

PORTARIA Nº 79, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

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

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

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

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

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

ANEXO

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS - CAPÍTULO 2

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico nas intoxicações agudas por inibidores de colinesterase

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

Anamnese

Na assistência a uma pessoa intoxicada por inibidores de colinesterase, o prognóstico se mostra mais favorável quando, no atendimento inicial, é possível: identificar o agente tóxico, estimar a quantidade absorvida, determinar a via de exposição e o tempo transcorrido desde a exposição até

o atendimento. Estas informações favorecem um diagnóstico mais preciso, o qual, por sua vez, direciona as decisões terapêuticas e resulta em um melhor prognóstico ⁸.

Ponto de Boa Prática

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

São Informações essenciais ⁹:

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

Ponto de Boa Prática

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

Ponto de Boa Prática

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

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

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

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

Sinais e sintomas das intoxicações agudas com inibidores de colinesterase

As manifestações clínicas observadas nas intoxicações com inibidores da colinesterase dependem do mecanismo e da intensidade com a qual os diversos receptores colinérgicos, presentes em diferentes órgãos e tecidos, são estimulados. Esses receptores são classificados em muscarínicos e nicotínicos. Os primeiros, de uma forma geral, fazem parte da inervação parassimpática de diversos órgãos e tecidos, sendo também encontrados no sistema nervoso central (SNC) e em

glândulas exócrinas parassimpáticas. Por outro lado, receptores nicotínicos estão localizados na medula adrenal, na junção mioneural e em neurônios pós-ganglionares de cadeias parassimpáticas e simpáticas ².

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

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

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

Ponto de Boa Prática

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

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

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

Ponto de boa prática

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

Ponto de boa prática

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

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

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

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

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

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

Fases observadas nas intoxicações agudas com inibidores de colinesterase

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

Entretanto, é preciso considerar que em alguns casos há uma possibilidade de superposição de sinais e sintomas¹⁹.

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

Ponto de boa prática

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

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

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

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

O seu tratamento é fundamentado no suporte vital, atentando para o monitoramento da função respiratória e do equilíbrio hidroeletrólítico. É preciso realizar uma abordagem multiprofissional considerando a possibilidade de complicações resultantes do longo período de restrição no leito e de intubação prolongada⁶

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

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

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

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

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

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

Transtorno neuropsiquiátrico crônico ^{15,17,18}

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

Recomendação

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

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

Avaliação de gravidade

Ponto de boa prática

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

- Sinais de distúrbios do sistema nervoso central, incluindo alterações no estado de alerta (em especial uma pontuação na escala Glasgow ≤ 13);
- Sinais de alterações na função respiratória (movimentos respiratórios; ruídos respiratórios; alterações na oximetria de pulso, gasometria e na capacidade vital forçada ou o volume expiratório forçado em um segundo, na espirometria);

- Fasciculações ou debilidade muscular;
- Frequência cardíaca menor de 60 bpm ou maior que 100 bpm;
- Hipotensão arterial;
- Exposição intencional ao agrotóxico (tentativas de suicídio).

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

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

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

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

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

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

Evidências

Em estudo realizado com 176 pacientes, dos quais 31 desenvolveram a síndrome intermediária, foi observado que a maioria apresentou fraqueza muscular no pescoço como característica inicial, sendo que esse mesmo grupo evoluiu para insuficiência respiratória (20/26). Idade acima de 45 anos (Risco Relativo -RR 2,23; Intervalo de Confiança -IC 95% 1,14 - 4,38) e intoxicação por dimetil organofosforados (RR 4,87; IC 95% 1,82 - 13,04) foram fatores associados ao desenvolvimento da síndrome intermediária. O escore obtido na escala de intoxicação IPCS PSS e na escala de Glasgow são preditores de agravamento e mortalidade. A mortalidade, no geral, foi de 28,4% (n= 50/176); sendo que 40% (n =20/50) ocorreu entre pacientes que desenvolveram a síndrome intermediária e insuficiência respiratória ²⁷.

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

Avaliação de gravidade

Ponto de boa prática

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

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

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

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

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

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

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

Ponto de boa prática

Não se basear somente na intensidade da miose e outras manifestações colinérgicas como salivação, a diaforese, a polaciúria e o lacrimejamento para a avaliação da gravidade da intoxicação, pois essas não guardam relação com o prognóstico ³.

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

Recomendação

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

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

Evidências

A Escala de Peradeniya (EP) foi aplicada em 50 pacientes intoxicados por organofosforados, admitidos em uma unidade de saúde, sendo 66% desses do sexo masculino; a maioria com idade inferior a 39 anos. Os desfechos avaliados pelo estudo foram morbidade e mortalidade. Na admissão, os pacientes foram classificados de acordo com a EP como apresentando uma intoxicação leve (50%), moderada (44%) e grave (6%). Nos pacientes graves foi observada uma incidência significativamente maior de insuficiência respiratória (100%), um maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva e maior percentual de óbito do que nos demais grupos. Esses mesmos desfechos foram gradualmente menores nos demais grupos ³¹.

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

Há estudos que apontam o percentual de gordura corpórea, indicado pelo Índice de Massa Corporal (IMC), como um fator que aumenta a susceptibilidade de complicações diversas observadas em vítimas de intoxicações por organofosforados ³³.

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

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

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

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

Avaliações laboratoriais

As particularidades intrínsecas do agente influenciam nos efeitos biológicos observados, considerando que diferentes organofosforados podem alterar a atividade enzimática da colinesterase eritrocitária (AChE) e da colinesterase plasmática (BChE) de diversas formas e intensidade³⁵. Há ainda os que inibem preferencialmente a BChE em detrimento da AChE, havendo também indícios que a inibição da AChE é mais sensível do que a da BChE, mesmo nos casos de exposições crônicas^{2,36,37}.

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

Ponto de Boa Prática

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

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

Ponto de boa prática

Priorize a avaliação clínica do paciente para realizar o diagnóstico

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

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

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

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

Ponto de boa prática

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

- Hemograma;

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

Outros exames:

- Eletrocardiograma*;
- Raio X do tórax.

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

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

Tratamento inicial para o paciente intoxicado com inibidores da colinesterase

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

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

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

Abordagem inicial

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

Ponto de boa prática

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

Ponto de boa prática

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

Agentes vasoativos também podem ser utilizados, considerando a possibilidade de outros fatores também contribuírem para o desenvolvimento de um quadro hipotensivo⁴⁷.

Desde o início do atendimento do paciente no serviço de emergência devem ser instalados dois acessos intravenosos: um para a reposição de líquidos e administração de medicamentos, e outro **exclusivamente** para a infusão de atropina¹³.

Ponto de boa prática

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

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

Ponto de boa prática

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

Ponto de boa prática

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

Ponto de boa prática

Todos os pacientes com intoxicação moderada ou grave por organofosforados devem ser encaminhados para uma unidade de cuidados intensivos, no menor tempo possível, após realizados todos os procedimentos de reanimação e alcançada a sua estabilização⁴⁸.

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

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

Ponto de boa prática^{3,46}

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

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

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

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

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

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

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

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

Ponto de boa prática

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

Descontaminação de Pele e Mucosas

Ponto de boa prática

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

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

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

Ponto de boa prática

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

Descontaminação gástrica

Ponto de boa prática

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

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

Indução do vômito

Recomendação

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

(Verificar as considerações do Capítulo 1 das presentes diretrizes)

Carvão ativado

Recomendações

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

Recomendação condicional contra a intervenção – Anexo II.6

Evidências

Em um ensaio clínico, 1.310 pacientes, maiores de 14 anos, intoxicados com inibidores de colinesterase, foram randomizados em três grupos: um que recebeu dose única de carvão ativado (440), um que recebeu múltiplas doses (429) e o último que não recebeu nenhuma dose (441). O histórico de êmese antes do atendimento, êmese forçada ou lavagem gástrica foi semelhante entre os grupos.

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

Não foi evidenciada nenhuma redução significativa na necessidade de intubação, no desenvolvimento de convulsões, no tempo até a morte ou agravamento clínico com o uso de

carvão ativado em doses múltiplas ou única. A duração média da ventilação (excluindo as mortes) foi semelhante no grupo que recebeu doses múltiplas e no grupo que não recebeu a intervenção. Contudo, essa foi mais longa nos pacientes tratados com dose única de carvão ativado.

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

Nível de Evidência: alto - Anexo II.5

Ponto de Boa Prática

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

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

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

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

Ponto de boa prática

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

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

As **complicações** associadas ao uso do carvão ativado, ou a técnica, são: pneumonia aspirativa ⁵⁴⁻⁶³; empiema ⁶⁴; pneumotórax⁶⁵; bronquiolite obliterante⁶⁶, insuficiência respiratória^{59,67,68}, cavernas pulmonares ⁶⁸; mediastinite⁶⁹; doença pulmonar crônica⁷⁰; Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SARA⁷¹, linfangioleiomiomatose pulmonar⁷², granuloma, ⁷³, constipação ⁵⁸ infecção respiratória ⁷⁴, abrasão corneana ^{56,75} êmese ^{58,76-78} e alterações hidroeletrólíticas⁵⁶.

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

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

Lavagem gástrica

Recomendações
Não é recomendável o uso rotineiro de lavagem gástrica em pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase Recomendação forte contra a intervenção (Anexo II.6)
Evidências
Foi encontrada uma revisão sistemática na qual foram avaliados 56 estudos de metodologias diversas. Desses, 23 eram ensaios clínicos controlados e randomizados, que avaliaram a eficácia e a segurança de utilização da lavagem gástrica para intoxicações com organofosforados diversos. Desses, por sua vez, foram selecionados 6 estudos nos quais todos os pacientes receberam como procedimento de base a lavagem gástrica na sua forma múltipla ou única. Nenhum dos estudos comparou a referida intervenção com a sua não realização. No geral, nenhum dos estudos indicou se houve ou não uma remoção significativa do agente tóxico no lavado gástrico. Os benefícios do procedimento foram incertos, com a perspectiva de que talvez lavagens múltiplas contribuíssem para a redução da mortalidade e para o desenvolvimento de insuficiência respiratória. Assim, apesar do uso generalizado de lavagens gástricas múltiplas para o tratamento de intoxicação por organofosforados em alguns países, não há, atualmente, nenhuma evidência de alta qualidade para apoiar sua eficácia clínica ⁸⁰ . Nível de evidência: muito baixa - Anexo II.5

Ponto de Boa Prática
Pode ser considerado o uso da lavagem gástrica somente nos casos de ingestão de dose potencialmente letal de agrotóxicos em que a exposição tenha ocorrido 60 minutos (até 1 hora) antes do atendimento, desde que eles não tenham sido diluídos em solventes orgânicos e corrosivos ² . Caso opte pela sua realização, proteja a via aérea do paciente. O procedimento deve ser realizado, em pacientes conscientes e que consentem a sua realização.

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

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

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

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

Ponto de Boa Prática

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

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

Medidas de eliminação em pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos

Catárticos

Recomendação

Não se recomenda o uso de catárticos como medida de eliminação para o tratamento do paciente intoxicado por inibidores de colinesterase

Recomendação forte contra a intervenção - Anexo II.6

Evidências

Não foram encontrados ensaios clínicos comparativos sobre a utilização de catárticos *versus* placebo para o tratamento de pacientes vítimas de intoxicação aguda por inibidores da colinesterase. Visto que esses compostos por si só causam diarreia, o que pode levar a um desequilíbrio eletrolítico, tal condição pode ser exacerbada pela administração de **catárticos**, sugerindo que o risco de dano pode superar seus potenciais benefícios ¹⁴

Nível de evidência: muito baixa - Anexo II.5

Eliminação extracorpórea

Ponto de boa prática

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

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

- Insuficiência renal aguda causada por um agente (potencialmente) nefrotóxico;
- Comprometimento do metabolismo e excreção da substância tóxica na presença de insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

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

A eficácia das medidas de eliminação extracorpóreas depende do volume de distribuição de cada agrotóxico. Além disso, no caso específico dos organofosforados, ela provavelmente está relacionada à solubilidade lipídica do composto. Assim, essas intervenções podem ser úteis para a depuração de organofosforados não-lipossolúveis, como é o caso do dimetoato e do metamidofós. Contudo, são pouco efetivas para os casos de intoxicação com organofosforados muito lipossolúveis, como o fention¹⁴.

Recomendação

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

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

Evidências

Foram encontrados quatro estudos que avaliaram a utilização de técnicas de eliminação extracorpórea para o tratamento de pacientes com intoxicação aguda por organofosforados⁸⁴⁻⁸⁷. Um deles comparou pacientes tratados com hemoperfusão (grupo experimental) com um grupo controle ($p < 0,05$). As taxas de hospitalização foram maiores no grupo experimental ($p < 0,01$). Além disso, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na taxa de mortalidade entre o grupo controle⁸⁴.

