	Uso do carvão ativado, lavagem gástrica e diálise	<p>Como objetivo, o trabalho tentou determinar a incidência de emprego de métodos dialíticos no manejo de intoxicações graves, a sua necessidade e eficácia. Entre 1998 e 2000, foi realizada a revisão das fichas de atendimento dos casos de intoxicação aguda registrados no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) e a escolha das categorias dos agentes tóxicos (medicamentos e agrotóxicos/uso agrícola) foi feita considerando os dados do Sistema Nacional de Informações (SINITOX).</p> <p>Os critérios objetivos empregados para enquadramento na categoria de gravidade consistiam em extremos etários (crianças ou idosos), tipo de agente químico envolvido, sinais ou sintomas no decorrer da evolução (como coma, convulsões, necessidade de internação em UTI, emprego de assistência ventilatória) ou desfecho do acidente. Isso resultou em 245 atendimentos. Os agrotóxicos foram responsáveis por 36,3% dos casos e compreenderam os organofosforados, compostos bipyridílicos (paraquat e diquat) e glifosato.</p> <p>Quanto ao emprego de lavagem gástrica ou uso de antídotos no manejo da intoxicação, não foi evidenciada relação entre seu uso e a ocorrência (redução) de óbito ($p=0,254$ e $0,128$, respectivamente). Já para o carvão ativado, seu emprego está associado à redução de óbito, para um p obtido igual a $0,01$. No tocante à alcalinização urinária, houve relação entre seu emprego e redução de óbito ($p = 0,001$). O fato de necessitar ou não de suporte ventilatório não pareceu modificar o desfecho em questão ($p = 0,695$).</p> <p>No grupo que dialisou, em 91%, a circunstância foi tentativa de suicídio (principalmente fenobarbital e paraquat). Dois casos requereram hemoperfusão (cloranfenicol e paraquat). Entre os 11 pacientes submetidos à hemodiálise ou hemoperfusão houve 4 óbitos (36,3%), percentual maior de óbitos que entre pacientes não dialisados (25,6%, $n = 234$), mas tal diferença</p>
----------------------	------------------	-----	-------------	---	---



				<p>não foi significativa como fator de risco relativo (RR = 0,89, IC 95% = 0,54-1,35).</p> <p>185 acidentes estudados apresentaram possibilidade teórica de indicação de diálise ou hemoperfusão. Haveria indicação de ambos os procedimentos (hemodiálise e/ou hemoperfusão) em 102 casos; exclusivamente de hemodiálise em 20 casos; somente de hemoperfusão em 63 casos. A incidência de óbitos entre todos os casos em que haveria alguma indicação de procedimento dialítico (n = 185) foi de 24,8% (46 óbitos, p < 0,05; IC 95% = 18,6%-31%). Dentre os casos sem indicação teórica de procedimento dialítico (n = 60), a incidência de óbitos foi de 30% (18 óbitos, p < 0,05; IC 95% = 18,5%-41,5%).</p> <p>Quanto aos casos em que houve registro em prontuário de efetiva recomendação de prescrição dialítica pelo toxicologista (n = 30), a incidência de óbitos foi de 9 casos (30%, p < 0,05; IC 95% = 13,6%-46,4%).</p> <p>A incidência de realização de procedimentos dialíticos em nosso meio é similar à incidência mundial. Ainda que houvesse indicação para determinada intoxicação, o método foi subutilizado ou teve sua instituição protelada, o que pode ter sido responsável por desfechos desfavoráveis.</p>
Sato et al., 2011	Relato de Caso	--	Seguimento/ Morbidade	<p>Meningite após intoxicação por glifosato</p> <p>Uma mulher de 58 anos ingeriu aproximadamente 150 mL de Glifosato - surfactante contendo 41% de glifosato e 15% de polioxietileneamina. Dois dias depois, ela foi internada no Centro de Emergência em estado semicomatoso. Alguns sinais e sintomas físicos anormais incluíam crepitações pulmonares bilaterais, anúria e petéquias em todo o corpo. Exames laboratoriais revelaram distúrbio de oxigenação (PaO₂ 94,2 mmHg inspirando 10L/min de O₂ com máscara facial de oxigênio), acidose metabólica e depressão respiratória (pH 7,057, PaCO₂ 57,0 mmHg, BE -15,1 mmol/L, HCO₃⁻ 15,7 mmol/L), leucocitose (WBC 14400/uL), disfunção renal (BUN 88 mg/dL, Cr 8,64 mg/dL) e elevação da</p>



					<p>CRP (10,4 mg/dL). Radiografia de tórax e TC mostraram infiltração difusa em ambos os pulmões. TC do cérebro e ressonância magnética não revelaram achados anormais.</p> <p>Também se suspeitava de meningite, pois demonstrava o sinal de Kernig e rigidez de nuca significativa com rigidez das extremidades, bem como perturbação da consciência e febre (38,48°C). Investigações do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelaram a presença de glifosato (122,5 mg / mL), elevação significativa de IL-6 (394 mg / mL) e pleocitose (32 células / mL) com dominância de monócitos. Todos os testes bacteriológicos e virológicos foram encontrados posteriormente como negativos.</p> <p>O presente caso sugere que a meningite asséptica pode ser responsável pelos sinais e sintomas do SNC observados nos casos de intoxicação por Glifosato-surfactante e, portanto, deve ser considerado na avaliação de pacientes com intoxicação por Glifosato-surfactante.</p>
Palli et al., 2011	Relato de Caso	1, 2	Morbidade: lesão gastrointestinal	Lesão gastrointestinal grave	<p>Um homem de 75 anos de idade foi admitido no serviço de emergência (Grécia) após ingestão intencional de mais de 150 mL de glifosato-surfactante em uma tentativa de suicídio.</p> <p>O estado hemodinâmico do paciente piorou ainda mais nos dias subsequentes, sendo necessário suporte hemodinâmico significativo com vasopressores e inotrópicos. A função respiratória também foi severamente prejudicada (PO₂/FIO₂<100) e foi tratada como Síndrome da Angústia Respiratória (<i>Acute Respiratory Distress</i>). Sua condição melhorou gradualmente ao longo dos próximos 4 dias. No entanto, no 9º dia da unidade de terapia intensiva, o paciente apresentava febre (39°C), distensão abdominal e diarreias. O paciente foi submetido à exploração cirúrgica de urgência, que revelou peritonite devido ao extenso relaxamento longitudinal do cólon descendente. O exame histológico revelou erosões abundantes, formação de abscesso, necrose do tecido gorduroso perientérico e reação fibroblástica sem evidência de isquemia</p>



					<p>da mucosa. O paciente foi submetido a ressecção colônica e desvio de colostomia e recebeu alta da unidade de terapia intensiva no 21º dia. Esse caso pontua os efeitos gastrointestinais graves resultantes da intoxicação por glifosato</p>
Moon et al., 2010	Coorte retrospectiva (República Coreia)	1-3	Morbimortalidade	Tratamentos mais utilizados, lavagem gástrica, carvão ativado e diálise	<p>Utilizaram o sistema de prontuário eletrônico hospitalar para obter o prontuário de pacientes, entre 1998 e 2009 com diagnóstico de intoxicação por glifosato, com idade acima de 18 anos. Foram selecionados 76 pacientes, 69,7% amostra foi do sexo masculino e idade média de 55.1 ± 16.3 anos.</p> <p>Manifestação clínica: Estado mental alterado - 25 (32.9%) Dor de garganta - 25 (32.9%) Náusea / vômito - 16 (21.1%) Dor abdominal - 15 (19.7%) Diarreia - 3 (3.9%) Dor no peito - 2 (2.6%)</p> <p>Anormalidades radiológicas: 17 (22.4%) – houve infiltração no pulmão em 7 pacientes e edema pulmonar em 10 pacientes, visto em radiografia de tórax inicial.</p> <p>Anormalidades do ECG na entrada hospital: Prolongamento do QTc - 30/58 (51.7%) Taquicardia sinusal - 8/58 (13.8%) Bloqueio AV de primeiro grau - 6/58 (10.3%) Anormalidade ST-T - 6/58 (10.3%) Bradicardia sinusal - 3/58 (5.2%) Taquicardia de QRS larga - 1/58 (1.7%) Lesão renal aguda foi detectada entre 1 e 21 h após a ingestão em nove pacientes com lesão renal aguda</p>



					<p>Tratamento inicial/ seguimento: Lavagem gástrica dentro de 2 h - 34 (48.6%) (Quantidade de lavagem gástrica (L) - 10 (1–17)) Administração de carvão vegetal - 15 (19.7%) Hemodiálise - 3 (3.9%)</p> <p>Resultado: Duração da hospitalização (h) - 152.8 ± 214.7 Morte - 2 (2.6%)</p> <p>Complicações dos pacientes intoxicados com glifosato: Acidose metabólica - 28 (36.8%) Insuficiência respiratória - 21 (27.6%) Hipotensão - 14 (18.4%) Pancreatite aguda - 9 (11.8%) Lesão renal aguda - 9 (11.8%) Parada cardíaca - 4 (5.3%) Hipercalemia - 4 (5.3%)</p>
Han et al., 2010	Relato de Caso (República da Coreia)	1-3	Morbidade	Estabilização e início do tratamento, uso de emulsão lipídica intravenosa	<p>Trata-se de um caso de intoxicação por Glifosato-surfactante com choque refratário aos vasopressores, mas responsivo à emulsão gordurosa intravenosa. Homem de 52 anos foi encontrado inconsciente juntamente com um frasco vazio de 300 mL de herbicida GlySH, que continha 41% de glifosato como um sal de isopropilamina, 15% de surfactante de polioxietilenamina (POEA) e água.</p> <p>Ele estava sonolento na apresentação, com uma escala de coma de Glasgow de 11 (E3, V4, M4). Sua frequência cardíaca era de 44 batimentos/min, sua pressão arterial não podia ser medida com um</p>