Em outro estudo realizado com 260 pacientes com intoxicação aguda grave por organofosforados, o grupo que recebeu a hemoperfusão teve uma redução significativa ($p < 0,05$) na incidência de síndrome intermediária (5/130 vs. 14/130), na mortalidade (12/130 vs. 25/130) e no tempo de recuperação de 50% da AChE ($5,0 \pm 3,2$ vs. $5,8 \pm 2,4$ dias) em relação ao grupo controle⁸⁵.

Para a comparação entre técnicas de eliminação combinadas (hemoperfusão mais hemofiltração contínua e hemoperfusão mais hemodiálise sustentada de baixa eficiência), 56 pacientes também gravemente intoxicados por organofosforados foram distribuídos em dois grupos de tratamento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de internação hospitalar ou em relação aos indicadores bioquímicos e parâmetros hemodinâmicos; na taxa de sobrevivência ou na taxa de mortalidade ($p > 0,05$) entre os grupos⁸⁶.

Por fim, em um estudo clínico aberto não randomizado, onde 68 pacientes com intoxicação grave por organofosforados foram avaliados, as taxas de mortalidade (1/34) e de rebote (1/34) foram significativamente ($p < 0,05$) menores no grupo que recebeu hemoperfusão e hemodiálise do que no grupo controle (6/34 e 4/34, respectivamente). Os tempos de atropinização, de recuperação da atividade de colinesterase, de recuperação de consciência, de extubação e de hospitalização foram todos menores no grupo tratamento, assim como o uso total de atropina ($p < 0,05$). No entanto, a falta de randomização e o efetivo reduzido de pacientes torna a potência do estudo insuficiente⁸⁷.

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

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

Ponto de boa prática

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

Terapia com troca de plasma ou transfusão de hemácias

Visto que alguns organofosforados inativam a AChE por meio de ligação irreversível, a administração de AChE recombinante ou plasma fresco congelado, o qual é rico em butirilcolinesterase, pode auxiliar na neutralização do agente tóxico livre⁸⁹. A transfusão de hemácias também tem sido proposta como terapia alternativa para a reposição da enzima na sua forma ativa. Inclusive, há indícios de que essa intervenção melhora alguns desfechos, como é o caso do tempo de internação hospitalar⁹⁰.

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

Tratamento farmacológico

Intervenções consideradas:

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

Antidototerapias

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

Antidototerapia com atropina

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

Ponto de boa prática

Administre atropina rapidamente após o diagnóstico clínico da síndrome colinérgica relacionada à intoxicação por organofosforados ou carbamatos, para reverter os efeitos muscarínicos da intoxicação ¹³.

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

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

Recomendações

Realizar a administração de atropina em doses incrementais até que se alcance a atropinização. Recomendação forte a favor da intervenção (Anexo II.6)

Evidências

Um ensaio clínico randomizado comparou o uso de atropina em bolus com a sua administração incremental em pacientes intoxicados por organofosforados ⁹⁴.

O primeiro grupo (n= 81) recebeu bolus de 2-5 mg de atropina IV a cada 10-15 min, até atingir a atropinização; depois, a atropinização foi mantida reduzindo-se a dose ou aumentando a duração entre as doses de atropina. O segundo grupo (n= 75) recebeu uma dose inicial de 1,8-3,0 mg de atropina IV, dobrando a dose inicial a cada 5 min até atropinização; sendo em seguida administrado, a cada hora, de 10-20% da dose requerida para atropinização. Os pacientes de ambos os grupos que, apresentavam menos de 36 h da intoxicação, receberam também pralidoxima.

Os pacientes do segundo grupo, apresentaram menor mortalidade (6/75 vs. 18/80; p<0,05), menor duração de tempo média para a atropinização (23,90 vs. 151,74 min; p<0,001) e menor toxicidade por atropina (12,0 vs. 28,4 %; p<0,05), em comparação com o primeiro grupo. A incidência de síndrome intermediária (4% vs. 13,6%, p<0,05) e a necessidade de suporte respiratório (8% vs. 24,7%, p<0,05) também foram menores nesse grupo.

Nível de Evidência: Moderada - Anexo II.5

Um ensaio clínico, randomizado, com 60 pacientes diagnosticados com intoxicação aguda grave por organofosforados mostrou que a infusão contínua de atropina combinada com cloreto de pralidoxima é mais eficaz do que a administração em bolus repetidos de atropina. Foram utilizados

como desfechos o tempo (min) e a dose (mg) para a atropinização, o tempo para recuperação da atividade enzimática, a gravidade da evolução pela escala de APACHE II e a mortalidade ⁹⁵.

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

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

- Dar uma dose de ataque, em bolus, de 0,6 a 3 mg, rapidamente, via IV;
- Dobrar a dose a cada 5 min, até o paciente estar atropinizado (frequência cardíaca acima de 80 bpm; pressão arterial sistólica acima de 80 mmHg; ausculta pulmonar limpa)
- Após alcançar a atropinização, administrar por meio de infusão contínua de 10-20% da dose total de atropina requerida para atropinização a cada hora em solução salina 0,9%;
- **Monitorar o paciente cuidadosamente para toxicidade colinérgica recorrente ou começo da toxicidade por atropina, a qual se manifesta por meio de taquicardia, ausência de sons intestinais, hipertermia, delírio e retenção urinária;**
- Se os sintomas colinérgicos reaparecerem a qualquer momento, recomeçar as doses em bolus até o paciente estar atropinizado novamente e aumentar a taxa de infusão em 20% por hora.

Ver fluxograma anexo 2F

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

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

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

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

Ponto de boa prática

Monitorize os Sinais de toxicidade por atropina ¹³:

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

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

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

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

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

Ponto de boa prática

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

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

Ponto de boa prática

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

Oximas

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

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

Recomendação

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

Recomendação condicional contra a intervenção (Anexo II.6)

Evidências

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

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

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

Outras intervenções farmacológicas

Terapia com benzodiazepínicos

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

Ponto de boa prática

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

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

Terapia com sulfato de magnésio

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

Outros agentes

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

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

Ponto de boa prática

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

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

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

Acompanhamento de pacientes vítimas de intoxicação aguda por inibidores da colinesterase

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

Neuropatia tardia induzida por organofosforados

Ponto de Boa Prática

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

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

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

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

Além da inibição da esterase susceptível à neuropatia (NTE), mencionados na introdução do presente capítulo, estudos experimentais propõem outros mecanismos relacionados ao desequilíbrio homeostático de cálcio. A fosforilação exarcebada e o acúmulo de proteínas estruturais no citosol de células sinápticas, fenômeno comumente observado em quadros neurodegenerativos, seria uma consequência do estímulo de “quinases cálcio-calmodulina dependentes” ocasionados pela presença do organofosforado. Sendo assim, o uso de bloqueadores de canal de cálcio pode representar, uma alternativa para a prevenção das neuropatias induzidas por organofosforados. Contudo, ainda não há evidências que confirmem a sua efetividade¹⁰⁹.

Ponto de Boa Prática

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

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

Transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados

Como o diagnóstico desse transtorno é essencialmente clínico, o reconhecimento de que ele se relaciona à exposição a organofosforados é fundamental para que os pacientes recebam os benefícios de um acompanhamento oportuno¹¹⁰.

Ponto de Boa Prática

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

Critérios diagnósticos utilizados para o transtorno neuropsiquiátrico crônico induzido por organofosforados¹¹¹

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

Ponto de Boa Prática

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

Acompanhamento de pacientes vítimas de tentativas de suicídio

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

Ponto de Boa Prática

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

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

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

Ações de Vigilância em Saúde

Ponto de Boa Prática

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

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

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

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

Ponto de Boa Prática

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

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

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

Referências Bibliográficas

1. Ministério do Meio Ambiente I. Relatórios de comercialização de agrotóxicos - Boletim 2016 [Internet]. Brasília; 2018. Available from: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>
2. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. 2015;33:133–51.
3. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Bmj*. 2007;334(7594):629–34.
4. Peter J, Sudarsan TI, Moran JL. Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(11):735–46.
5. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2015.
6. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):37–49.
7. Moretto A LM. Poisoning by organophosphorus insecticide and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurgery, Psychiatry* 1998; 64 463-468. 1998;64:463–8.
8. Roberts JR, Reigart JR. Recognition and Management of Nonrelaxing. United States

- Environmental Protection Agency. 2013.
9. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(2):249–81.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos de Suporte Avançado de Vida. 2ª. Urgência. P de I para o S 192-S de AM de, editor. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde; 2016.
 11. Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap.* 2011;155(3):219–30.
 12. Colômbia M de la PS. Guía de Atención Integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinestasa (Organofosforados y Carbamatos). 2008.
 13. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* 2004 Dec;8(6):R391-7.
 14. Blain PG. Organophosphorus poisoning (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011 May;2011.
 15. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India [Internet].* 2000;48(4):308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146591>
 16. Jamal F, Haque QS, Singh S. Interrelation of Glycemic Status and Neuropsychiatric Disturbances in Farmers with Organophosphorus Pesticide Toxicity. *Open Biochem J [Internet].* 2016;10(1):27–34. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOBIOCI-10-27>
 17. Ghimire SR, Parajuli S. Chronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorder: A case report. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:275–7.
 18. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: A prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med.* 2008;5(7):1143–53.
 19. Vasconcellos LFR, Leite AC, Nascimento OJM. Organophosphate-induced delayed neuropathy: Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(4):1003–7.
 20. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. Pesticides and depression in male applicators. *Environ Health Perspect.* 2014;122(9):984–91.
 21. World Health Organization. WHO human health risk assessment toolkit : chemical hazards. *IPCS Harmon Proj Doc.* 2010;xv, 87 p.
 22. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH. Mortality rate and pattern following carbamate methomyl poisoning. Comparison with organophosphate poisoning of comparable toxicity. *Clin Toxicol.* 2011;49:828–33.
 23. Dubey TN, Yadav S, Kawre KK. Correlation of Severity of Organophosphorus Poisoning as Assessed by Peradeniya Organophosphorus Poisoning Scale with Serum Amylase and CPK Level. *Int J Contemp Med Res.* 2016;3(9):2534–7.
 24. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: Aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev.* 2006;25(1):1–14.
 25. Palimar V. Intermediate Syndrome in. 2005;27(1):971–3.
 26. Palimar V. REVIEW OF INTERMEDIATE SYNDROME IN. 2006;34–5.
 27. Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clin Toxicol.* 2013;51(9):838–45.

28. NK Sundaray KR. Organophosphorus Poisoning : Current management guidelines. *Med Updat.* 2010;5:420–5.
29. Clinical MOH, Guidelines P. Management of Poisoning. 2011.
30. Palaniappan V. Current Concepts in the Management of Organophosphorus Compound Poisoning. In: *Current Concepts in the Management of Organophosphorus*. 2013. p. 427–33.
31. Vernekar P V, Shivaraj K. Peradeniya organophosphorus poisoning scale (POP) as a predictor of respiratory failure and mortality in organophosphorus poisoning. *Sch J Appl Med Sci* [Internet]. 2017;5(5B):852–6. Available from: https://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwitua3S_o_NAhXCKo8KHZVXC6MQFgheMAc&url=http://eprints.manipal.edu/3264/1/POTJ_YOGA__STUDY.pdf&usg=AFQjCNEKL1MIYpHrOdhr8gGHJQgoTRvK-w&sig2=FnuqPDZOyQMVSAcKwAGoHA&bvm
32. Laudari S. Cardiovascular Effects of OP Poisoning Cardiovascular Effects of Acute Organophosphate Poisoning. *Asia Pac J Med Toxicol* [Internet]. 2014;3(June):64–7. Available from: http://apjmt.mums.ac.ir/pdf_3045_da121c2958d222d201ff1c762c96db75.html
33. Lee DH, Jung KY, Choi YH, Cheon YJ. Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2014;32(7):693–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.030>
34. Saadeh AM, Farsakh NA, Al-Ali MK, Basma P. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart.* 1997;77:461–4.
35. Prasad M, Gouda HS, Hallikeri VR. Case Report Plasma cholinesterase : double-edged parameter in the diagnosis of acute organophosphorus poisoning. *Med Sci Law.* 2010;50:159–60.
36. Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, Mohamed F, Gawarammana I, Bowe SJ, et al. Acute human lethal toxicity of agricultural pesticides: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7(10):10–1.
37. Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, Giordano ME, Schettino T. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *BioMed Res International.* 2013;2013(1):8.
38. Kachaiyaphum P, Howteerakul N, Sujirarat D, Siri S, Suwannapong N. Serum cholinesterase levels of Thai chilli-farm workers exposed to chemical pesticides: Prevalence estimates and associated factors. *J Occup Health.* 2010;52(1):89–98.
39. Pearson M, Metcalfe C, Jayamanne S, Gunnell D, Weerasinghe M, Pieris R, et al. Effectiveness of household lockable pesticide storage to reduce pesticide self-poisoning in rural Asia: a community-based, cluster-randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017 Oct;390(10105):1863–72.
40. Abdullat IM, Battah AH, Hadidi KA. The use of serial measurement of plasma cholinesterase in the management of acute poisoning with organophosphates and carbamates. *Forensic Sci Int.* 2006;162(1–3):126–30.
41. Shadnia S, Okazi A, Akhlaghi N, Sasanian G, Abdollahi M. Prognostic value of long QT interval in acute and severe organophosphate poisoning. *J Med Toxicol.* 2009;5(4):196–9.
42. Hernández AF, Amparo Gómez M, Pérez V, García-Lario J V., Pena G, Gil F, et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. *Environ Res.* 2006;102(1):70–6.
43. Laudari S. Cardiovascular Effects of OP Poisoning Cardiovascular Effects of Acute