				<p>manguito de braço, mas ele tinha um pulso femoral palpável e sua frequência respiratória era de 15 respirações /min. Ele foi intubado e um ventilador mecânico foi usado. Um cateter venoso central foi inserido e o suporte vasopressor foi iniciado com a infusão de dopamina.</p> <p>A atropina foi administrada para tratar a bradicardia. Lavagem gástrica foi realizada e 50 g de carvão ativado foi administrado por sonda gástrica. Uma radiografia de tórax foi normal e um eletrocardiograma revelou ritmo atrial com complexos prematuros juncionais.</p> <p>Os resultados da análise de gasometria arterial foram os seguintes: pH 7,298; PaCO₂, 26,9 mmHg; PaO₂, 240,2 mmHg; e HCO₃, 13,3 mEq / L. As concentrações de eletrólitos séricos foram as seguintes: Na, 134,4 mEq/L; K 3,79 mEq/L; e Cl, 94,6 mEq/L. A concentração sérica de etanol foi de 152,8 mg / dL. Demais parâmetros no exame de sangue foram normais.</p> <p>Após cerca de 2,5h de cuidados de suporte após a admissão, ele permaneceu hipotenso e sua pressão arterial sistólica foi de 80 mmHg.</p> <p>Preparou-se um frasco de 500 mL de 20% de produto de emulsão lipídica intravenosa. Como um bolus, 100 mL de emulsão lipídica intravenosa (Intravenous Fat Emulsion - IFE) foram injetados, e os 400 mL restantes foram então infundidos a uma taxa de 1,5 mL/min. Seu pulso radial se fortaleceu imediatamente após a injeção do bolus. Sua pressão arterial foi de 100/60 mmHg 1h após a injeção e ele se extubou. Após 5h da injeção de IFE, sua pressão arterial atingiu 160/100 mmHg e os vasopressores foram reduzidos. Ele permaneceu estável por 6 dias após a admissão hospitalar e recebeu alta.</p>
Nielsen 2010	In vitro			<p>Não é escopo - Percutaneous penetration through human skin is studied in an <i>in vitro</i> model</p>



Roberts et al., 2010 (A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning.)	Série de Casos	--	Detecção de casos de intoxicação por grupos toxindromes	Desconforto respiratório, hipotensão, nível de consciência alterado, oligúria, náusea e vômito, bradicardia ou taquicardia	A maioria dos pacientes intoxicados (64%) desenvolveu sinais de intoxicação branda. As manifestações gastrointestinais foram documentadas em 83% dos pacientes com intoxicação branda, principalmente náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outras toxicidades em intoxicações brandas incluíram hipotensão transitória (5% dos pacientes, pressão arterial média <70mmHg), bradicardia (frequência cardíaca <60 batimentos / minuto) ou taquicardias (frequência cardíaca > 100 batimentos / minuto). Sintomas gastrointestinais, dificuldade respiratória, hipotensão, nível de consciência alterado e oligúria foram observados em casos fatais, a maioria dos pacientes (64%) desenvolveu sinais de intoxicação branda e a intoxicação moderado a grave ocorreu em 5,5% dos pacientes (33 pacientes), levando a internações mais longas. Crepitações respiratórias bilaterais foram observados em seis pacientes, quatro pacientes foram taquipnéicos (taxa respiratória > 25 / minuto) e um paciente precisava de intubação e ventilação para insuficiência respiratória. Hipotensão (pressão arterial média <70mmHg) foi observada durante a hospitalização em 48% desses 33 pacientes. Outros marcadores de intoxicação moderada a grave incluíram convulsões (dois pacientes) e / ou um nível de consciência deprimido (12 pacientes).
2A					
Almeida et al., 2016	Revisão narrativa				Não é escopo – todos os estudos de melatonina e proteção aos riscos toxicológicos das intoxicações por agrotóxicos foram realizados em ratos ou <i>in vitro</i>
3A- extra					
Mohamed et al., 2016	REPETIDO				
Mahendrakar et al., 2014	Relato de Caso (Índia)				Paciente do sexo masculino, 35 anos, foi internado após ingestão intencional de cerca de 200 ml de herbicida contendo glifosato. Dirigiu-se ao hospital



					<p>após 15 min da ingestão. Foi realizada a lavagem gástrica. Após 10 h de ingestão, o paciente apresentou desconforto respiratório súbito e hipotensão, sendo intubado e ventilado.</p> <p>infusão de noradrenalina e vasopressina, hemodiafiltração venovenosa contínua e emulsão lipídica endovenosa (ILE) (20% intralipídico 100 ml), o paciente foi tratado e recebeu alta hospitalar com sucesso.</p> <p>A lavagem gástrica ou o carvão ativado podem ser administrados em pacientes que apresentam <1 h após a ingestão e que não apresentam evidência de irritação bucal ou queimaduras. Não há evidências, no entanto, de que qualquer uma delas reduza a absorção sistêmica de GlySH.</p>
Kim et al., 2014	Coorte retrospectiva (Coreia do Sul)	-	Mortalidade - seguimento	Marcadores de prognóstico	<p>Foram incluídos 153 pacientes de janeiro de 2005 a dezembro de 2012. A intoxicação por glifosato foi determinada por história clínica, rótulos ou informações dadas pelos familiares e que constassem no prontuário. Os achados eletrocardiográficos anormais mais comuns foram o intervalo QTc prolongado, seguido de atraso na condução intraventricular e bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Os não-sobreviventes tiveram um intervalo QTc significativamente mais prolongado quando comparados com os sobreviventes (sobreviventes: 453,4 ± 33,6 milissegundos Vs não sobreviventes: 542 ± 32,0 milissegundos, P< 0,001).</p> <p>Na análise de regressão logística múltipla, a idade e o intervalo QTc foram fatores independentes para predizer a mortalidade após o controle de covariáveis.</p>
Sribanditmongkol et al., 2012	Relato de Caso			Não aborda tratamento	Estudo de caso <i>post mortem</i>



Seok et al., 2011	REPETIDO				
Bradberry et al., 2008	Não disponível				

ANEXO III.5 - Avaliação pelo método GRADE - Glifosato

Quadro III.5.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “Quais fatores são preditivos de complicações clínicas nos casos de intoxicações agudas por produtos à base de glifosato?”

a) Idade > 50 anos

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a idade acima de 50 anos	a idade abaixo de 50 anos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												

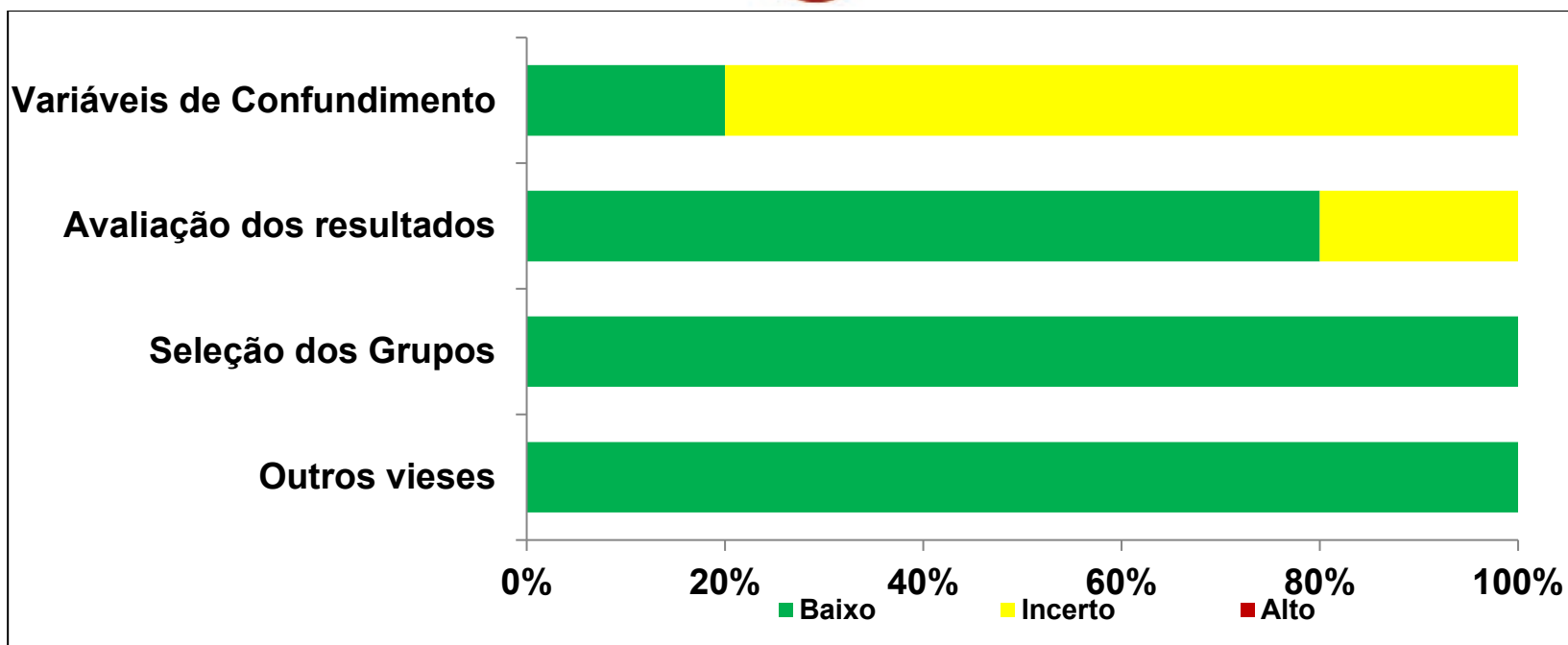


Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a idade acima de 50 anos	a idade abaixo de 50 anos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	59/566 (10.4%)	0/566 (0.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Confidence interval

Bibliografia:

1. MOON, Jeong Mi; CHUN, Byeong Jo. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clinical Toxicology*, v. 48, n. 7, p. 718–724, 2010.;
2. LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. *Academic Emergency Medicine*, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000;
3. LEE, Ching Hsing et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 26, n. 3, p. 275–281, 2008.;
4. SEOK, Su Jin et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clinical Toxicology*, v. 49, n. 10, p. 892–899, 2011.
5. KIM, Y H et al. Prognostic factors in emergency department patients with glyphosate-surfactant intoxication: point-of-care lactate testing . *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* , v. 119, n. 6, p. 604–610, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12624/abstract%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12624%0A>Added Jun 16>.



b) Volume > 125mL



Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a ingestão de volumes acima de 125 mL	ingestão de volumes menores do que 125 mL	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^{1,2,a,b}	forte associação todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	30/694 (4.3%)	7/694 (1.0%)	RR 4.28 (-- para --)	33 mais por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Justificativa

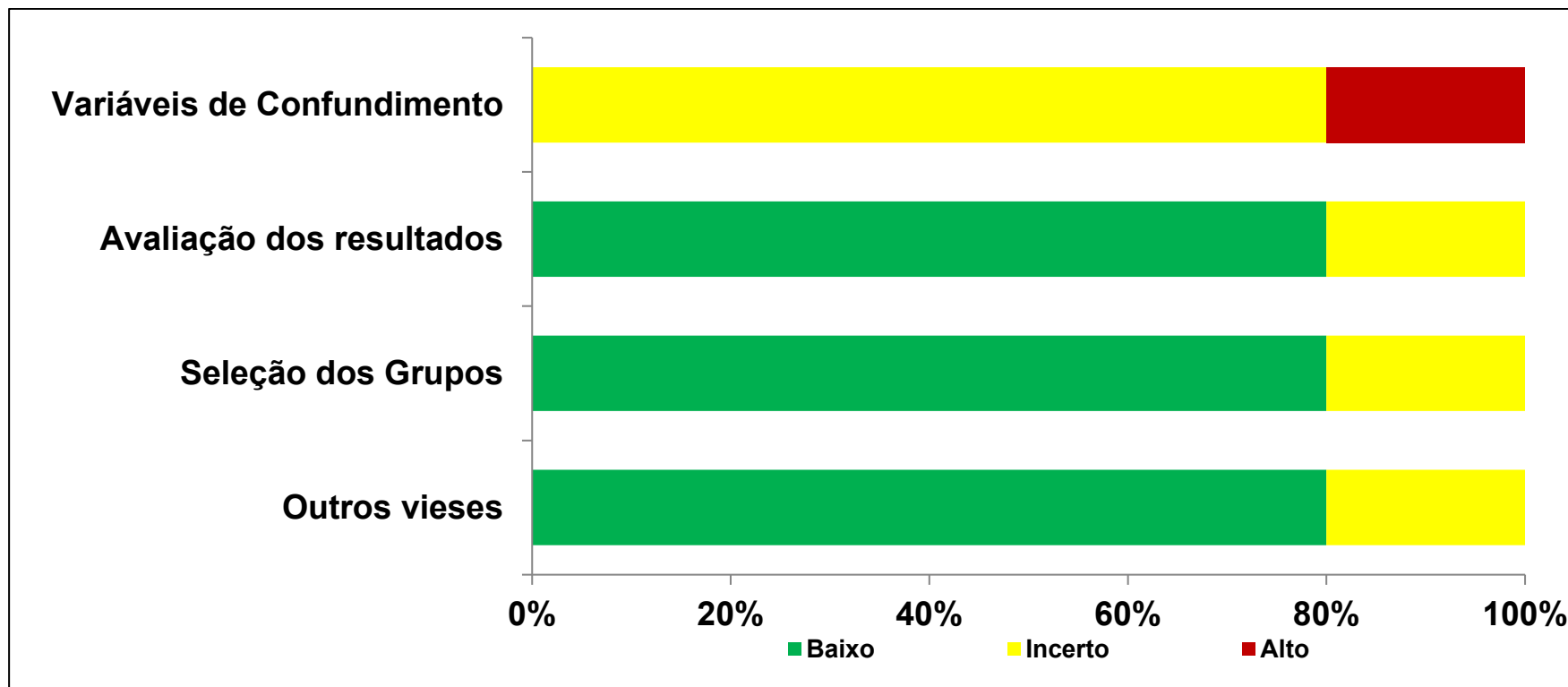
- A estimativa do volume ingerido era baseada no relato das vítimas
- Volumes ingeridos entre sobreviventes e não sobreviventes apresentam interseção entre os intervalos

Bibliografia:

- LEE, Ching Hsing et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. American Journal of Emergency Medicine, v. 26, n. 3, p. 275–281, 2008.
- LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. Academic Emergency Medicine, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000.;
- MOHAMED, Fahim et al. Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. Toxicology Letters, v. 258, p. 1–10, 2016.



4. MOON, Jeong Mi; CHUN, Byeong Jo. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clinical Toxicology*, v. 48, n. 7, p. 718–724, 2010.;
5. SEOK, Su Jin et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clinical Toxicology*, v. 49, n. 10, p. 892–899, 2011.



c) FC > 100 bpm

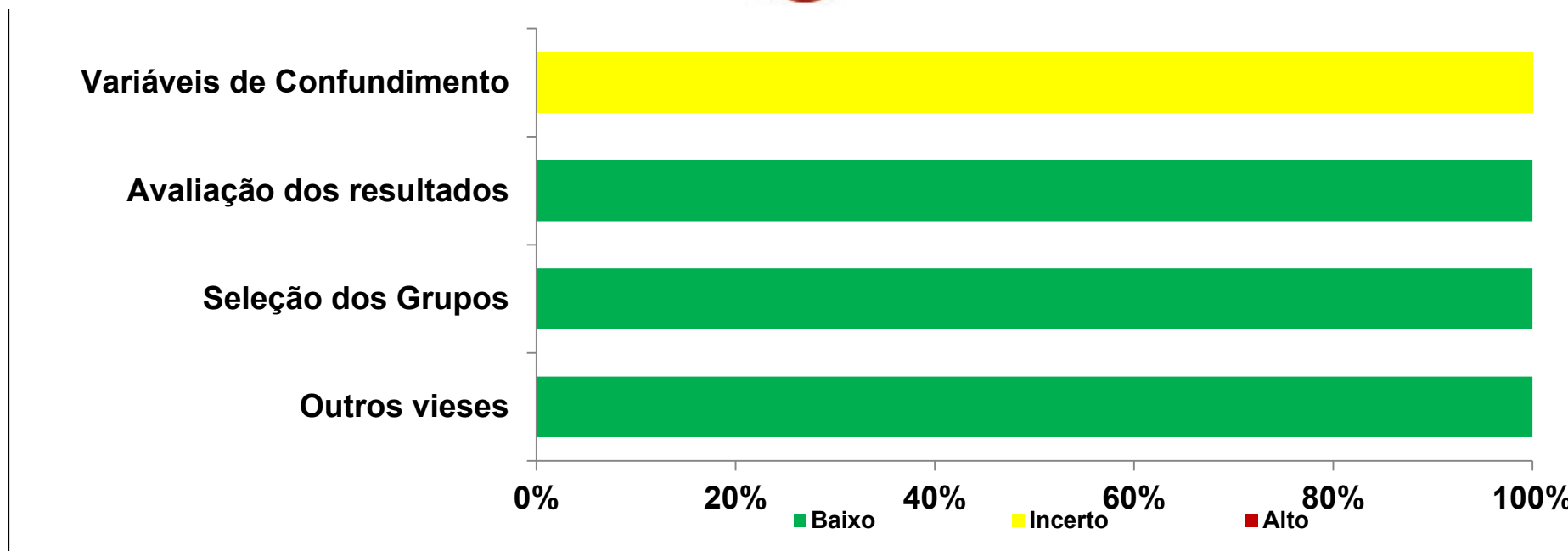


Pergunta: A FC > 100 bpm comparado a FC<100 bpm em pacientes com suspeita de intoxicações por formulações à base de glifosato, como parâmetro preditivo de complicação clínica?

Contexto: Pacientes que, na admissão, encontram-se taquicárdicos podem evoluir para outras complicações

Bibliografia: LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. Academic Emergency Medicine, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000.

Análise da evidência							No de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a FC > 100 bpm	FC<100 bpm	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	17/58 (29.3%)	41/58 (70.7%)	OR 11.038 (1.198 para 101.672)	257 mais por 1.000 (de 36 mais para 289 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE



- **Quadro III.5.2.** Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “Quais exames laboratoriais que auxiliam na avaliação e acompanhamento de pacientes que apresentam intoxicação aguda por produtos à base de glifosato?”

a) **Dosagem de Lactato**

Pergunta: [Lactato] sérico >4,7 mmol comparado a [Lactato] sérico <4,7mmol em pacientes intoxicados por produtos à base de glifosato como preditor de mortalidade

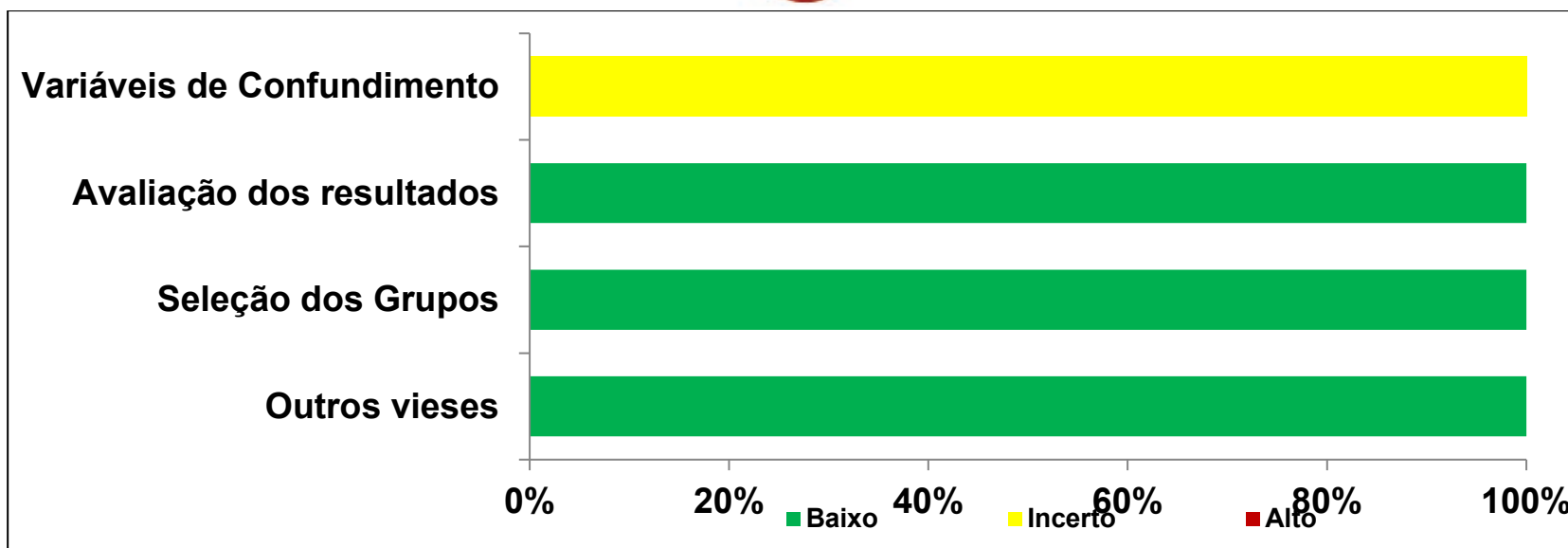
Contexto: As intoxicações por produtos à base de glifosato induzem à hipoxia e estão relacionadas a alterações bioquímicas em nível celular, que promovem a síntese de ácido lático.