- Organophosphate Poisoning. *Asia Pac J Med Toxicol*. 2014;3(June):64–7.
44. Sun IO, Yoon HJ, Lee KY. Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015;21:2900–4. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/894287>
 45. Lindell AR of C, Bernier GM(U of TMB. National Pesticide Practice Skills Guidelines for Medical & Nursing. The National Environmental Education & Training Fundation, editor. Washington, DC; 2003.
 46. CENETEC. De La Intoxicación Aguda Por Agroquímicos En El Primer Nivel De Atención De La Intoxicación Aguda Por Agroquímicos En El Primer Nivel De Atención. 2008;1–50.
 47. Davies J, Roberts D, Eyer P, Buckley N, Eddleston M. Hypotension in severe dimethoate self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Nov;46(9):880–4.
 48. Van Hoving DJ, Veale DJH, Muller GF. Clinical Review: Emergency management of acute poisoning. *African J Emerg Med*. 2011;1(2):69–78.
 49. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*. 2008;66(4):146–8.
 50. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008 Feb;371(9612):579–87.
 51. Bouchard. Guidelines Update. *Adv Skin Wound Care*. 2010;18(4):221–3.
 52. Blain PG. Organophosphorus poisoning (acute) Search date April 2010 Organophosphorus poisoning (acute). 2011;(April 2010):1–17.
 53. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371(9612):597–607.
 54. Amigó M, Nogué S, Mir Ò. Carb??n activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6):243–9.
 55. Bosse GM, Barefoot JA, Pfeifer MP, Rodgers GC. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med*. 1995;13(2):203–9.
 56. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, Berlin R, Daya M, Pursell R, et al. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med*. 2003;41(3):370–7.
 57. Bairral B. Activated charcoal bronchial aspiration. *J Bras Pneumol*. 2012;43(6):236–8.
 58. Osterhoudt KC, Alpern ER, Durbin D, Nadel F, Henretig FM. Activated charcoal administration in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(8):493–8.
 59. Golej J, Boigner H, Burda G, Hermon M, Trittenwein G. Severe respiratory failure following charcoal application in a toddler. *Resuscitation*. 2001;49(3):315–8.
 60. Menzies D. Fatal pulmonary aspiration of oral activated charcoal. 1988;297:459–60.
 61. Harris CR, Filandrinos D. Accidental administration of activated charcoal into the lung: aspiration by proxy. *Ann Emerg Med*. 1993 Sep;22(9):1470–3.
 62. Pollack MM, Dunbar BS, Holbrook PR, Fields AI. Aspiration of activated charcoal and gastric contents. *Ann Emerg Med*. 1981 Oct;10(10):528–9.
 63. Silberman H, Davis SM, Lee A. Activated charcoal aspiration. *N C Med J*. 1990 Feb;51(2):79–80.

64. Justiniani FR, Hippalgaonkar R, Martinez LO. Charcoal-containing empyema complicating treatment for overdose. *Chest*. 1985 Mar;87(3):404–5.
65. Thomas B, Cummin D, Falcone RE. Accidental Pneumothorax from a Nasogastric Tube. *N Engl J Med*. 1996 Oct;335(17):1325–6.
66. Elliott CG, Colby T V, Kelly TM, Hicks HG. Charcoal lung. Bronchiolitis obliterans after aspiration of activated charcoal. *Chest*. 1989 Sep;96(3):672–4.
67. Gutiérrez GC, Bossert T, Espinosa JQ. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2010. 2013.
68. Francis RCE, Schefold JC, Bercker S, Temmesfeld-Wollbrück B, Weichert W, Spies CD, et al. Acute respiratory failure after aspiration of activated charcoal with recurrent deposition and release from an intrapulmonary cavern. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):360–3.
69. Caravati EM, Knight HH, Linscott MS, Stringham JC. Esophageal laceration and charcoal mediastinum complicating gastric lavage. *J Emerg Med*. 2001;20(3):273–6.
70. Graff. Chronic lung disease after activated charcoal aspiration. 2002;109(5).
71. De Weerd A, Snoeckx A, Germonpré P, Jorens PG. Rapid-onset adult respiratory distress syndrome after activated charcoal aspiration. A pitch-black tale of a potential to kill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;191(3):344–5.
72. Huber M, Pohl W, Reinisch G, Attems J, Pescosta S, Lintner F. Lung disease 35 years after aspiration of activated charcoal in combination with pulmonary lymphangiomyomatosis: A histological and clinicopathological study with scanning electron microscopic evaluation and element analysis. *Virchows Arch*. 2006;449(2):225–9.
73. Seder DB, Christman RA, Quinn MO, Knauff ME. Case Reports A 45-Year-Old Man With a Lung Mass and History of Charcoal Aspiration. 2006;1251–4.
74. George. Contaminated Commerical Charcoal.pdf. 1991.
75. McKinney PE, Phillips S, Gomez HF, Brent J. Corneal abrasions secondary to activated charcoal. *Am J Emerg Med*. 1993 Sep;11(5):562.
76. Boyd R, Hanson J. Prospective single blinded randomised controlled trial of two orally administered activated charcoal preparations. *J Accid Emerg Med*. 1999;16(1):24–5.
77. Crockett R, Krishel SJ, Manoguerra A, Williams SR, Clark RF. Prehospital use of activated charcoal: A pilot study. *J Emerg Med*. 1996;14(3):335–8.
78. Merigian. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patients. 1990.
79. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(2):61–87.
80. Li Y, Tse ML, Gawarammana I, Buckley N, Eddleston M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol Philadelphia Pa*. 2009;47(3):179–92.
81. Andrews M. Outcome of Patients with Cholinergic Insecticide Poisoning Treated with Gastric Lavage: A Prospective Observational Cohort Study. *Asia Pacific J Med Toxicol*. 2014;3(4):146–51.
82. Li Y, Yu X, Wang Z, Wang H, Zhao X, Cao Y, et al. Gastric lavage in Acute organophosphorus pesticide poisoning (GLAOP) - A randomised controlled trial of multiple vs. single gastric lavage in unselected acute organophosphorus pesticide

- poisoning. *BMC Emerg Med*. 2006;6:1–7.
83. Mendonca S, Gupta S, Gupta A. Extracorporeal management of poisonings. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2012;23(1):1.
 84. Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penehyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):4914–9.
 85. Li Z, Wang G, Zhen G, Zhang Y, Liu J, Liu S. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning. *Turkish J Med Sci*. 2017;47(4):1277–81.
 86. Hu SL, Wang D, Jiang H, Lei QF, Zhu XH, Cheng JZ. Therapeutic effectiveness of sustained low-efficiency hemodialysis plus hemoperfusion and continuous hemofiltration plus hemoperfusion for acute severe organophosphate poisoning. *Artif Organs*. 2014;38(2):121–4.
 87. Dong H, Weng YB, Zhen GS, Li FJ, Jin AC, Liu J, et al. Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue. *Med (United States)*. 2017;96(25):9–12.
 88. Ghannoum M, Gosselin S. Enhanced poison elimination in critical care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):94–101.
 89. Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, et al. Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clin Toxicol*. 2010;48(8):813–9.
 90. Bao H-X, Tong P-J, Li C-X, Du J, Chen B-Y, Huang Z-H, et al. Efficacy of fresh packed red blood transfusion in organophosphate poisoning. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6375.
 91. Chowdhary S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Acute organophosphorus poisoning. *Clin Chim Acta*. 2014;431:66–76.
 92. Omoike OE, Lewis RC, Meeker JD. Association between urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides and serum reproductive hormones in men from NHANES 1999-2002. *Reprod Toxicol*. 2015;
 93. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of Current Recommended Regimens of Atropinization in Organophosphate Poisoning. *J Med Toxicol*. 2014;10(2):143–7.
 94. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-Label Randomized Clinical Trial of Atropine Bolus Injection Versus Incremental Boluses Plus Infusion for Organophosphate Poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):108–17.
 95. Liu H-X, Liu C-F, Yang W-H. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning. *J Chinese Med Assoc*. 2015;78(12):709–13.
 96. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):462–70.
 97. Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning?-A cohort study. *Clin Toxicol*. 2014;52(5):531–7.
 98. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2011;(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005085.pub2>

99. BRASIL M da S. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*. 2017. 1-12 p.
100. Banerjee I, Roy As, Tripathi S. Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: Revisiting the controversy in Indian setting. *J Postgrad Med* [Internet]. 2014;60(1):27. Available from: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2014/60/1/27/128803>
101. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning - A randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2009;6(6).
102. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L, Cherian AM. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning--a placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:427–31.
103. Wani T, Gurcoo S, Farooqui A, Nisa W, Sofi K, Syed S. Is the World Health Organization-recommended dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2015;9(1):49. Available from: <http://www.saudija.org/text.asp?2015/9/1/49/146306>
104. Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, Thiermann H, Buckley NA, Eddleston M. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides. *Toxicol Sci*. 2013;136(2):274–83.
105. Marrs TC. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicol Rev*. 2003;22(2):75–81.
106. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(2):140–8.
107. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(12):565–9.
108. Colômbia M de la PS. *Guía de Atención Integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Plaguicidas Inhibidores de la Colinestrasa (Organofosforados y Carbamatos)*. Social C de la P, editor. Bogotá; 2008.
109. Emerick GL, Deoliveira GH, Dos Santos AC, Ehrich M. Mechanisms for consideration for intervention in the development of organophosphorus-induced delayed neuropathy. *Chem Biol Interact*. 2012;199(3):177–84.
110. Davies R. Psychiatric aspects of chronic exposure to organophosphates: diagnosis and management. *Adv Psychiatr Treat* [Internet]. 2000;6(5):356–61. Available from: <http://apt.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/apt.6.5.356>
111. M. AHMED AND DR DAVIES G. Chronic organophosphate exposure: towards the definition of a neuropsychiatric syndrome. *J Nutr Environ Med*. 1997;7(3):169–76.
112. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5/2017. 5 Brasília; 2017.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4/2017. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Brasília, DF, Brasil Brasília; 2017 p. 288p.
114. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção Básica; Departamento de Atenção Básica. *Procedimentos 30 30*. 2011. 65 p.

ANEXOS

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

Órgão/Sistema	Nenhum	Leve	Moderada	Grave	Fatal
	0	1	2	3	4
	Nenhum sinal ou sintoma	Sinais ou Sintomas leves, autoresolutivos ou transitórios	Sinais ou sintomas pronunciados ou prolongados	Sinais e sintomas que ameaçam a vida do paciente	Morte
Gaстрintestinal		Vômito, diarreia, dor Irritação, queimaduras de 1º grau Pequenas ulcerações na boca Endoscopia: eritema, edema	Vômito pronunciado ou prolongado, diarreia, dor Queimaduras de 1º grau de localização crítica ou Queimaduras de 2º e 3º graus em áreas retritas Disfagia Endoscopia: lesões transmucosa ulcerativa	Hemorragia maciça, perfuração Queimaduras de 2º e 3º graus mais disseminadas Disfagia severa Endoscopia: lesões transmuralis ulcerativas, lesões circunferenciais, perfurações.	
Respiratório		Irritação, tosse, falta de ar, dispnéia leve, broncoespasmo leve Radiografia de tórax: anormalidades menores ou sem sintomas.	Tosse prolongada, broncoespasmo, dispnéia, estridor, hipoxemia que requer oxigenoterapia Radiografia de tórax: anormal com sintomas moderados.	Insuficiência respiratória manifesta (devido a, por exemplo, broncoespasmo grave, obstrução de via aérea, edema glótico, SDRA, pneumonite, pneumonia, pneumotórax) Radiografia de tórax: anormal com sintomas severos	
Nervoso		Sonolência, vertigem, zumbido, ataxia, inquietação Sintomas extrapiramidais leves Sintomas colinérgicos / anticolinérgicos leves Parestesia Distúrbios visuais ou auditivos leves	Inconsciência com resposta à dor Apnéia breve, bradipnéia 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 (ASAT, ALT ~ 2-5 x normal)	Aumento das enzimas séricas (ASAT, ALT ~ 5-50 x normal) mas nenhum diagnóstico bioquímico (por exemplo, amônia, fatores de coagulação) ou evidência clínica de disfunção	Aumento das enzimas séricas (~ > 50 x normal) ou Bioquímica (por exemplo, amônia, fatores de coagulação) ou evidência clínica de insuficiência hepática	

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

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

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

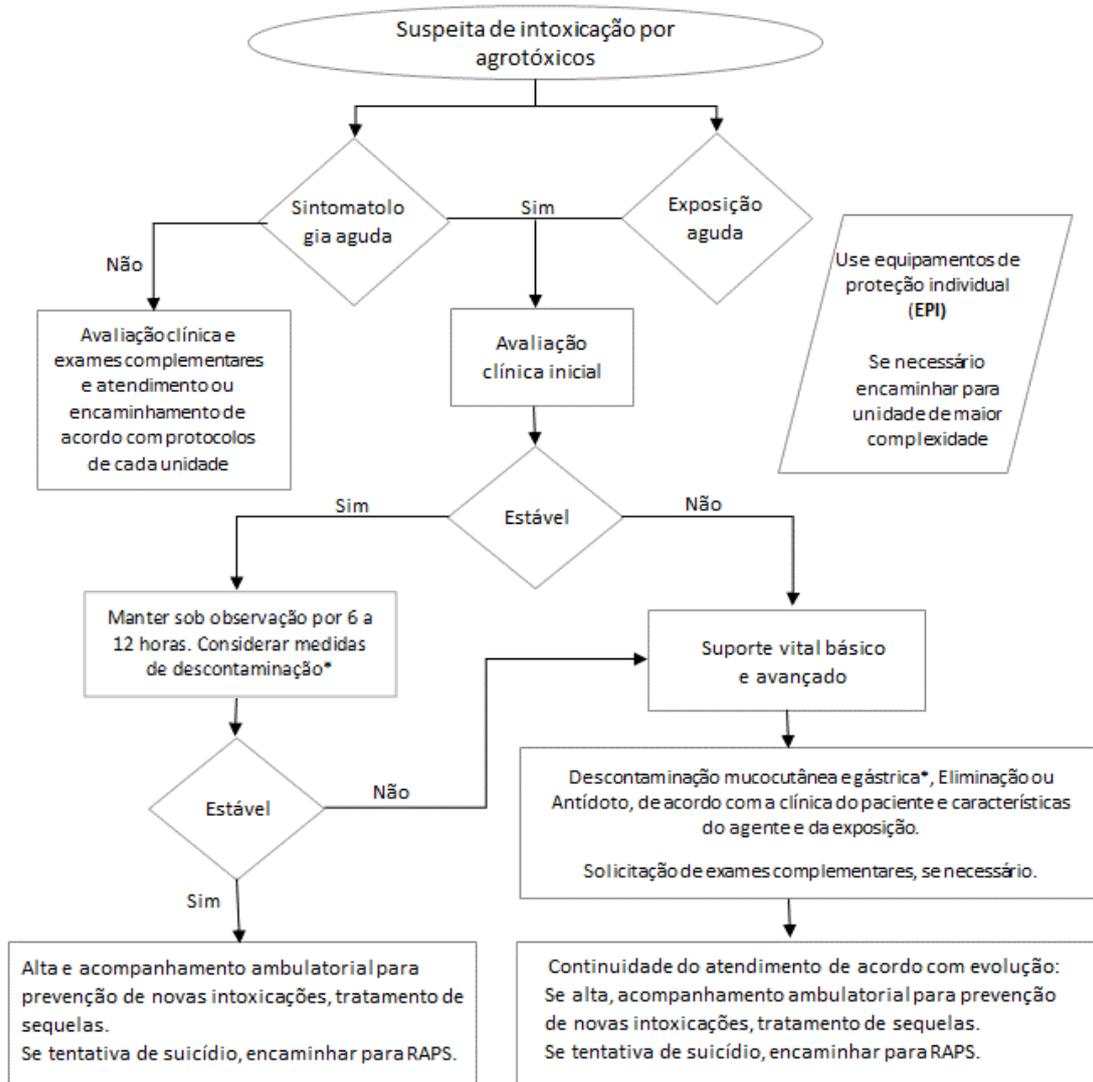
Anexo 2B: Escala de Paradeniya (Traduzidode Dubey, Yadav, & Kawre, 2016; Vernekar & Shivaraj, 2017).

Parâmetros	Crítérios	Valor
Tamanho da pupila	≥2 mm	0
	<2 mm	1
	puntiforme	2
Frequência respiratória	<20/min	0
	≥20/min	1
	≥20/min com cianose	2
Frequência cardíaca	>60/min	0
	41-60/min	1
	<40/min	2
Fasciculação	ausente	0
	Presente- generalizado ou contínuo	1
	Presente- generalizado e contínuo	2
Nível de consciência	Consciente e racional	0
	Resposta prejudicada ao comando verbal	1
	Não há resposta ao comando verbal	2
Convulsões	Ausente	0
	Presente	1
0-3: intoxicação leve; 4-7: intoxicação moderada; 8-11: intoxicação grave		

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

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

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



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

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

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

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

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

Antes da realização dos procedimentos ora descritos, considere:

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

Descontaminação Cutânea/Dérmica¹⁰

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

Descontaminação dos Olhos¹⁰

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

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

Lavagem Gástrica¹⁴

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

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

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

Colocar lidocaína gel na extremidade distal e na narina escolhida.

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

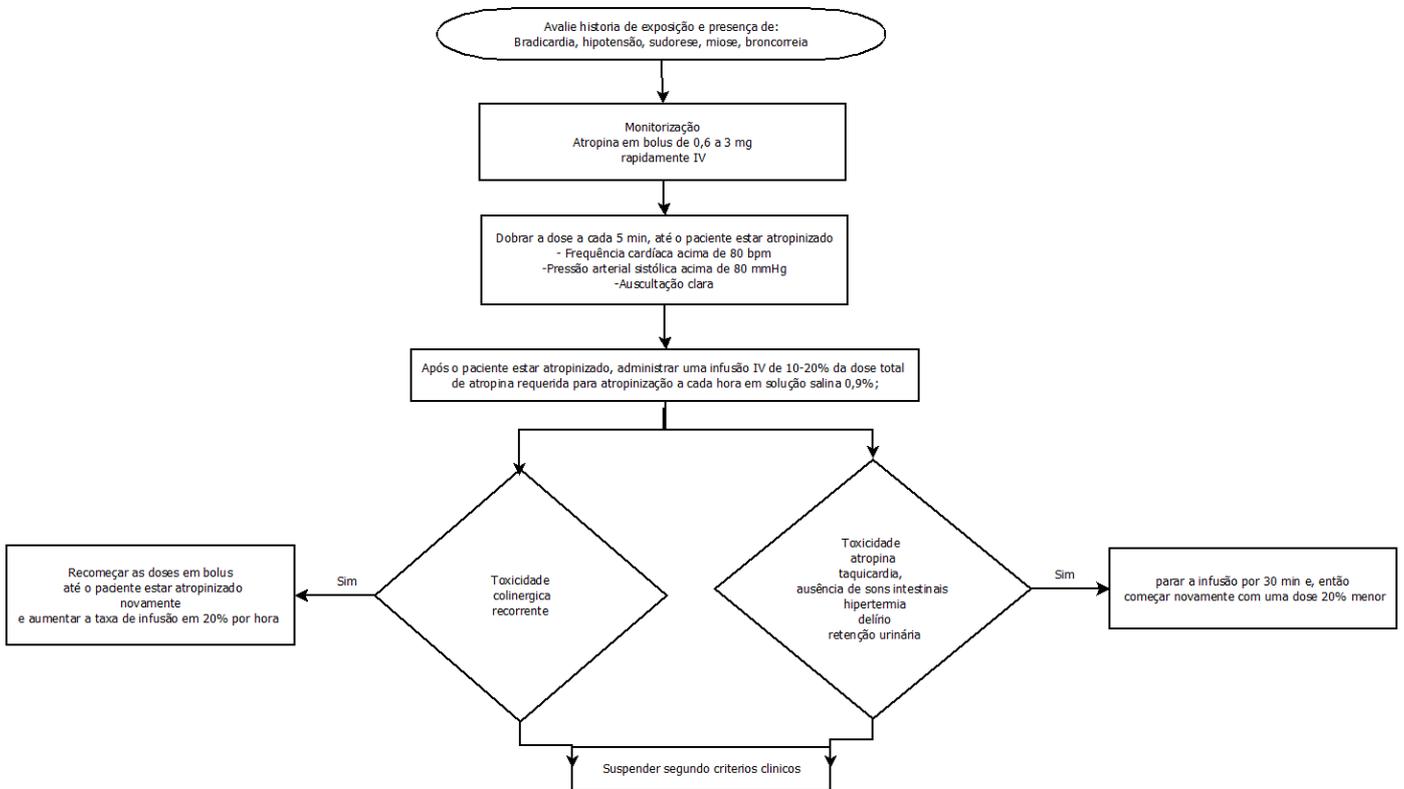
Em adultos, uma lavagem gástrica bem-sucedida necessita de uma média de 6 a 8 litros de líquido (soro fisiológico ou água). Administram-se pequenas quantidades (máximo 250 ml/vez), visto que volumes maiores podem “empurrar” o toxicante para o duodeno.

Em crianças, utilizam-se 5-10 mL/kg até o máximo de 250 mL/ vez. Volume total usado em média para neonatos 500 mL; lactentes 2-3 L; escolares 4-5 L.
Repete-se esse procedimento várias vezes (mínimo oito). O volume retornado sempre deve ser próximo ao volume ofertado e observar atentamente o conteúdo que retorna, na procura de restos do agente tóxico. Após cerca de 2.000 mL de líquido e esse retornando límpido, pode-se parar o procedimento

Carvão ativado¹⁰

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

Anexo 2F: Farmacoterapia com Atropina



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

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

Horário do Início da administração de atropina: _____

Dose inicial: _____

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

C = crepitação; S = sibilância; L= limpa; A = ausentes; R = reduzidos; N = normais; Au = aumentados; S= Sim, N= Não

(*)Considerar como critérios de atropinização: FC > 80 bpm; PAS > 80 mm de Hg e Ausculta Pulmonar Limpa.

Anexo 3.1: Quadros de elegibilidade dos artigos

Quadro III.3.1. Artigos resultantes da busca sistemática no site **Pubmed**, para as perguntas PICO sobre a intoxicação por inibidores de colinesterase e a análise de inclusão do artigo.

Busca - pergunta PICO 1 (22 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
1a	<u>Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms.</u>	Burke RD, Todd SW, Lumsden E, Mullins RJ, Mamczarz J, Fawcett WP, Gullapalli RP, Randall WR, Pereira EFR, Albuquerque EX	2017	Não é escopo	-
1a	<u>Impairment of liver synthetic function and the production of plasma proteins in primary breast cancer patients on doxorubicincyclophosphamide (AC) protocol.</u>	Saleem Z, Ahmad M, Hashmi FK, Saeed H, Aziz MT.	2016	Não é escopo	-
1a	<u>Outcome of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for aluminum phosphide poisoning: An observational study.</u>	Mohan B, Singh B, Gupta V, Ralhan S, Gupta D, Puri S, Goyal A, Aslam N, Tandon R, Wander GS.	2016	Não é escopo	-
1a	<u>Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg and 500/100 mg) Was Virologically Non-Inferior to Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) at Week 48 in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Multinational, Multicenter Trial.</u>	Cooper DA, Cordery DV, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Arastéh K, Bergmann F, Neto JL, Scherer J, Chaves RL, Robinson P; study team.	2016	Não é escopo	-
1a	<u>Home-based community health worker intervention to reduce pesticide exposures to farmworkers' children: A randomized-controlled trial.</u>	Salvatore AL, Castorina R, Camacho J, Morga N, López J, Nishioka M, Barr DB, Eskenazi B, Bradman A.	2015	Não fala do tratamento	-

1a	<u>Efficacy and safety of pulse immunosuppressive therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in patients with paraquat poisoning: A meta-analysis.</u>	He F, Xu P, Zhang J, Zhang Q, Gu S, Liu Y, Wang J.	2015	Não é escopo	-
1a	<u>Clinical analysis of penicillamine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning.</u>	Liang MJ, Zhang Y.	2015	Sim	Sim
1a	<u>Liver and renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in combination with emtricitabine among African women in a pre-exposure prophylaxis trial.</u>	Mandala J, Nanda K, Wang M, De Baetselier I, Deese J, Lombaard J, Owino F, Malahleha M, Manongi R, Taylor D, Van Damme L.	2014	Não é escopo	-
1a	<u>Safety and clinical activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) with or without Hyper-CVAD in relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia.</u>	Benton CB, Thomas DA, Yang H, Ravandi F, Rytting M, O'Brien S, Franklin AR, Borthakur G, Dara S, Kwari M, Pierce SR, Jabbour E, Kantarjian H, Garcia-Manero G.	2014	Não é escopo	-
1a	<u>Utility of red blood cell acetylcholinesterase measurement in mechanically ventilated subjects after organophosphate poisoning.</u>	Moon J, Chun B.	2014	Sim	Sim
1a	<u>Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis.</u>	Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C.	2014	Não é escopo	Sim
1a	<u>Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study.</u>	Konickx LA, Bingham K, Eddleston M.	2014	Sim	Sim
1a	<u>Organophosphate-pyrethroid combination pesticides may be associated with increased toxicity in human poisoning compared to either pesticide alone.</u>	Iyyadurai R, Peter JV, Immanuel S, Begum A, Zachariah A, Jasmine S, Abhilash KP.	2014	Sim	Sim
1a	<u>A systematic review on the nerve-muscle electrophysiology in human organophosphorus pesticide exposure.</u>	Karami-Mohajeri S, Nikfar S, Abdollahi M.	2014	Não fala do tratamento	Sim