Bibliografia: KIM, Yong Hwan et al. Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, v. 119, n. 6, p. 604–610, 2016.

Análise da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Lactato] sérico >4,7 mmol	[Lactato] sérico <4,7 mmol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	gradiente de dose-resposta	26/232 (11.2%)	3/232 (1.3%)	RR 8.6 (-- para --)	98 mais por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

- **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio



b) Determinação de K sérico

Pergunta: [K+] >4,5 mmol/L comparado a [K+]<4,5 mmol/L em pacientes com suspeita de intoxicação por glifosato como um preditor de complicações?

Bibliografia: MALHOTRA et al., 2010 KIM, YH et al., 2016 GARLICH et al., 2014 OZAKI; SOFUE; KURODA, 2017 KAMIJO et al., 2012 MOON; CHUN, 2010 NINCEVIC et al., 2017 THANKUR et al., 2014 MOHAMED et al., 2016 LEE, Ching Hsing et al., 2008 PALLI et al., 2011 CHAN et al., 2016 HAN, Sang Kyoong et al., 2010

Análise de Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[K+] >4,5 mmol/L	[K+]<4,5 mmol/L	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
		Mortalidade										



Análise de Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[K+] >4,5 mmol/L	[K+]<4,5 mmol/L	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	estudo observacional	grave ^{1,a}	não grave	não grave	grave ^{1,a}	gradiente de dose-resposta	38/398 (9.5%)	0.0%	não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Tempo de internação (seguimento: variação 10 dias para 30 dias)												
2	estudo observacional	grave ^{1,a}	não grave	não grave	grave ^{1,a}	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. gradiente de dose-resposta	29/77 (37.7%)	0/77 (0.0%)	não estimável		⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

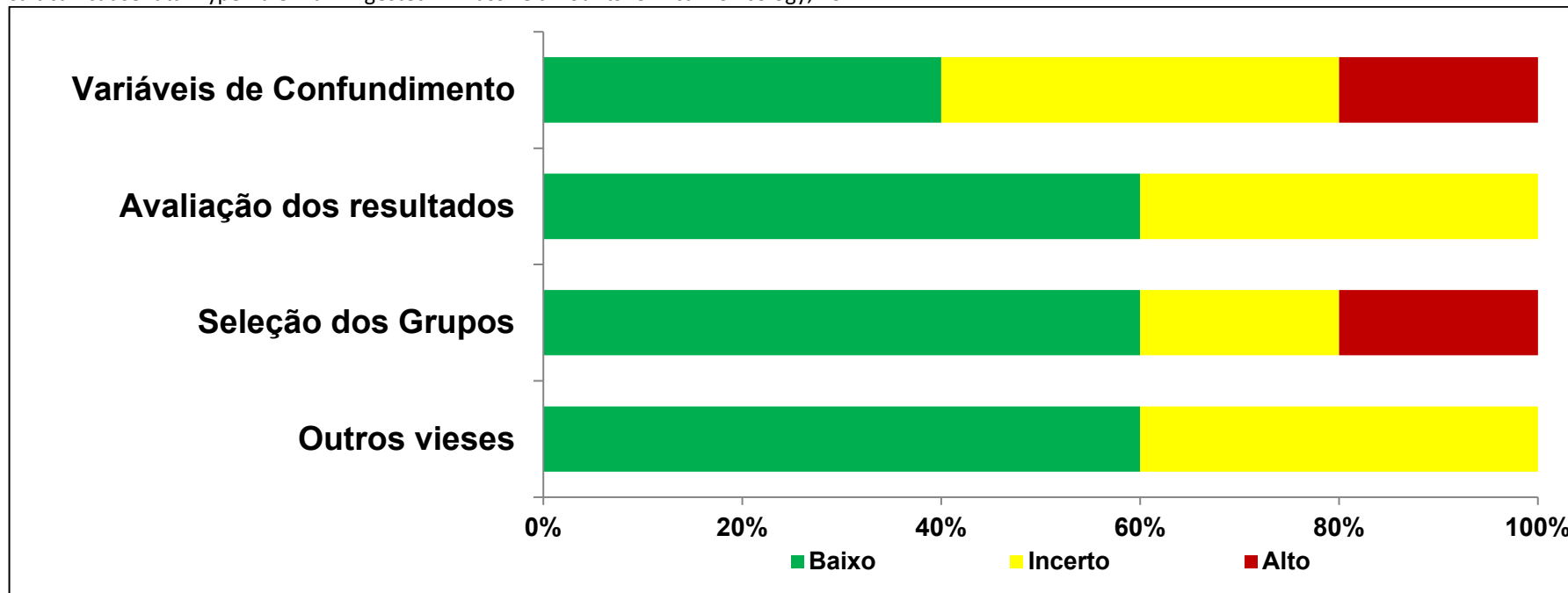
Explicações

a. Os estudos do tipo "Relato de Caso" possuem alto viés de seleção e não fornecem dados quantitativos com intervalos de confiança ou análise estatística mais robusta.



Referências

1. Yoshito Kamijo, Miyo Mekari, Kuniko Yoshimura, Tomomichi Kan'o, and Kazui Soma. Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. *Clinical Toxicology*; 2012.



c) Dosagem de creatinina

Pergunta: [Cr]serica.1,4 mg/dL comparado a [Cr]serica<1,4mg/dL em pacientes com suspeita de intoxicação por produtos à base de glifosato como fator preditivo de complicações

Contexto: Uma das complicações apresentadas por pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato é a falência renal.

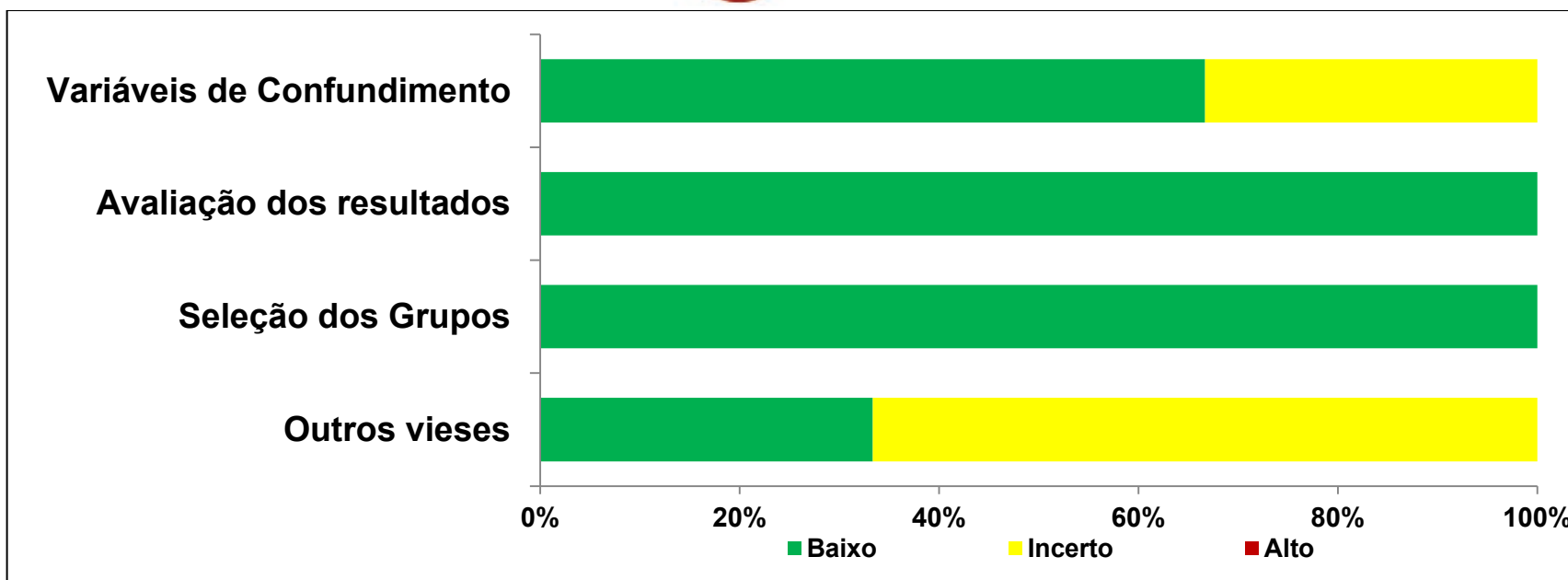
Bibliografia: EE, Ching Hsing et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 26, n. 3, p. 275–281, 2008. LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. *Academic*



Emergency Medicine, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000. MOHAMED, Fahim et al. Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. Toxicology Letters, v. 258, p. 1–10, 2016

Avaliação de Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Cr]serica.1, 4 mg/dL	[Cr]serica<1,4mg/dL	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
3	estudo observacional	não grave	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	27/441 (6.1%)	48/441 (10.9%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E

CI: Confidence interval



d) Gasometria arterial

Pergunta: Solicitação de gasometria comparado a não solicitá-la para o acompanhamento de pacientes com suspeita de intoxicação por formulações à base de glifosato

Contexto: A acidose metabólica é uma das complicações mais comuns observadas em pacientes com suspeita de intoxicação por formulações à base de glifosato

Bibliografia: MOON, Jeong Mi; CHUN, Byeong Jo. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clinical Toxicology*, v. 48, n. 7, p. 718–724, 2010; KHOT, Rajashree et al. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicology International*, v. 21, n. 3, p. 328, 2014.; LEE, Ching Hsing et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 26, n. 3, p. 275–281, 2008. LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. *Academic Emergency Medicine*, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000.; KAMIJO, Yoshito et al. Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. *Clinical Toxicology*, v. 50, n. 2, p. 159, 2012.



Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Acidose metabólica									



6	estudo observacional	grave ^{1,2,a}	não grave	não grave	não grave	forte associação gradiente de dose-resposta	Paciente de 69 anos, com histórico de intoxicação com 500mL de RoundUp. Na admissão, apresentava assistolia com ECG indicativo de taquicardia ventricular (TV) refratária a antiarrítmicos. Testes revelaram hipercalemia extrema (10,7 mEq / L) e alterações metabólicas acidose (pH: 7,005, PaCO ₂ : 41,6 mm Hg, BE: 20,7 mmol / L, HCO ₃ ⁻ : 10,1 mmol / l), além de outras alterações (Khot, 2014). Coorte retrospectiva onde 76 pacientes com histórico de ingestão intencional de glifosato identificou como fatores preditivos de complicações (idade, volume de ingestão e outras) identificou acidose metabólica foi a complicação médica mais comum, a qual é observada nas primeiras 24 h após a ingestão do produto (Moon, 2010). O surfactante presente nas formulações à base de glifosato podem contribuir para o estabelecimento da acidose metabólica observada nas intoxicações agudas por esses produtos (Kim, 2016). Em estudo retrospectivo com 131 pacientes, as seguintes alterações laboratoriais foram observadas: leucocitose (68,0%), baixas doses de bicarbonato (48,1%), acidose (35,8%), disfunção hepática (33,6%), hipercapnia (30,9%), hipoxemia (28,4%) e insuficiência renal (17,1%) (Lee 2000). Lee e colaboradores (2008), posteriormente estabeleceram quatro	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	----------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	---	--	------------------	---------



Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							preditores de complicações observadas em pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato (anormalidades no RX torácico, acidose metabólica, creatinina sérica e taquicardia), por meio de uma modelo de regressão. Todos eles, com exceção da creatinina podem ser obtidos em apenas 10 a 20 minutos, sendo de fácil interpretação.		

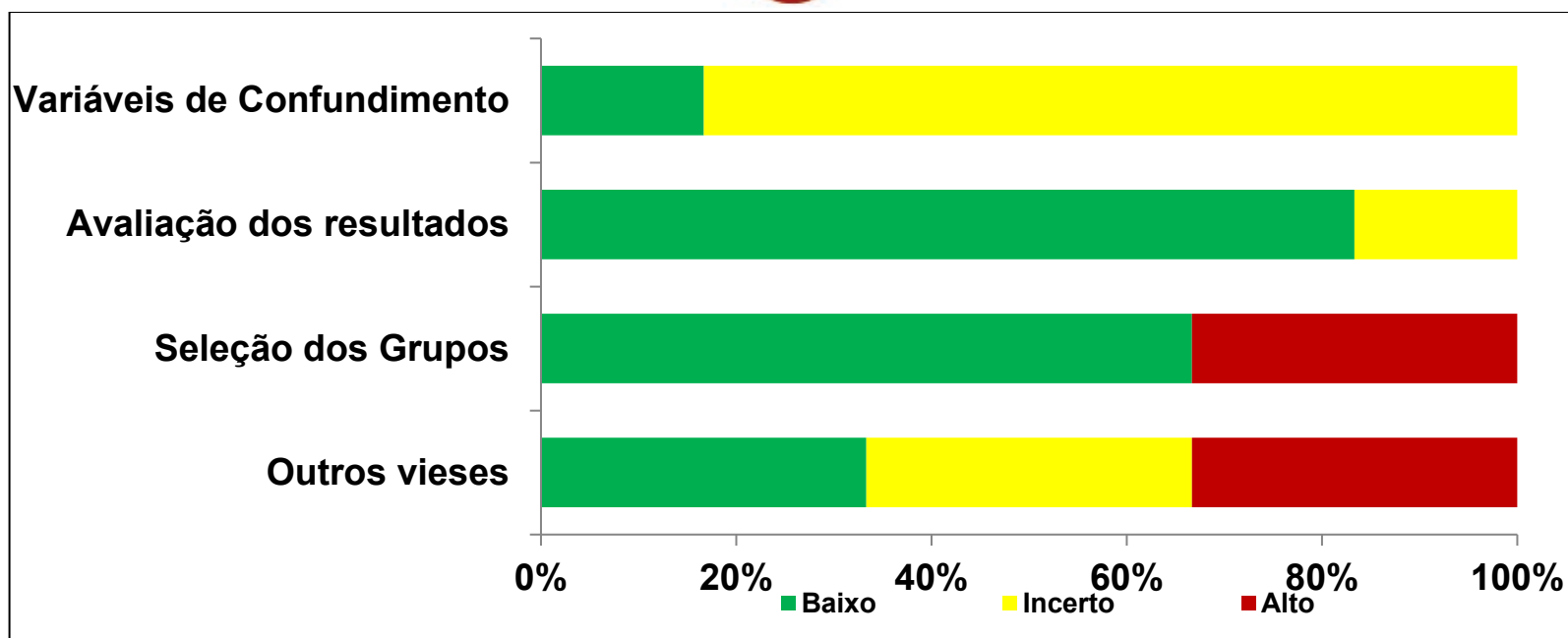
CI: Confidence interval

Justificativa

a. Os estudos do tipo "Relato de Caso" possuem alto viés de seleção e não fornecem dados quantitativos com intervalos de confiança ou análise estatística mais robusta.

Referências

1. KHOT, Rajashree et al.. Glyphosate Poisoning with Acute Pulmonary Edema. Toxicology International; 2014.
2. Yoshito Kamijo, Miyo Mekari, Kuniko Yoshimura, Tomomichi Kan'ô, and Kazui Soma. Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. Clinical Toxicology; 2012.





Quadro III.5.3. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “Quais exames auxiliares permitem o acompanhamento e avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação por produtos à base de glifosato?”.

Pergunta: Quais exames complementares devem ser solicitados para a avaliação clínica inicial e acompanhamento de pacientes com suspeita de intoxicação por produtos à base de glifosato?

Contexto: Diversos estudos indicam que na maioria dos casos de intoxicação por produtos à base de glifosato, é observado um prolongamento no intervalo QT, além de outras alterações cardíacas

Bibliografia: KIM, Yong Hwan et al. Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate- surfactant herbicide-poisoned patients. American Journal of Emergency Medicine, v. 32, n. 3, p. 203–207, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.09.025>>. _____. Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, v. 119, n. 6, p. 604–610, 2016; KAMIJO, Yoshito; TAKAI, Michiko; SAKAMOTO, Tetsuya. A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan. Clinical Toxicology, v. 54, n. 2, p. 147–151, 2016.; LEE, Hsin Ling et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. Academic Emergency Medicine, v. 7, n. 8, p. 906–910, 2000.; MOON, Jeong Mi; CHUN, Byeong Jo. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. Clinical Toxicology, v. 48, n. 7, p. 718–724, 2010; OZAKI, Taro; SOFUE, Tadashi; KURODA, Yasuhiro. Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication Successfully Treated With Continuous Hemodiafiltration and Direct Hemoperfusion: Case Report. Therapeutic Apheresis and Dialysis, v. 21, n. 3, p. 296–297, 2017; NINCEVIC, Zeljko et al. Severe glyphosate - surfactant herbicide poisoning ; successful treatment - case report. v. 4, n. 1, p. 202–204, 2017.

Avaliação da Evidência							Impacto	Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eletrocardiograma									



6	estudo observacional	grave ^{1,2,a}	não grave	não grave	grave ^{1,2,a}	nenhum	Observa-se que produtos contendo sal de potássio (Roundup Maxload e Touchdown IQ) favorecem a hipercalemia e o prolongamento dos intervalos QRS e QT, com pico na onda T,. (KAMIJO; TAKAI; SAKAMOTO, 2016). Relato de caso no qual paciente, 47 anos, vítima de intoxicação intencional com formulação à base de glifosato, apresentou um ECG com alargamento do QRS largo (134 ms) e prolongamento no QTc (550ms) (CHAN et al., 2016). 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%) (MOON; CHUN, 2010). 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. (KIM et al., 2014). ECG sugestivo de taquicardia ventricular (TV), associado a um quadro de hipercalemia grave (10,7 mEq/L), acidose metabólica (pH 7,005; PaCO2 41,6 mm Hg; BE20,7 mmol/L, HCO3-; 10,1 mmol/L)(KAMIJO et al., 2012); Alterações anormais no ECG observadas em pacientes com	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	------------------------	-----------	-----------	------------------------	--------	--	------------------------	---------