1a	<u>Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis.</u>	Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C.	2012	Não é escopo	Sim
1a	<u>Cytisin amidophosphate--the new cytoprotector.</u>	Zhumadilov Z, Nurgozhin T, Gulyaev A, Zhaugasheva S, Gazaliyev A, Ermekbayeva B, Abuova G, Kenessary A.	2012	Não é escopo	-
1a	<u>Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients.</u>	Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, Ziino O, Parasole R, Luciani M, Lo Nigro L, De Rossi G, Varotto S, Bertorello N, Petruzzello F, Calvillo M, Micalizzi C.	2012	Não é escopo	-
1a	<u>Liver toxicity of antiretroviral combinations including fosamprenavir plus ritonavir 1400/100 mg once daily in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients.</u>	Merchante N, López-Cortés LF, Delgado-Fernández M, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, Merino D, Pasquau J, García-Figueras C, Martínez-Pérez MA, Omar M, Rivero A, Macías J, Mata R, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Hepatitis Viricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).	2011	Não é escopo	-
1a	<u>A phase I trial of high-dose clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with primary refractory and relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma.</u>	Srivastava S, Jones D, Wood LL, Schwartz JE, Nelson RP Jr, Abonour R, Secrest A, Cox E, Baute J, Sullivan C, Kane K, Robertson MJ, Farag SS.	2011	Não é escopo	-

1a	<u>Randomized trial to compare LSA2L2-type maintenance therapy to daily 6-mercaptopurine and weekly methotrexate with vincristine and dexamethasone pulse for children with acute lymphoblastic leukemia.</u>	Nagatoshi Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Inada H, Ueda K, Kawakami K, Yanai F, Nakayama H, Moritake H, Itonaga N, Hotta N, Fujita K, Hidaka Y, Yamanaka T, Kawano Y, Okamura J.	2010	Não é escopo	-
1a	<u>Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis.</u>	Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C.	2010	Não é escopo	Sim
1a	<u>Timing and frequency of physostigmine redosing for antimuscarinic toxicity.</u>	Rosenbaum C, Bird SB.	2010	Não é escopo	-
Busca - pergunta PICO 2 (240 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
2a	<u>Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms.</u>	Burke RD, Todd SW, Lumsden E, Mullins RJ, Mamczarz J, Fawcett WP, Gullapalli RP, Randall WR, Pereira EFR, Albuquerque EX	2017	Não é escopo (Repetido)	-
2a	Outcome of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for aluminum phosphide poisoning: An observational study.	Mohan B, Singh B, Gupta V, Ralhan S, Gupta D, Puri S, Goyal A, Aslam N, Tandon R, Wander GS.	2016	Não é escopo	-
2a	N-acetylcysteine in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning: A Randomized, Clinical Trial.	El-Ebiary AA, Elsharkawy RE, Soliman NA, Soliman MA, Hashem AA.	2016	Sim	Sim
2a	<u>Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning.</u>	Liu HX, Liu CF, Yang WH.	2015	Sim	Sim

2a	<u>Clinical analysis of penehyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning.</u>	Liang MJ, Zhang Y.	2015	Sim (Repetido)	Sim
2a	<u>An exploratory study: the therapeutic effects of premixed activated charcoal-sorbitol administration in patients poisoned with organophosphate pesticide.</u>	Moon J, Chun B, Song K.	2015	Sim	Sim
2a	<u>Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study.</u>	Konickx LA, Bingham K, Eddleston M.	2014	Sim (Repetido)	Sim
2a	<u>Organophosphate-pyrethroid combination pesticides may be associated with increased toxicity in human poisoning compared to either pesticide alone.</u>	Iyyadurai R, Peter JV, Immanuel S, Begum A, Zachariah A, Jasmine S, Abhilash KP.	2014	Sim (Repetido)	Sim
2a	<u>Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides.</u>	Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, Thiermann H, Buckley NA, Eddleston M.	2013	Sim	Sim
2a	<u>Organophosphorus poisoning (acute).</u>	Blain PG.	2011	Sim	Sim
2a	<u>Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning.</u>	Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J.	2011	Sim	Sim
2a	<u>Clinical and bioavailability studies of sublingually administered atropine sulfate.</u>	Rajpal S, Ali R, Bhatnagar A, Bhandari SK, Mittal G.	2010	Sim	Sim
2b	<u>Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms.</u>	Burke RD, Todd SW, Lumsden E, Mullins RJ, Mamczarz J, Fawcett WP, Gullapalli RP, Randall WR, Pereira EFR, Albuquerque EX	2017	Não é escopo (Repetido)	-
2b	<u>Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue.</u>	Dong H, Weng YB, Zhen GS, Li FJ, Jin AC, Liu J.	2017	Sim	Sim
2b	<u>Early Response-Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia:</u>	Bond J, Graux C, Lhermitte L, Lara D, Cluzeau T, Leguay T, Cieslak A,	2017	Não é escopo	-

	<u>A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study.</u>	Trinquand A, Pastoret C, Belhocine M, Spicuglia S, Lheritier V, Leprêtre S, Thomas X, Huguet F, Ifrah N, Dombret H, Macintyre E, Boissel N, Asnafi V.			
2b	<u>Adding Celecoxib With or Without Zoledronic Acid for Hormone-Naïve Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform, Randomized Controlled Trial.</u>	Mason MD, Clarke NW, James ND, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AWS, Attard G, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Russell JM, Thalmann GN, Schiavone F, Cassoly E, Matheson D, Millman R, Rentsch CA, Barber J, Gilson C, Ibrahim A, Logue J, Lydon A, Nikapota AD, O'Sullivan JM, Porfiri E, Protheroe A, Srihari NN, Tsang D, Wagstaff J, Wallace J, Walmsley C, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators.	2017	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy of fresh packed red blood transfusion in organophosphate poisoning.</u>	Bao HX, Tong PJ, Li CX, Du J, Chen BY, Huang ZH, Wang Y.	2017	Sim	Sim
2b	<u>A Comparative Study of Intravenous Injection Form and Oral Jelly Form of Alendronate Sodium Hydrate for Bone Mineral Disorder after Gastrectomy.</u>	Kunisaki C, Tanaka Y, Kosaka T, Miyamoto H, Sato S, Suematsu H, Yukawa N, Sato K, Izumisawa Y, Akiyama H, Taguri M, Yamanaka T, Endo I.	2017	Não é escopo	-
2b	<u>A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in children.</u>	Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA.	2017	Não é escopo	-

2b	<u>Long-term Results of the Risk-adapted Treatment for Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Report From the Japan Association of Childhood Leukemia Study ALL-97 Trial.</u>	Horibe K, Yumura-Yagi K, Kudoh T, Nishimura S, Oda M, Yoshida M, Komada Y, Hara J, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Kato K, Kobayashi R, Matsuo K, Hori H; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS), Japan.	2017	Não é escopo	-
2b	<u>The effectiveness of patient-tailored treatment for acute organophosphate poisoning.</u>	Lin CC, Hung DZ, Chen HY, Hsu KH.	2016	Sim	Sim
2b	Disease Systems Analysis of Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Response to Alendronate, Placebo, and Washout in Postmenopausal Women.	Berkhout J, Stone JA, Verhamme KM, Danhof M, Post TM.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>A Combined Intervention of Zinc, Multiple Micronutrients, and Albendazole Does Not Ameliorate Environmental Enteric Dysfunction or Stunting in Rural Malawian Children in a Double-Blind Randomized Controlled Trial.</u>	Wang AZ, Shulman RJ, Crocker AH, Thakwalakwa C, Maleta KM, Devaraj S, Manary MJ, Trehan I.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>High hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL)-A 25-year population-based survey of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group.</u>	Reismüller B, Steiner M, Pichler H, Dworzak M, Urban C, Meister B, Schmitt K, Pötschger U, König M, Mann G, Haas OA, Attarbaschi A; Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Optimal anesthetic regimen for ambulatory laser microlaryngeal surgery.</u>	Huh H, Park SJ, Lim HH, Jung KY, Baek SK, Yoon SZ, Lee HW, Lim HJ, Cho JE.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>The effect of sugammadex on steroid hormones: A randomized clinical study.</u>	Gunduz Gul G, Ozer AB, Demirel I, Aksu A, Erhan OL.	2016	Não é escopo	-

2b	<u>Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology.</u>	von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M, Hentrich M, Heussel CP, Kalkreuth J, Klein M, Kochanek M, Penack O, Hauf E, Rieger C, Silling G, Vehreschild M, Weber T, Wolf HH, Lehnert N, Schalk E, Mayer K.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial.</u>	Kamba T, Kamoto T, Maruo S, Kikuchi T, Shimizu Y, Namiki S, Fujimoto K, Kawanishi H, Sato F, Narita S, Satoh T, Saito H, Sugimoto M, Teishima J, Masumori N, Egawa S, Sakai H, Okada Y, Terachi T, Ogawa O; ZAPCA Study Group.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Anti-Dementia Drugs, Gait Performance and Mental Imagery of Gait: A Non-Randomized Open-Label Trial.</u>	Beauchet O, Barden J, Liu-Ambrose T, Chester VL, Annweiler C, Szturm T, Grenier S, Léonard G, Bherer L, Allali G; Canadian Gait Consortium.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial.</u>	Lawitz E, Reau N, Hinesrosas F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, Younes Z, Herring R Jr, Reddy KR, Tran T, Bennett M, Nahass R, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Pearlman B, Shiffman M, Hawkins T, Curry M, Jacobson I.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 3, 4, or 6 Infections in an Open-Label, Phase 2 Trial.</u>	Gane EJ, Kowdley KV, Pound D, Stedman CA, Davis M, Etzkorn K, Gordon SC, Bernstein D, Everson G,	2016	Não é escopo	-

		Rodriguez-Torres M, Tsai N, Khalid O, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Tong M, Chung RT, Beavers K, Poulos JE, Kwo PY, Nguyen MH.			
2b	<u>Metronomic cyclophosphamide therapy in hormone-naive patients with non-metastatic biochemical recurrent prostate cancer: a phase II trial.</u>	Calcagno F, Mouillet G, Adotevi O, Maurina T, Nguyen T, Montcuquet P, Curtit E, Kleinclauss F, Pivot X, Borg C, Thiery-Vuillemin A.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Outcome of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for aluminum phosphide poisoning: An observational study.</u>	Mohan B, Singh B, Gupta V, Ralhan S, Gupta D, Puri S, Goyal A, Aslam N, Tandon R, Wander GS.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial.</u>	Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P, Kallenberg CG, Tervaert JW, Stegeman CA.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy of the Combination of Sofosbuvir, Velpatasvir, and the NS3/4A Protease Inhibitor GS-9857 in Treatment-Naïve or Previously Treated Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 3 Infections.</u>	Gane EJ, Schwabe C, Hyland RH, Yang Y, Svarovskaia E, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Stedman CA.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in HIV-1-infected pregnant women.</u>	Crauwels HM, Kakuda TN, Ryan B, Zorrilla C, Osiyemi OO, Yasin S, Brown K, Verboven P, Hillewaert V, Baugh B.	2016	Não é escopo	-

2b	<u>Primary NK/T-cell lymphoma of the larynx: Report of 2 cases and review of the English-, Japanese-, and Chinese-language literature.</u>	Zhu SY, Yuan Y, Liu K, Zeng L, Zhou JM, Lu QH, Huang ZJ.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Prognostic factors and risk stratification in patients with castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel-based chemotherapy.</u>	Yamashita S, Kohjimoto Y, Iguchi T, Koike H, Kusumoto H, Iba A, Kikkawa K, Kodama Y, Matsumura N, Hara I.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Low-Dose or High-Dose Rocuronium Reversed with Neostigmine or Sugammadex for Cesarean Delivery Anesthesia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial of Time to Tracheal Intubation and Extubation.</u>	Stourac P, Adamus M, Seidlova D, Pavlik T, Janku P, Krikava I, Mrozek Z, Prochazka M, Klucka J, Stoudek R, Bartikova I, Kosinova M, Harazim H, Robotkova H, Hejduk K, Hodicka Z, Kirchnerova M, Francakova J, Obare Pyszkova L, Hlozkova J, Sevcik P.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas.</u>	Kim SJ, Shin DY, Kim JS, Yoon DH, Lee WS, Lee H, Do YR, Kang HJ, Eom HS, Ko YH, Lee SH, Yoo HY, Hong M, Suh C, Kim WS.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives.</u>	Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>N-acetylcysteine in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning: A Randomized, Clinical Trial.</u>	El-Ebiary AA, Elsharkawy RE, Soliman NA, Soliman MA, Hashem AA.	2016	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group.</u>	Dupuis LL, Lu X, Mitchell HR, Sung L, Devidas M, Mattano LA Jr, Carroll WL, Winick N, Hunger SP, Maloney KW, Kadan-Lottick NS.	2016	Não é escopo	-

2b	<u>Extrapyramidal effects of acute organophosphate poisoning.</u>	Reji KK, Mathew V, Zachariah A, Patil AK, Hansdak SG, Ralph R, Peter JV.	2016	Sim	Sim
2b	<u>Glycemic Status in Organophosphorus Poisoning.</u>	Panda S, Nanda R, Mangaraj M, Rathod PK, Mishra PK.	2015	Sim	
2b	<u>[Clinical practice guideline for ANCA-associated vasculitis with renal involvement].</u>	Vazquez V, Fayad A, González G, Smuclir Quevedo A, Robaina Sindín J; Consejo de Glomerulopatías de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Nefrología.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of Fresh Yellow Onion Consumption on CEA, CA125 and Hepatic Enzymes in Breast Cancer Patients: A Double- Blind Randomized Controlled Clinical Trial.</u>	Jafarpour-Sadegh F, Montazeri V, Adili A, Esfehani A, Rashidi MR, Mesgari M, Pirouzpanah S.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type.</u>	Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CM, St Clair EW, Ikle D, Tchao NK, Ding L, Brunetta P, Choi HK, Monach PA, Fervenza F, Stone JH, Specks U; RAVE-ITN Research Group.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Risk Model-Guided Antiemetic Prophylaxis vs Physician's Choice in Patients Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial.</u>	Clemons M, Bouganim N, Smith S, Mazzarello S, Vandermeer L, Segal R, Dent S, Gertler S, Song X, Wheatley-Price P, Dranitsaris G.	2016	Não é escopo	-

2b	<u>Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning.</u>	Liu HX, Liu CF, Yang WH.	2015	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Validation of contemporary guidelines for bone scintigraphy in prostate cancer staging: A prospective study in patients undergoing radical prostatectomy.</u>	Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Bertelsen H, Petersen LJ.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical Efficacy and Safety Comparison of 177Lu-EDTMP with 153Sm-EDTMP on an Equidose Basis in Patients with Painful Skeletal Metastases.</u>	Thapa P, Nikam D, Das T, Sonawane G, Agarwal JP, Basu S.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Outcome and Therapy.</u>	Ednalino C, Yip J, Carsons SE.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Is a New Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia Research or Standard Therapy?</u>	Dekking SA, van der Graaf R, de Vries MC, Bierings MB, van Delden JJ, Kodish E, Lantos JD.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>A Phase 1 Randomized, Blinded Comparison of the Pharmacokinetics and Colonic Distribution of Three Candidate Rectal Microbicide Formulations of Tenofovir 1% Gel with Simulated Unprotected Sex (CHARM-02).</u>	Hiruy H, Fuchs EJ, Marzinke MA, Bakshi RP, Breakey JC, Aung WS, Manohar M, Yue C, Caffo BS, Du Y, Abebe KZ, Spiegel HM, Rohan LC, McGowan I, Hendrix CW.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a Central East European cohort: a retrospective study.</u>	Andreiana I, Stancu S, Avram A, Taran L, Mircescu G.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>The effect of routine reversal of neuromuscular blockade on adequacy of recurrent laryngeal nerve stimulation during thyroid surgery.</u>	Marshall SD, Boden E, Serpell J.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Preclinical and first-in-human evaluation of PRX-105, a PEGylated, plant-derived, recombinant human acetylcholinesterase-R.</u>	Atsmon J, Brill-Almon E, Nadri-Shay C, Chertkoff R, Alon S, Shaikevich D, Volokhov I, Haim KY, Bartfeld D, Shulman A, Ruderfer I,	2015	Não é escopo	-

		Ben-Moshe T, Shilovitzky O, Soreq H, Shaaltiel Y.			
2b	<u>Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis.</u>	Al Nofal AA, Altayar O, BenKhadra K, Qasim Agha OQ, Asi N, Nabhan M, Prokop LJ, Tebben P, Murad MH.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical analysis of penicyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning.</u>	Liang MJ, Zhang Y.	2015	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematicreview.</u>	Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW, Salluh JI.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Plasma and Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Every 48 Hours vs 150 mg Once Daily in HIV-Infected Adults With Moderate Renal Function Impairment.</u>	ressey TR, Avihingsanon A, Halue G, Leenasirimakul P, Sukrakanchana PO, Tawon Y, Jaisieng N, Jourdain G, Podany AT, Fletcher CV, Klinbuayaem V, Bowonwatanuwong C.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</u>	Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, Ramirez-Cardich ME, Namwongprom S, Chodacki P, de Mendonca LM, Wang F, Lama JR, Chariyalertsak S, Guanira JV, Buchbinder S, Bekker LG, Schechter M, Veloso VG, Grant RM; Preexposure Prophylaxis Initiative Study Team.	2015	Não é escopo	-

2b	<u>Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial.</u>	Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, Merino V, Camean M, Pascual A, Rodríguez-Baño J; FOREST Study Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>A Phase I/II Trial of BNC105P with Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma.</u>	Pal S, Azad A, Bhatia S, Drabkin H, Costello B, Sarantopoulos J, Kanesvaran R, Lauer R, Starodub A, Hauke R, Sweeney CJ, Hahn NM, Sonpavde G, Richey S, Breen T, Kremmidiotis G, Leske A, Doolin E, Bibby DC, Simpson J, Iglesias J, Hutson T.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids.</u>	Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Ding L, Iklé D, Villareal M, Lim N, Brunetta P, Fervenza FC, Monach PA, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions.</u>	Beecham E, Candy B, Howard R, McCulloch R, Laddie J, Rees H, Vickerstaff V, Bluebond-Langner M, Jones L.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma.</u>	Pillon M, Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Sala A,	2015	Não é escopo	-

		Buffardi S, Garaventa A, D'Angelo P, Lo Nigro L, Santoro N, Piglione M, Lombardi A, Porta F, Cesaro S, Moleti ML, Casale F, Mura R, d'Amore ES, Basso G, Rosolen A.			
2b	<u>Safety and immunogenicity of a modified vaccinia Ankara-based HIV-1 vaccine (MVA-B) in HIV-1-infected patients alone or in combination with a drug to reactivate latent HIV-1.</u>	Mothe B, Climent N, Plana M, Rosàs M, Jiménez JL, Muñoz-Fernández MÁ, Puertas MC, Carrillo J, Gonzalez N, León A, Pich J, Arnaiz JA, Gatell JM, Clotet B, Blanco J, Alcamí J, Martínez-Picado J, Alvarez-Fernández C, Sánchez-Palomino S, Guardo AC, Peña J, Benito JM, Rallón N, Gómez CE, Perdiguero B, García-Arriaza J, Esteban M, López Bernaldo de Quirós JC, Brander C, García F; RISVAC-03 Study Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Steady-state pharmacokinetics of rilpivirine under different meal conditions in HIV-1-infected Ugandan adults.</u>	Lamorde M, Walimbwa S, Byakika-Kibwika P, Katwere M, Mukisa L, Sempa JB, Else L, Back DJ, Khoo SH, Merry C.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Lenalidomide and cyclophosphamide immunoregulation in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer.</u>	Wang J, McGuire TR, Britton HC, Schwarz JK, Loberiza FR Jr, Meza JL, Talmadge JE.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>An exploratory study; the therapeutic effects of premixed activated charcoal-sorbitol administration in patients poisoned with organophosphate pesticide.</u>	Moon J, Chun B, Song K.	2015	Sim (Repetido)	Sim

2b	<u>Antiviral activity and CSF concentrations of 600/100 mg of darunavir/ritonavir once daily in HIV-1 patients with plasma viral suppression.</u>	Di Yacovo MS, Moltó J, Ferrer E, Curran A, Else L, Gisslén M, Clotet B, Tiraboschi JM, Niubò J, Vila A, Zetterberg H, Back D, Podzamczar D.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients.</u>	Philippart F, Gaudry S, Quinquis L, Lau N, Ouanes I, Touati S, Nguyen JC, Branger C, Faibis F, Mastouri M, Forceville X, Abroug F, Ricard JD, Grabar S, Misset B; TOP-Cuff Study Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Tenofovir plasma concentrations related to estimated glomerular filtration rate changes in first-line regimens in African HIV-infected patients: ANRS 12115 DAYANA substudy.</u>	Lê MP, Landman R, Koulla-Shiro S, Charpentier C, Sow PS, Diallo MB, Ngom Gueye NF, Ngolle M, Le Moing V, Eymard-Duvernay S, Benalycherif A, Delaporte E, Girard PM, Peytavin G; DAYANA Study Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>No relationship between drug transporter genetic variants and tenofovir plasma concentrations or changes in glomerular filtration rate in HIV-infected adults.</u>	Sirungsi W, Urien S, Harrison L, Kamkon J, Tawon Y, Luekamlung N, Thongpaen S, Nilmanat A, Jourdain G, Lallemand M, Le Coeur S, Ngo-Giang-Huong N, Owen A, Cressey TR.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Application of the perineal ostomy in severe organophosphate poisoned patients after catharsis.</u>	Zhang DM, Xiao Q.	2014	Sim	Sim

2b	<u>Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial.</u>	Moltó J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, Mateo MG, Di Yacovo MS, Miranda C, Podzamczar D, Clotet B; DRV600 Study Group.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>[Latrepidine: a systematic review of the preclinical studies].</u>	Cano-Cuenca N, Solís-García del Pozo J, Jordán J.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women.</u>	Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba AD, Taylor D, Abdel-Mohsen M, Deese J, Franssen K, De Baetselier I, Crucitti T, Bentley G, Agingu W, Ahmed K, Damme LV.	2015	Não é escopo	-
2b	<u>Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer.</u>	Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, Shore N, Oudard S, Karsh L, Carducci M, Damião R, Wang H, Ying W, Goessl C.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Topotecan combined with Ifosfamide, Etoposide, and L-asparaginase (TIEL) regimen improves outcomes in aggressive T-cell lymphoma.</u>	Shao Y, Guan M, Chen S, Jia N, Wang Y.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B.</u>	Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, Berger F, Fermé C, Copin MC, Casasnovas O, Thieblemont C, Petrella T, Leroy K, Salles G, Fabiani B, Morschauser F, Mounier N, Coiffier B, Jardin F, Gaulard P, Jais JP, Tilly H.	2014	Não é escopo	-

2b	<u>Effect of rivastigmine or memantine add-on therapy is affected by butyrylcholinesterase genotype in patients with probable Alzheimer's disease.</u>	Han HJ, Kwon JC, Kim JE, Kim SG, Park JM, Park KW, Park KC, Park KH, Moon SY, Seo SW, Choi SH, Cho SJ.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Significance of baseline bone markers on disease progression and survival in hormone-sensitive prostate cancer with bone metastasis.</u>	Nozawa M, Hara I, Matsuyama H, Iki M, Nagao K, Nishioka T, Komura T, Esa A, Uejima S, Imanishi M, Uekado Y, Ogawa T, Kajikawa H, Uemura H.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($>200 \times 10^9 /l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group.</u>	Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, Seibel NL.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer.</u>	Pan Y, Jin H, Chen W, Yu Z, Ye T, Zheng Y, Weng Z, Wang F.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Diagnosis and management of Paget's disease of bone.</u>	Griz L, Fontan D, Mesquita P, Lazaretti-Castro M, Borba VZ, Borges JL, Fontenele T, Maia J, Bandeira F; Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Differential subcutaneous adipose tissue gene expression patterns in a randomized clinical trial of efavirenz or lopinavir-ritonavir in antiretroviral-naive patients.</u>	Egaña-Gorroño L, Martínez E, Domingo P, Loncà M, Escribà T, Fontdevila J, Vidal F, Negredo E, Gatell JM, Arnedo M.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate</u>	Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, Atkinson C, Tai KH, Christie D,	2014	Não é escopo	-