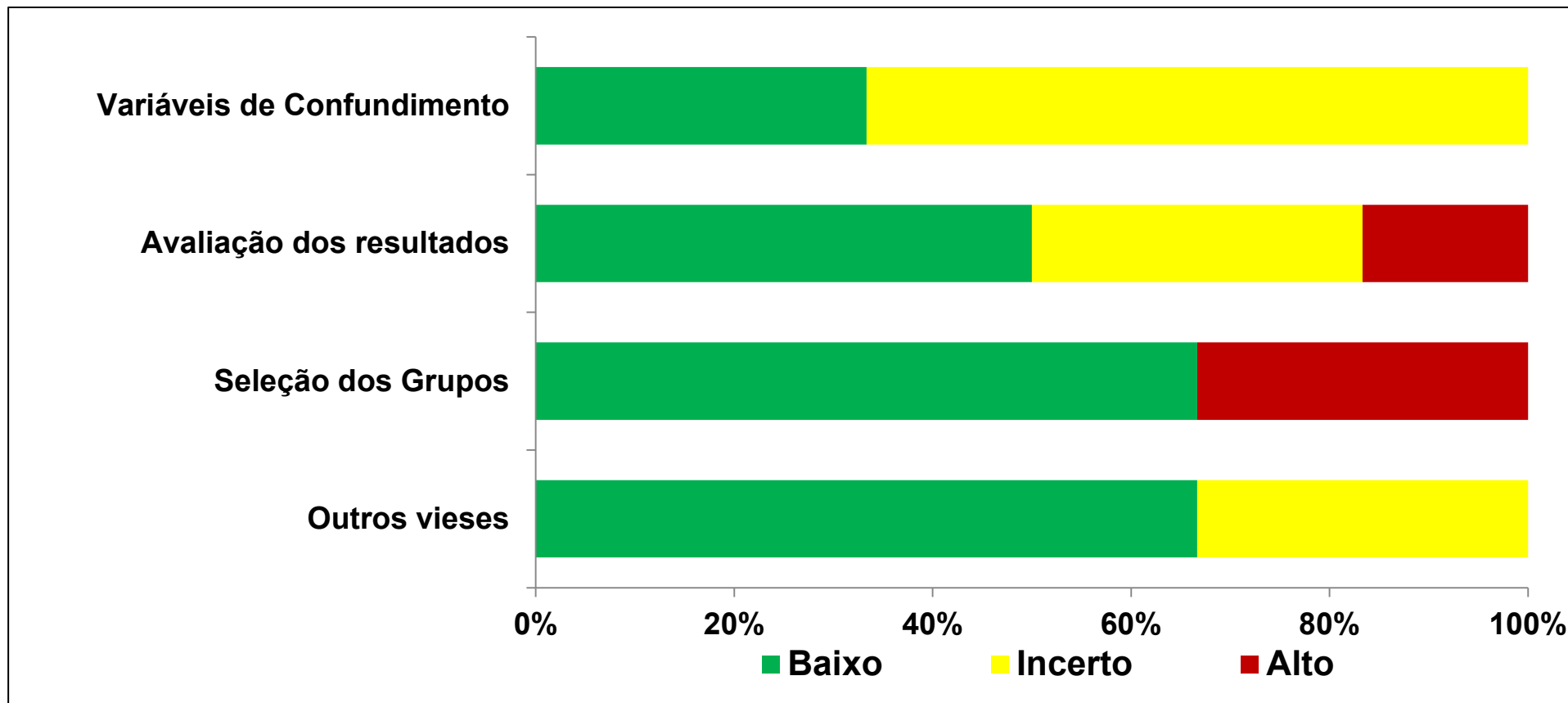
Avaliação da Evidência							Impacto	Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							histórico de exposição aguda ao glifosato, admitidos em um serviço de emergência, principalmente taquicardia sinusal e alterações inespecíficas de ST-T. D(LEE, Hsin Ling et al., 2000)		
Radiografia de Tórax									

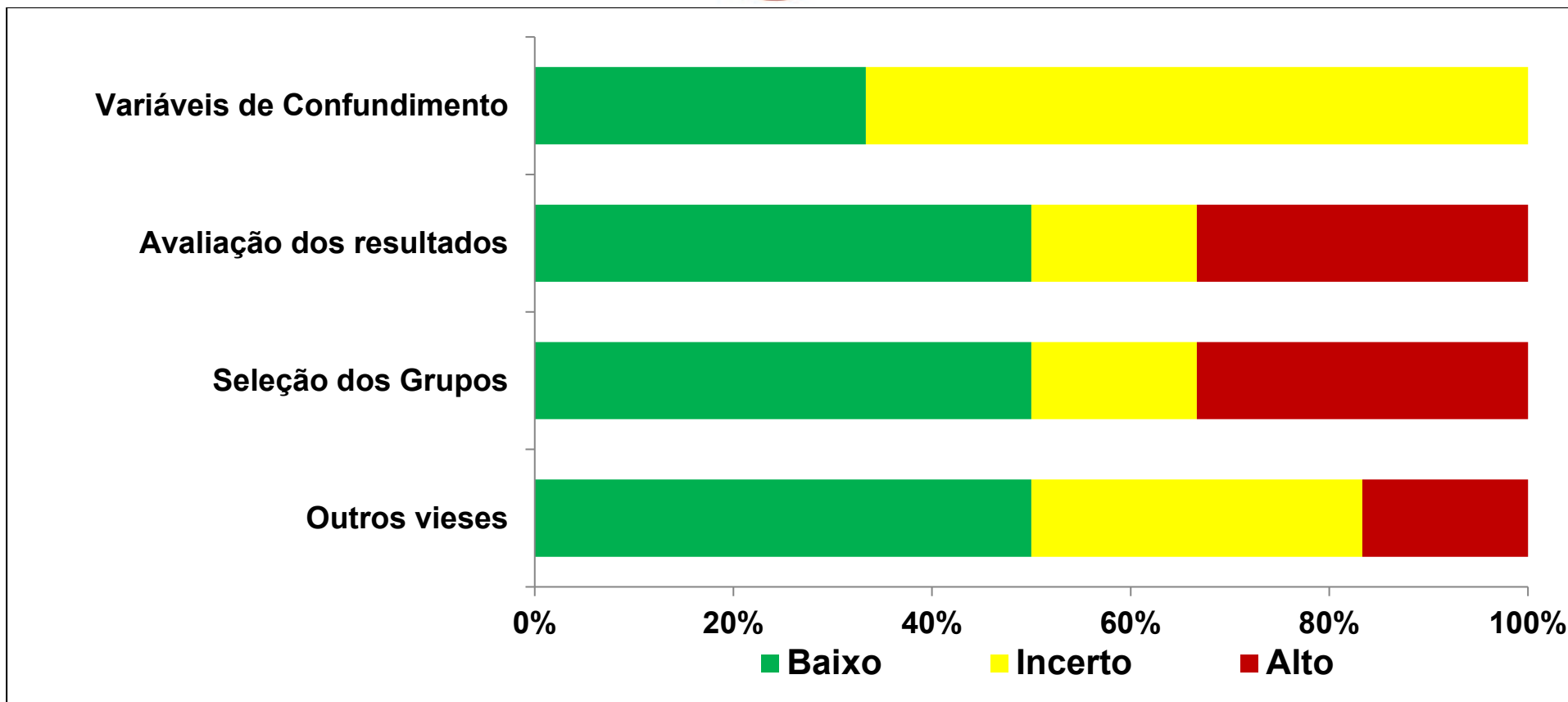


7	estudo observacional	grave ^{3,4,a}	não grave	não grave	grave ^{3,4,a}	nenhum	Dentre 76 vítimas de intoxicação intencional com formulações à base de glifosato, em 17 (22.4%) foram observadas anormalidades radiográficas, sendo que 7 pacientes apresentaram infiltrados pulmonares e 10 foram diagnosticados com edema agudo de pulmão (MOON; CHUN, 2010). 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 (LEE, Hsin Ling et al., 2000) As complicações pulmonares são associadas à mortalidade de pacientes vítimas de exposição aguda a formulações contendo glifosato (LEE, Ching Hsing et al., 2008; NINCEVIC et al., 2017; OZAKI; SOFUE; KURODA, 2017) A lesão pulmonar aguda é observada em pacientes intoxicados por formulações contendo POEA (KAMIJO; TAKAI; SAKAMOTO, 2016)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	------------------------	-----------	-----------	------------------------	--------	--	------------------------	------------



CI: Confidence interval







Quadro III.5.4. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “Quais são os métodos de descontaminação e eliminação efetivos na intoxicação por glifosato?” Foi utilizada a ferramenta GRADEpro GDT. O risco de viés foi avaliado conforme descrito na metodologia, considerando diversos fatores a depender do delineamento do estudo.

Terapia Dialítica

Pergunta: Terapia dialítica comparado a não utilizá-la em casos graves de intoxicação por produtos à base de glifosato

Contexto: Nas intoxicações graves com formulações 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.

Bibliografia: CHAN, Cheng-Wei et al. Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication. *Critical Care Medicine*, v. 44, n. 1, p. e45–e47, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201601000-00042>>. ; HOUR, Billy T. et al. Herbicide roundup intoxication: Successful treatment with continuous renal replacement therapy. *American Journal of Medicine*, v. 125, n. 8, p. e1–e2, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.022>>. KHOT, Rajashree et al. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicology International*, v. 21, n. 3, p. 328, 2014. Disponível em: <<http://www.toxicologyinternational.com/text.asp?2014/21/3/328/155389>>. GARLICH, Fiona M. et al. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clinical Toxicology*, v. 52, n. 1, p. 66–71, 2014.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	terapia dialítica	não utilizá-la	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
3	estudo observacional	grave ^{1,2,3,a}	grave ^{1,2,3,b,c}	não grave	grave ^{1,2,3,a,d}	nenhum	0/3 (0.0%)	-	-	-	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Confidence interval