	<u>cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial.</u>	Kenny L, Turner S, Gogna NK, Diamond T, Delahunt B, Oldmeadow C, Attia J, Steigler A.			
2b	<u>Association among duration of mechanical ventilation, cuff material of endotracheal tube, and postoperative nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: a prospective study.</u>	Poelaert J, Haentjens P, Blot S.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Zoledronic acid improves clinical outcomes in patients with bone metastatic hormone-naïve prostate cancer in a multicenter clinical trial.</u>	Okegawa T, Higaki M, Matsumoto T, Kase H, Murata A, Noda K, Noda H, Asaoka H, Oshi M, Tomoishi J, Uchida H, Higashihara E, Nutahara K; Bone Metastasis Prostate Cancer Group.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial.</u>	Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, Moorman AV, Wade R.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>A phase I-II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat plus sequential weekly paclitaxel and doxorubicin-cyclophosphamide in locally advanced breast cancer.</u>	Tu Y, Hershman DL, Bhalla K, Fiskus W, Pellegrino CM, Andreopoulou E, Makower D, Kalinsky K, Fehn K, Fineberg S, Negassa A, Montgomery LL, Wiechmann LS, Alpaugh RK, Huang M, Sparano JA.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Utility of red blood cell acetylcholinesterase measurement in mechanically ventilated subjects after organophosphate poisoning.</u>	Moon J, Chun B.	2014	Sim (Repetido)	Sim

2b	<u>Association between alendronate, serum alkaline phosphatase level, and heterotopic ossification in individuals with spinal cord injury.</u>	Ploumis A, Donovan JM, Olurinde MO, Clark DM, Wu JC, Sohn DJ, O'Connor KC.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center.</u>	Khong PL, Huang B, Lee EY, Chan WK, Kwong YL.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study.</u>	Konickx LA, Bingham K, Eddleston M.	2014	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study.</u>	Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, Cummings SR, Black DM.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Bone density and bone turnover marker monitoring after discontinuation of alendronate therapy: an evidence-based decision to do less.</u>	Gourlay ML, Ensrud KE.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Organophosphate-pyrethroid combination pesticides may be associated with increased toxicity in human poisoning compared to either pesticide alone.</u>	Iyyadurai R, Peter JV, Immanuel S, Begum A, Zachariah A, Jasmine S, Abhilash KP.	2014	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Curative effect of combined lamivudine, adefovir dipivoxil, and stem cell transplantation on decompensated hepatitis B cirrhosis.</u>	Liu L, Yan Y, Zhou J, Huang LW, He CP, Ling K, Zhou HC, Wen QM, Wang XM.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS).</u>	Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, Tubaro A, Schulze M, Debruyne F, Huland H, Patel A, Lecouvet F, Caris C, Witjes W.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: revisiting the controversy in Indian setting.</u>	Banerjee I, Tripathi SK, Roy AS.	2014	Sim	Sim

2b	<u>MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy.</u>	Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO).	2014	Não é escopo	-
2b	<u>High-circulating Tie2 Is Associated With Pathologic Complete Response to Chemotherapy and Antiangiogenic Therapy in Breast Cancer.</u>	Makhoul I, Griffin RJ, Siegel E, Lee J, Dhakal I, Raj V, Jamshidi-Parsian A, Klimberg S, Hutchins LF, Kadlubar S.	2016	Não é escopo	-
2b	<u>Zoledronic acid treatment for cancerous bone metastases: a phase IV study in Taiwan.</u>	Chiang PH, Wang HC, Lai YL, Chen SC, Yen-Hwa W, Kok CK, Ou YC, Huang JS, Huang TC, Chao TY.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis.</u>	Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, Zhukouskaya VV, Palmieri S, Morelli V, Beck-Peccoz P, Chiodini I.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group.</u>	Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, Winick NJ, Maloney KW, Kadan-Lottick NS.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Zinc or albendazole attenuates the progression of environmental enteropathy: a randomized controlled trial.</u>	Ryan KN, Stephenson KB, Trehan I, Shulman RJ, Thakwalakwa C, Murray E, Maleta K, Manary MJ.	2014	Não é escopo	-

2b	<u>Bone turnover markers and pharmacokinetics of a new sustained-release formulation of the cathepsin K inhibitor, ONO-5334, in healthy post-menopausal women.</u>	Nagase S, Ohyama M, Hashimoto Y, Small M, Sharpe J, Manako J, Kuwayama T, Deacon S.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow® inline nebulizer system in mechanically ventilated patients.</u>	Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, Tservistas M, Davies A.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of switching from efavirenz to raltegravir on endothelial function, bone mineral metabolism, inflammation, and renal function: a randomized, controlled trial.</u>	Gupta SK, Mi D, Moe SM, Dubé MP, Liu Z.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors suggests add-on therapy with a low-dose carbamylating inhibitor in patients on long-term treatment with rapidly reversible inhibitors.</u>	Darreh-Shori T, Hosseini SM, Nordberg A.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Failure to suppress markers of bone turnover on first-line hormone therapy for metastatic prostate cancer is associated with shorter time to skeletal-related event.</u>	Hahn NM, Yiannoutsos CT, Kirkpatrick K, Sharma J, Sweeney CJ.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>A Surgeon's guide to advances in the pharmacological management of acute Charcot neuroarthropathy.</u>	Al-Nammari SS, Timothy T, Afsie S.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial.</u>	Bonnick S, De Villiers T, Odio A, Palacios S, Chapurlat R, DaSilva C, Scott BB, Le Bailly De Tillegem C, Leung AT, Gurner D.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides.</u>	Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, Thiermann H, Buckley NA, Eddleston M.	2013	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>New pharmacological options for treating advanced Parkinson's disease.</u>	Devos D, Moreau C, Dujardin K, Cabantchik I, Defebvre L, Bordet R.	2013	Não é escopo	-

2b	<u>Pharmacodynamic study of disulfiram in men with non-metastatic recurrent prostate cancer.</u>	Schweizer MT, Lin J, Blackford A, Bardia A, King S, Armstrong AJ, Rudek MA, Yegnasubramanian S, Carducci MA.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Comparison of prophylactic effects of polyurethane cylindrical or tapered cuff and polyvinyl chloride cuff endotracheal tubes on ventilator-associated pneumonia.</u>	Mahmoodpoor A, Peyrovi-far A, Hamishehkar H, Bakhtyari Z, Mirinezhad MM, Hamidi M, Golzari SE.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.</u>	Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszú E, Lane JM, Lorenc R, Mäkitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Schoenau E, Semler O, Sillence DO, Steiner RD.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Phase II trial of zoledronic acid combined with androgen-deprivation therapy for treatment-naïve prostate cancer with bone metastasis.</u>	Nozawa M, Inagaki T, Nagao K, Nishioka T, Komura T, Esa A, Kitagawa M, Imanishi M, Uekado Y, Ogawa T, Kajikawa H, Uejima S, Matsuyama H, Hara I, Uemura H.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>A negative feedback model for a mechanism based description of longitudinal observations. Application for bone turnover biomarkers.</u>	Boroujerdi MA, Schmidt S.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study.</u>	Eastell R, Nagase S, Small M, Boonen S, Spector T, Ohshima M, Kuwayama T, Deacon S.	2014	Não é escopo	-

2b	<u>A randomized phase II trial evaluating different schedules of zoledronic acid on bone mineral density in patients with prostate cancer beginning androgen deprivation therapy.</u>	Lang JM, Wallace M, Becker JT, Eickhoff JC, Buehring B, Binkley N, Staab MJ, Wilding G, Liu G, Malkovsky M, McNeel DG.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>A prospective phase II study of L-asparaginase- CHOP plus radiation in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.</u>	Lin N, Song Y, Zheng W, Tu M, Xie Y, Wang X, Ping L, Ying Z, Zhang C, Deng L, Liu W, Zhu J.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Early changes in 25-hydroxyvitamin D levels and bone markers after monthly risedronate with cholecalciferol in Korean patients with osteoporosis.</u>	Chung HY, Koo J, Kwon SK, Kang MI, Moon SH, Park JY, Shin CS, Yoon BK, Yoon HK, Chang JS, Chung YS, Park HM.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial.</u>	Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, Ludwig WD.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia.</u>	Möricke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication.</u>	Yilmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F, Satar S.	2013	Sim	Sim
2b	<u>Impact of PTEN protein expression on benefit from adjuvant trastuzumab in early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 trial.</u>	Perez EA, Dueck AC, McCullough AE, Chen B, Geiger XJ, Jenkins RB, Lingle WL, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Kutteh LA, Sledge GW, Harris LN, Gralow JR, Reinholz MM.	2013	Não é escopo	-

2b	<u>Single dose pharmacokinetics of oral tenofovir in plasma, peripheral blood mononuclear cells, colonic tissue, and vaginal tissue.</u>	Louissaint NA, Cao YJ, Skipper PL, Liberman RG, Tannenbaum SR, Nimmagadda S, Anderson JR, Everts S, Bakshi R, Fuchs EJ, Hendrix CW.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin.</u>	Tiseo M, Bordi P, Bortesi B, Boni L, Boni C, Baldini E, Grossi F, Recchia F, Zanelli F, Fontanini G, Naldi N, Campanini N, Azzoni C, Bordi C, Ardizzoni A; Bio-FAST trial group.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Bronchodilation and safety of suprathreshold doses of salbutamol or ipratropium bromide added to single dose GSK961081 in patients with moderate to severe COPD.</u>	Norris V, Ambery C.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Polyurethane does not protect better than polyvinyl cuffed tracheal tubes from microaspirations.</u>	Bulpa P, Evrard P, Bouhon S, Schryvers F, Jamart J, Michaux I, Dive A, Vander Borgh T, Krug B.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients.</u>	Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CG, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C; Chemo-N 0 Study Group.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Low dose chromium-polynicotinate or policosanol is effective in hypercholesterolemic children only in combination with glucomannan.</u>	Martino F, Puddu PE, Pannarale G, Colantoni C, Martino E, Niglio T, Zanoni C, Barillà F.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Is retention of zoledronic acid onto bone different in multiple myeloma and breast cancer patients with bone metastasis?</u>	Søe K, Plesner T, Jakobsen EH, Hansen CT, Jørgensen HB, Delaissé JM.	2013	Não é escopo	-

2b	<u>High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with novel intensive chemotherapy and allogeneic transplantation.</u>	Marshall GM, Dalla Pozza L, Sutton R, Ng A, de Groot-Kruseman HA, van der Velden VH, Venn NC, van den Berg H, de Bont ES, Maarten Egeler R, Hoogerbrugge PM, Kaspers GJ, Bierings MB, van der Schoot E, van Dongen J, Law T, Cross S, Mueller H, de Haas V, Haber M, Révész T, Alvaro F, Suppiah R, Norris MD, Pieters R.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial.</u>	Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, Richards S.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review.</u>	Syeda UA, Singer NG, Magrey M.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy.</u>	Navari RM, Nagy CK, Gray SE.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning.</u>	Basher A, Rahman SH, Ghose A, Arif SM, Faiz MA, Dawson AH.	2013	Sim	Sim
2b	<u>Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model.</u>	Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, Jeffreys M, Davis S, Thokala P, Moxham T.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>High-dose calcitriol, docetaxel and zoledronic acid in patients with castration-resistant prostate cancer: a phase II study.</u>	Shamseddine A, Farhat FS, Elias E, Khauli RB, Saleh A, Bulbul MA.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Midterm outcome of risedronate therapy for patients with Paget's disease of bone in the central part of Japan.</u>	Nishida Y, Yamada Y, Tsukushi S, Sugiura H, Urakawa H, Ishiguro N.	2013	Não é escopo	-

2b	<u>A randomized phase I study of methanesulfonyl fluoride, an irreversible cholinesterase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease.</u>	Moss DE, Fariello RG, Sahlmann J, Sumaya I, Pericle F, Braglia E.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial.</u>	Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Winkelmann N, Gonzalez de Castro D, Gomez B, Forster J, Parker H, Parker A, Gardiner A, Collins A, Else M, Cross NC, Catovsky D, Strefford JC.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Oral alendronate can suppress bone turnover but not fracture in kidney transplantation recipients with hyperparathyroidism and chronic kidney disease.</u>	Yamamoto S, Suzuki A, Sasaki H, Sekiguchi-Ueda S, Asano S, Shibata M, Hayakawa N, Hashimoto S, Hoshinaga K, Itoh M.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>No reduction in circulating preosteoclasts 18 months after treatment with zoledronate: analysis from a randomized placebo controlled trial.</u>	Dalbeth N, Pool B, Stewart A, Horne A, House ME, Cornish J, Reid IR.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Ketamine combinations for the field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. Review of current data and perspectives.</u>	Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, Testylier G, Carpentier P.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study.</u>	Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, Zhang L, Chin JL; Canadian Urology Research Consortium.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Multitargeted tyrosine kinase inhibition produces discordant changes between 99mTc-MDP bone scans and other disease biomarkers: analysis of a phase II study of sunitinib for metastatic castration-resistant prostate cancer.</u>	Saylor PJ, Mahmood U, Kunawudhi A, Smith MR, Palmer EL, Michaelson MD.	2012	Não é escopo	-