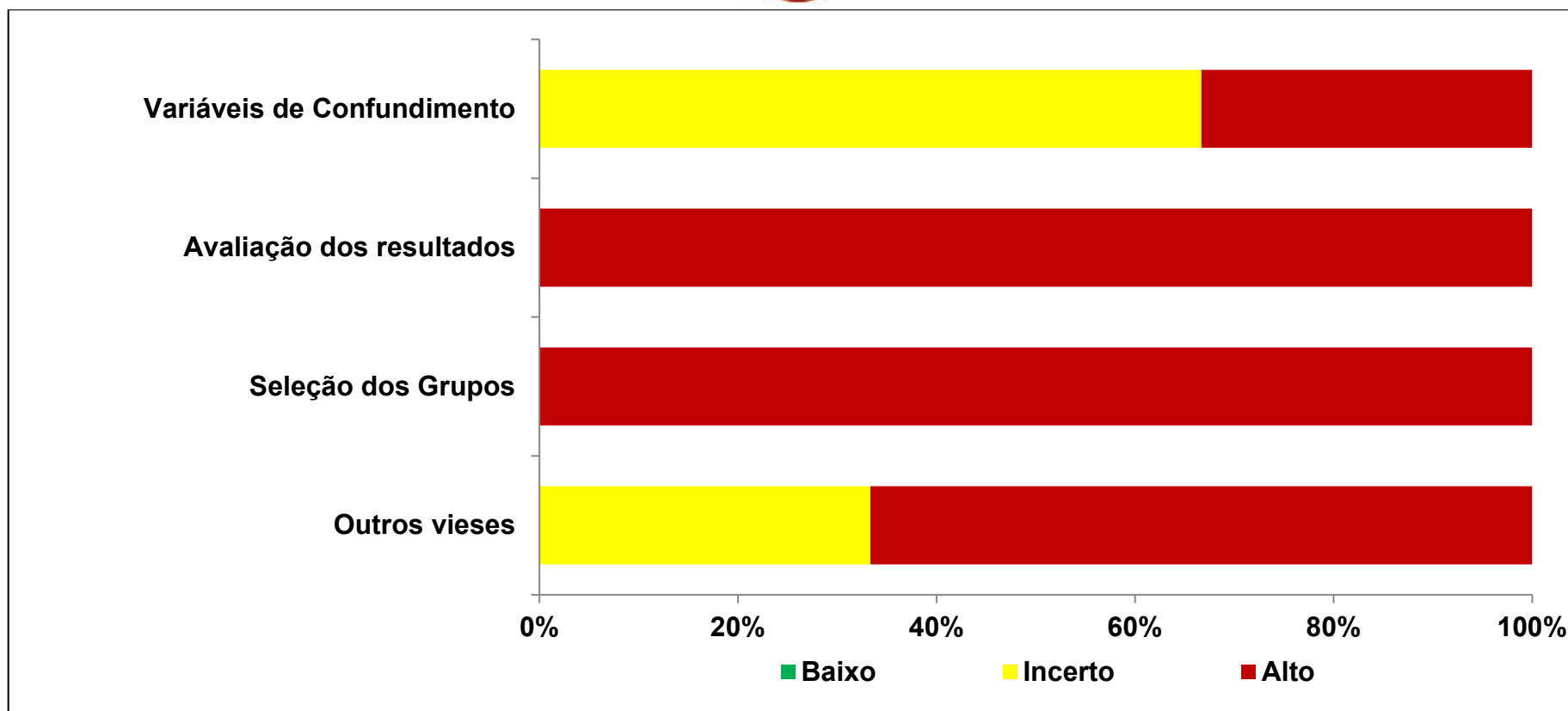


Explicações

- a. Os estudos do tipo "Relatos de Casos" possuem alto viés de seleção e não fornecem parâmetros quantitativos com análise estatística ou intervalos de confiança.
- b. Idade e tempo de atendimento após a ingestão do produto são distintos
- c. Intoxicações por formulações distintas
- d. Utilização de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO) associada ao método dialítico de escolha

Referências

1. GARLICH, Fiona M. et al.. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. . Clinical Toxicology; 2014.
2. HOUR, Billy T. et al.. Herbicide roundup intoxication: Successful treatment with continuous renal replacement therapy. . American Journal of Medicine; 2012.
3. CHAN, Cheng-Wei et al.. Successful Extracorporeal Life Support in a Case of Severe Glyphosate-Surfactant Intoxication. . Critical Care Medicine; 2016.



Quadro III.5.5. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a questão: “Qual é a conduta e tratamento inicial para pacientes com histórico de intoxicação de produtos à base de glifosato que desenvolvem hipotensão refratária?”

Pergunta: A infusão lipídica comparado a não utiliza-la para a correção da hipotensão refratária observada em alguns pacientes intoxicados por formulações à base de glifosato



Contexto: A administração parenteral de emulsão lipídica tem se mostrado efetiva para a 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

Bibliografia: GIL, Hyo-Wook et al. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clinical Toxicology*, v. 51, n. 8, p. 767–771, 2013.

Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2013.821129>>; HAN, Sang Kyoon et al. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clinical Toxicology*, v. 48, n. 6, p. 566–568, 2010.; YOU, Y; JUNG, W J; LEE, M J. Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse. *The American journal of emergency medicine*, v. 30, n. 9, p. 2097.e1-2, 2012.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a infusão lipídica	não utiliza-la	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tempo de internação (seguimento: média 10 dias; Escala de: 4,8 para 11,6)												
3	estudo observacional	grave ^{1,2,a}	grave ^{1,2,b}	não grave	grave ^{1,2,a}	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. gradiente de dose-resposta	24	20	-	0 (0 para 0)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade												



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a infusão lipídica	não utiliza-la	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{3,c}	não grave	não grave	grave ^{3,d}	gradiente de dose-resposta	0/22 (0.0%)	1/20 (5.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

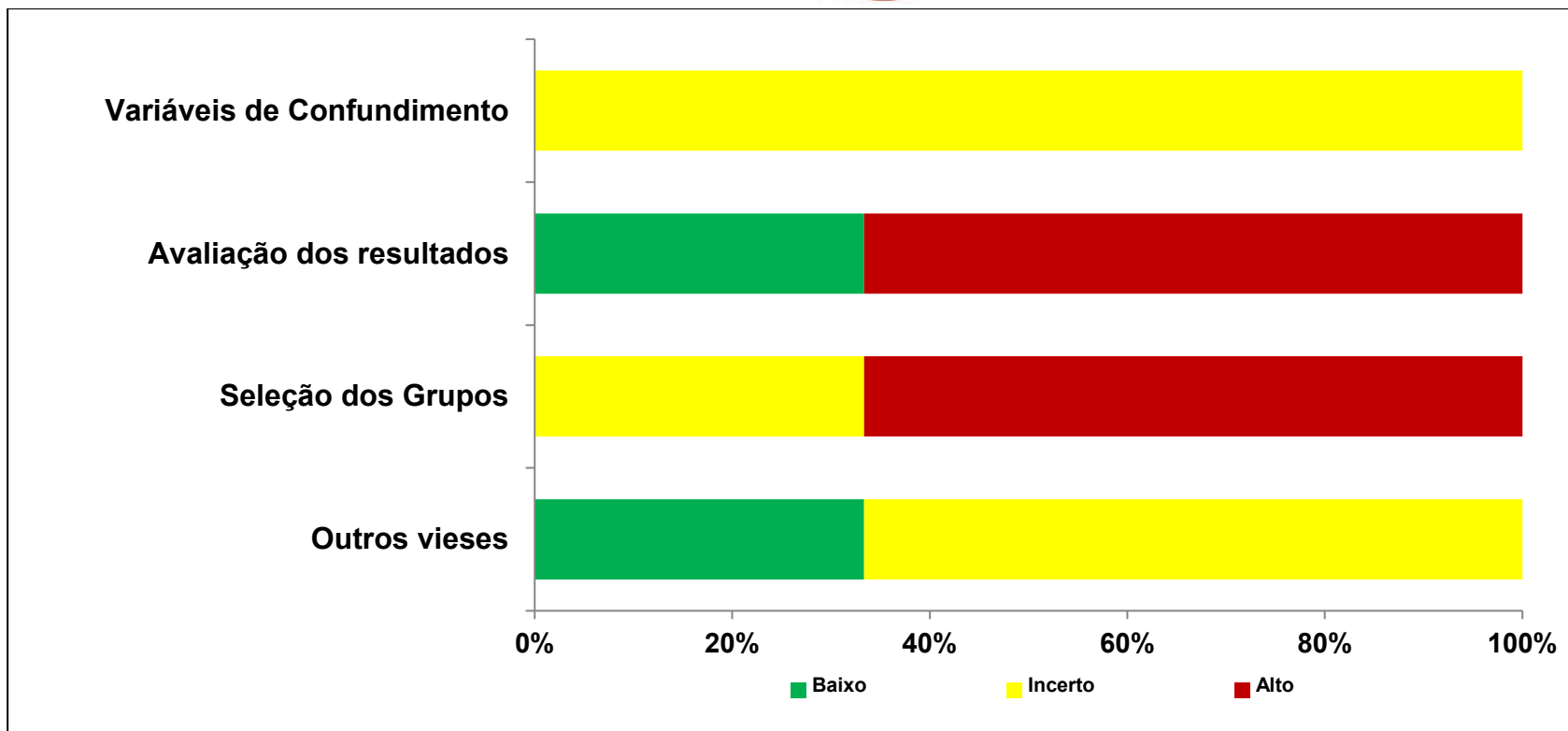
CI: Confidence interval

Explicações

- a. Os estudos do tipo "Relatos de Casos" possuem alto viés de seleção e não fornecem parâmetros quantitativos com análise estatística ou intervalos de confiança.
- b. O tipo de formulação e a quantidade ingerida podem influenciar nas manifestações observadas
- c. Número de pacientes expostos à terapia é baixo

Referências

1. YOU, Y, JUNG, W J, LEE, M J.. Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant-induced cardiovascular collapse.. The American journal of emergency medicine; 2012.
2. HAN, Sang Kyoon et al.. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide.. Clinical Toxicology; 2010.
3. GIL, Hyo-Wook et al.. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication.. Clinical Toxicology; 2013.



ANEXO III.6 – AVALIAÇÃO DE RECOMENDAÇÕES POR GRADE

QUADRO III.6.1 – Tabela com o detalhamento da avaliação consensual do Grupo Elaborador das recomendações para o diagnóstico de Intoxicações por agrotóxicos a base de glifosato.



PERGUNTA: Quais são os critérios de gravidade específica para intoxicações agudas por glifosato?			
P População intoxicada por glifosato			
I/E Sinais e sintomas			
C Ausência da intervenção			
O Mortalidade; Internação; Discapacidade			
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 type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Estudo retrospectivo, com análise dos prontuários de 131 pacientes diagnosticados com intoxicação oral por produtos à base de glifosato, admitidos em unidade de emergência entre 1988-1995, 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) (LEE, Hsin Ling et al., 2000) .</p> <p>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) (LEE, Ching Hsing et al., 2008).</p> <p>Moon e Chun sugerem, a partir de uma análise multivariada, como fatores preditivos de mortalidade em vítimas de intoxicação por produtos à base de glifosato: a idade superior a 50 anos (OR =0,267; p=0.027; IC 95% 0.083–0.861), 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</p>	



		<p>alterações radiográficas de tórax, (OR=0.278; p= 0.049; IC 95% 0.078–0.994). Os autores também concluíram que 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 (MOON; CHUN, 2010).</p> <p>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 HCO_3^- (r = - 0,380, p<0,001).O volume de surfactante foi mais relevante para complicações clínicas do que para o volume de ingrediente de glifosato: hipotensão, RR, 1,047 (IC, 1,017-1,077; p=0,002) vs. RR, 1,017 (p=0,003); insuficiência respiratória, RR, 1,033 (IC, 1,006-1,060; p=0,016) vs. RR, 1,010 (p=0,040); lesão aguda renal, RR, 1.042 (CI, 1.012–1.074; p=0,006) vs. RR, 1,013 (p=0,029); e deterioração mental, RR, 1,032 (CI, 1.006–1.059; p=0,015) vs. RR, 1.012 (p=0,024). Não houve diferença de sintomas entre os grupos de diferentes fórmulas dos surfactantes e sim, pelo volume ingerido (SEOK et al., 2011).</p> <p>A insuficiência renal aguda é uma complicação comum observada em pacientes intoxicados por for formulações à base de glifosato, principalmente em indivíduos acima de 40 anos. Os valores de</p>	
--	--	--	--



		<p>creatinina sérica, muitas vezes dentro da normalidade na admissão, devem ser monitorados (MOHAMED et al., 2016).</p> <p>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 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).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios</p>		
Valores e preferencias	<p><input type="checkbox"/> Bem aceito</p> <p><input type="checkbox"/> Indiferente</p> <p><input type="checkbox"/> Mal aceito</p>		



Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input 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 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 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		



Tipo de recomendação	Conclusão			
	Recomendação forte contra a intervenção <input 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	Considere como fatores preditivos de complicações nas vítimas de intoxicação por formulações à base de glifosato: <ul style="list-style-type: none">▪ idade > 50 anos,▪ quantidade ingerida igual ou superior a 125mL de produto,▪ frequência cardíaca > 100 bpm, na admissão			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Quais são os testes auxílios na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com glifosato?				



P População intoxicada por glifosato			
I testes laboratoriais (Determinação de K sérico, Dosagem de Lactato, dosagem de creatinina)			
C Ausência da intervenção			
O Mortalidade; Internação; Discapacidade			
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 (Det. K sérico – tempo internação) <input checked="" type="checkbox"/> Baixa (Det. K sérico - mortalidade) <input checked="" type="checkbox"/> Moderada (Dosagem de lactato) <input checked="" type="checkbox"/> Alta (Dosagem de creatinina)	<p>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 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).</p> <p>A hipercalemia é observada nos casos de ingestão de formulações à base de K(KAMIJO et al., 2012; MOON; CHUN, 2010), sendo também um preditor independente de mortalidade, quando apresenta valores acima de 4,5mmol/L (KIM, Y H et al., 2016; LEE, Hsin Ling et al., 2000).</p> <p>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,</p>	



		<p>níveis elevados de creatinina (Cr) e hipercalemia se mostraram altamente relacionadas a desfechos indesejados e à mortalidade (LEE, Ching Hsing et al., 2008)</p> <p>A insuficiência renal aguda é uma complicação comum observada em pacientes intoxicados por for 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 (MOHAMED et al., 2016).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios</p>		
<p>Valores e preferencias</p>	<p><input type="checkbox"/> Bem aceito</p> <p><input type="checkbox"/> Indiferente</p> <p><input type="checkbox"/> Mal aceito</p>		



Custos	Os custos associados à intervenção são pequenos? <input 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 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 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 <input 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	Na admissão e para o acompanhamento da evolução de pacientes com suspeita de exposição aguda a produtos à base de glifosato, solicite a dosagem sérica de: <ul style="list-style-type: none"> • Lactato • K⁺ • Creatinina 			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Quais são os testes auxiliam na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com glifosato?				
P População intoxicada por glifosato				
I gasometria				
C Ausência da intervenção				
O Mortalidade; Internação; Discapacidade				
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 type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	A complicação mais frequente observada em 76 vítimas de intoxicação por herbicidas à base de glifosato foi a acidose metabólica (36,8%)(MOON; CHUN, 2010), sendo essa uma complicação também observada por outros estudos (HSIN-LING LEE, MD, KUAN-WEN CHEN, MD, CHIH-HSIEN CHI, MD, JENG-JONG HUANG, MD, LIANG-MIIN TSAI, MDFigure, 2000; KHOT et al., 2014; KIM, Y H et al., 2016; LEE, Ching Hsing et al., 2008).	
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input 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 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 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 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 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 type="checkbox"/>	Recomendação forte a favor da intervenção <input type="checkbox"/>
Recomendação	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.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Quais são os testes auxiliam na avaliação clínica do paciente com suspeita de intoxicação com glifosato?				
P População intoxicada por glifosato				
I outros exames				
C Ausência da intervenção				
O Mortalidade; Internação; Discapacidade				
S Clínicos e observacionais				
Benefícios e riscos	Julgamento	Evidências		Considerações adicionais
	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	Em pacientes intoxicados com produtos 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 (KAMIJO; TAKAI; SAKAMOTO, 2016). Anormalidades do ECG observadas entre 76 pacientes vítimas de intoxicação aguda por		



		<p>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, $p = 0,010$). (MOON; CHUN, 2010).</p> <p>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: $542 \pm 32,0$, $P < 0,001$) (KIM, Yong Hwan et al., 2014).</p> <p>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 (LEE, Hsin Ling et al., 2000).</p>	
--	--	---	--



		<p>Alterações no intervalo QT (KIM, Yong Hwan et al., 2016).</p> <p>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 (MOON; CHUN, 2010). As complicações pulmonares são associadas à mortalidade de pacientes vítimas de exposição aguda a formulações contendo glifosato (LEE, Ching Hsing et al., 2008; NINCEVIC et al., 2017; OZAKI; SOFUE; KURODA, 2017)</p> <p>A lesão pulmonar aguda é observada em pacientes intoxicados por formulações contendo POEA (KAMIJO; TAKAI; SAKAMOTO, 2016).</p>	
	<p>Qual a qualidade da Evidência</p> <p><input type="checkbox"/> Sem estudos</p> <p><input type="checkbox"/> Muito baixa</p> <p><input type="checkbox"/> Baixa</p> <p><input type="checkbox"/> Moderada</p> <p><input type="checkbox"/> Alta</p>		
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios</p>		



Valores e preferências	<input 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 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 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 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 type="checkbox"/>	Recomendação forte a favor da intervenção <input type="checkbox"/>
Recomendação	Na admissão de pacientes com suspeita de exposição aguda a produtos à base de glifosato, solicite eletrocardiograma (ECG) e Raio X de tórax, principalmente os com suspeita de intoxicação moderada ou grave.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				



Prioridades de pesquisa	
--------------------------------	--

QUADRO III.3.2 – Tabela com o detalhamento da avaliação consensual do Grupo Elaborador das recomendações para o tratamento de Intoxicações por agrotóxicos a base de glifosato

PERGUNTA: Quais são os métodos de eliminação efetivos na intoxicação por glifosato?			
P População intoxicada com agrotóxicos			
I métodos de eliminação			
C Ausência da intervenção			
O Redução da mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	<p>Qual a qualidade da Evidência</p> <p><input type="checkbox"/> Sem estudos</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa</p> <p><input type="checkbox"/> Baixa</p> <p><input type="checkbox"/> Moderada</p> <p><input type="checkbox"/> Alta</p>	<p>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: $C_{inicial}=240$ mcg/mL e $C_{final}=92,6$ mcg/mL (GARLICH et al., 2014).</p> <p>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</p>	



		<p>agente duplo inotrópico. A hemodiálise venosa contínua (CVVH) também foi aplicada simultaneamente com ECMO, sendo observada uma redução considerável na concentração plasmática de glifosato: $C_{4,5h}=970$ ppm e $C_{134h}= 3,54$ mcg/mL. (CHAN et al., 2016).</p> <p>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 hora.(HOUR et al., 2012)</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input 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 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 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 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 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				



Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Qual é o tratamento inicial para o paciente intoxicado com glifosato?			
P População intoxicada com agrotóxicos inibidores de colinesterase			
I administração parenteral de emulsão lipídica			
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 (tempo de internação) <input type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada (mortalidade) <input type="checkbox"/> Alta	<p>Foi demonstrado por meio de um estudo clínico aberto, de grupos paralelos, no qual 64 pacientes, com histórico de ingestão intencional de formulações à base 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 (GIL et al., 2013).</p> <p>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</p>	



	<p>submetido hemodiálise contínua por sete dias, recebeu alta (YOU; JUNG; LEE, 2012).</p> <p>Paciente de 52 anos de idade, após ingestão intencional de 300 mL de uma formulação contendo 41% de isopropilamina de glifosato e 15% de POEA, 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 <i>bolus</i>, 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 <i>em bolus</i> (100/60 mmHg). Transcorridas cinco horas do início da terapia, as drogas vasoativas foram reduzidas, considerando a normalização da pressão arterial (60/100 mmHg)(HAN, Sang Kyoong et al., 2010).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos</p> <p><input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios</p>	



Valores e preferências	<input 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 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 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 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recomendação	Considere a administração parenteral de emulsão lipídica* em pacientes com histórico intoxicação grave por produtos à base de glifosato, que apresentem hipotensão refratária, mesmo após medidas de suporte, na seguinte posologia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				