2b	<u>The effect of the combination of bisphosphonates and conventional chemotherapy on bone metabolic markers in multiple myeloma patients.</u>	Zhang X, Chang C, Zhao Y, Wu L, Zhang Z, Li X.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Comparison of oral midazolam with oral tramadol, triclofos and zolpidem in the sedation of pediatric dental patients: an in vivo study.</u>	Bhatnagar S, Das UM, Bhatnagar G.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>No additional benefit of adding ifosfamide to docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer.</u>	Hervonen P, Tulijoki T, Kellokumpu-Lehtinen P.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics.</u>	Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro).</u>	Meulenbeld HJ, van Werkhoven ED, Coenen JL, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jong PC, Ten Tije AJ, Fosså SD, Polee M, Gerritsen W, Dalesio O, de Wit R.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Pretreatment EBV-DNA copy number is predictive of response and toxicities to SMILE chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.</u>	Ito Y, Kimura H, Maeda Y, Hashimoto C, Ishida F, Izutsu K, Fukushima N, Isobe Y, Takizawa J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Okamura S, Kobayashi H, Yamaguchi M, Suzumiya J, Hyo R, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K, Suzuki R.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI.</u>	Peters O, Lorenz D, Fesche A, Schmidtke K, Hüll M, Pernecky R, Rüter E, Möller HJ, Jessen F, Maier W, Kornhuber J, Jahn H, Luckhaus	2012	Não é escopo	-

		C, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Teipel S, Wellek S, Frölich L, Heuser I.			
2b	<u>Prostate-specific antigen kinetics and outcomes in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with or without zoledronic acid.</u>	Saad F, Segal S, Eastham J.	2014	Não é escopo	-
2b	<u>Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates.</u>	Torregrosa JV, Durán CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, Campistol JM.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study.</u>	Forni GL, Perrotta S, Giusti A, Quarta G, Pitrolo L, Cappellini MD, D'Ascola DG, Borgna Pignatti C, Rigano P, Filosa A, Iolascon G, Nobili B, Baldini M, Rosa A, Pinto V, Palummeri E.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Possible anti-tumor activity of initial treatment with zoledronic acid with hormonal therapy for bone-metastatic prostate cancer in multicenter clinical trial.</u>	Uemura H, Yanagisawa M, Ikeda I, Fujinami K, Iwasaki A, Noguchi S, Noguchi K, Kubota Y; Yokohama Bone Metastasis Study Group.	2013	Não é escopo	-
2b	<u>Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial.</u>	Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, Østergaard L, Langdahl BL, Laursen AL.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients.</u>	Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, D' Addona A.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease.</u>	Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R,	2012	Não é escopo	-

		Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszczak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P.			
2b	<u>Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh.</u>	Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA.	2012	Sim	Sim
2b	<u>Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia.</u>	Lauten M, Möricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, Odenwald E, Attarbaschi A, Niemeyer C, Niggli F, Riehm H, Schrappe M.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Bortezomib in combination with rituximab, dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide chemoimmunotherapy in patients with relapsed and primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.</u>	Elstrom RL, Andemariam B, Martin P, Ruan J, Shore TB, Coleman M, Leonard JP, Furman RR.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin.</u>	Gatti D, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis.</u>	De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pietrogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M,	2012	Não é escopo	-

		Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli P, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G.			
2b	<u>Long-term outcomes of children and adolescents who had cerebral palsy with secondary osteoporosis.</u>	Iwasaki T, Nonoda Y, Ishii M.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Anesthesia and myasthenia gravis.</u>	Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Evaluation of cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy.</u>	Rasmussen TA, Tolstrup M, Melchjorsen J, Frederiksen CA, Nielsen US, Langdahl BL, Østergaard L, Laursen AL.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>CD24 Ala57Val polymorphism predicts pathologic complete response to sequential anthracycline- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer.</u>	Marmé F, Werft W, Walter A, Keller S, Wang X, Benner A, Burwinkel B, Sinn P, Hug S, Sohn C, Bretz N, Moldenhauer G, Rupp C, Rupp AK, Biakhov MY, Bottini A, Friedrichs K, Khailenko VA, Manikhas GM, Ruiz A, Sánchez-Rovira P, Santoro A, Segui MA, Villena C, Lichter P, Kristiansen G, Altevoigt P, Schneeweiss A.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate.</u>	Bell KJ, Hayen A, Irwig L, Hochberg MC, Ensrud KE, Cummings SR, Bauer DC.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus.</u>	Frew JW, Martin LK, Murrell DF.	2011	Não é escopo	-

2b	<u>Low-density lipoprotein size and lipoprotein-associated phospholipase A2 in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir.</u>	Saumoy M, Ordoñez-Llanos J, Martínez E, Barragán P, Ribera E, Bonet R, Knobel H, Negredo E, Loncá M, Curran A, Gatell JM, Podzamczar D; Bicombo-met Substudy Team.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>The safety and efficacy of early-stage bi-weekly alendronate to improve bone mineral density and bone turnover in chinese post-menopausal women at risk of osteoporosis.</u>	You L, Sheng ZY, Chen JY, Pan L, Chen L.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study.</u>	Kasuya M, Meguro K, Okamura N, Funaki Y, Ishikawa H, Tanaka N, Iwata R, Yanai K.	2012	Não é escopo	-
2b	<u>Treatment of low-risk prostate cancer with radical hypofractionated accelerated radiotherapy with cytoprotection (HypoARC): an interim analysis of toxicity and efficacy.</u>	Koukourakis MI, Kyrgias G, Papadopoulou A, Panteliadou M, Giatromanolaki A, Sivridis E, Mavropoulou S, Kalogeris K, Nassos P, Milioudis N, Touloupidis S.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Continuous low-dose cyclophosphamide and methotrexate combined with celecoxib for patients with advanced cancer.</u>	Khan OA, Blann AD, Payne MJ, Middleton MR, Protheroe AS, Talbot DC, Taylor M, Kirichek O, Han C, Patil M, Harris AL.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Organophosphorus poisoning (acute).</u>	Blain PG.	2011	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction.</u>	Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, Cohn GM, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A.	2011	Não é escopo	-

2b	<u>Efficacy of risedronate with cholecalciferol on 25-hydroxyvitamin D level and bone turnover in Korean patients with osteoporosis.</u>	Chung HY, Chin SO, Kang MI, Koh JM, Moon SH, Yoon BK, Yoon HK, Chung YS, Park HM.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6×FEC versus 3×FEC/3×Docetaxel.</u>	Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V, Meisner C, Paepke D, Schmitt M, Sweep F, von Minckwitz G, Martin PM, Jaenicke F, Thomssen C, Harbeck N.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Impact of chemotherapy on thrombin generation and on the protein C pathway in breast cancer patients.</u>	Mukherjee SD, Swystun LL, Mackman N, Wang JG, Pond G, Levine MN, Liaw PC.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Risedronate prevents persistent bone loss in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: results of a 2-year follow-up study.</u>	Izumi K, Mizokami A, Sugimoto K, Narimoto K, Kitagawa Y, Koh E, Namiki M.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia: results of Children's Oncology Group trial P9906.</u>	Bowman WP, Larsen EL, Devidas M, Linda SB, Blach L, Carroll AJ, Carroll WL, Pullen DJ, Shuster J, Willman CL, Winick N, Camitta BM, Hunger SP, Borowitz MJ.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning.</u>	Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J.	2011	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Enhancing recovery after acute ischemic stroke with donepezil as an adjuvant therapy to standard medical care: results of a phase IIA clinical trial.</u>	Barrett KM, Brott TG, Brown RD Jr, Carter RE, Geske JR, Graff-Radford NR, McNeil RB, Meschia JF; Mayo Acute Stroke Trial for Enhancing Recovery (MASTER) Study Group.	2011	Não é escopo	-

2b	<u>Pharmacokinetics of cyclophosphamide enantiomers in patients with breast cancer.</u>	Fernandes BJ, Silva Cde M, Andrade JM, Matthes Ado C, Coelho EB, Lanchote VL.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of intravenous zoledronic acid and oral ibandronate on early changes in markers of bone turnover in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer.</u>	Francini F, Pascucci A, Bargagli G, Francini E, Conca R, Miano ST, Martellucci I, Migali C, Gotti G, Fiaschi AI, Cozzolino A, Petrioli R.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Comparison of oral midazolam and triclofos in conscious sedation of uncooperative children.</u>	Shabbir A, Bhat SS, Sundeep Hegde K, Salman M.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial.</u>	Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, San Martin J, McClung MR.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>In vitro susceptibility and virological outcome to darunavir and lopinavir are independent of HIV type-1 subtype in treatment-naïve patients.</u>	Dierynck I, De Meyer S, Lathouwers E, Vanden Abeele C, Van De Castele T, Spinosa-Guzman S, de Béthune MP, Picchio G.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>The cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial.</u>	Jensen AB, Wynne C, Ramirez G, He W, Song Y, Berd Y, Wang H, Mehta A, Lombardi A.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial.</u>	Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, Ancliff P, Morgan M, Masurekar A, Goulden N, Green N, Révész T, Darbyshire P, Love S, Saha V.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis.</u>	Iwamoto J, Makita K, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H.	2011	Não é escopo	-

2b	<u>Consistency of bone turnover marker and calcium responses to parathyroid hormone (1-84) therapy in postmenopausal osteoporosis.</u>	Schafer AL, Palermo L, Bauer DC, Bilezikian JP, Sellmeyer DE, Black DM.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma.</u>	Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klepacka T, Chelchowska M, Laskowska-Klita T, Woźniak W.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>A 48-week pilot study switching suppressed patients to darunavir/ritonavir and etravirine from enfuvirtide, protease inhibitor(s), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s).</u>	Ruane P, Alas B, Ryan R, Perniciaro A, Witek J.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure.</u>	Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, Mignot G, Martin E, Kermarrec I, Mourey E, Michel F, Cormier L, Ghiringhelli F.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment.</u>	Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Hunter JM, Sculpher M, Woolacott N.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning - an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans.</u>	Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, Jose A, Fleming JJ, Zachariah A, David SS, Daniel D, Peter JV.	2010	Sim	Sim
2b	<u>Changes in CSF acetyl- and butyrylcholinesterase activity after long-term treatment with AChE inhibitors in Alzheimer's disease.</u>	Parnetti L, Chiasserini D, Andreasson U, Ohlson M, Hüls C, Zetterberg H, Minthon L, Wallin AK, Andreasen N, Talesa VN, Blennow K.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone.</u>	Merlotti D, Rendina D, Gennari L, Mossetti G, Gianfrancesco F, Martini G, De Filippo G, Avanzati A, Franci	2011	Não é escopo	-

		B, Campagna MS, Strazzullo P, Nuti R.			
2b	<u>Low frequency of intermittent HIV-1 semen excretion in patients treated with darunavir-ritonavir at 600/100 milligrams twice a day plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors or monotherapy.</u>	Lambert-Niclot S, Peytavin G, Duvivier C, Poirot C, Algarte-Genin M, Pakianather S, Meynard JL, Valantin MA, Molina JM, Flandre P, Katlama C, Calvez V, Marcelin AG.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature.</u>	Rodrigues CE, de Carvalho JF.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV.</u>	German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Influence on Busilvex pharmacokinetics of clonazepam compared to previous phenytoin historical data.</u>	Carreras E, Cahn JY, Puzozzo C, Kröger N, Sanz G, Buzyn A, Bacigalupo A, Vernant JP.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Metronomic administration of zoledronic acid and taxotere combination in castration resistant prostate cancer patients: phase I ZANTE trial.</u>	Facchini G, Caraglia M, Morabito A, Marra M, Piccirillo MC, Bochicchio AM, Striano S, Marra L, Nasti G, Ferrari E, Leopardo D, Vitale G, Gentilini D, Tortoriello A, Catalano A, Budillon A, Perrone F, Iaffaioli RV.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Systemic chemotherapy-induced microsatellite instability in the mononuclear cell fraction of women with breast cancer can be reproduced in vitro and abrogated by amifostine.</u>	Pinto JL, Fonseca FL, Marsicano SR, Delgado PO, Sant'anna AV, Coelho PG, Maeda P, Del Giglio A.	2010	Não é escopo	-

2b	<u>Phase I study of decitabine with doxorubicin and cyclophosphamide in children with neuroblastoma and other solid tumors: a Children's Oncology Group study.</u>	George RE, Lahti JM, Adamson PC, Zhu K, Finkelstein D, Ingle AM, Reid JM, Krailo M, Neuberg D, Blaney SM, Diller L.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I.</u>	Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T, Paluszewska M, Urbanowska E, Król M, Boguradzki P, Jedynasty K, Franek E, Wiktor-Jedrzejczak W.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Effects of continuous combined hormone replacement therapy and clodronate on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a 5-year follow-up.</u>	Tuppurainen M, Härmä K, Komulainen M, Kiviniemi V, Kröger H, Honkanen R, Alhava E, Jurvelin J, Saarikoski S.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Preliminary study of etidronate for prevention of corticosteroid-induced osteoporosis caused by oral glucocorticoid therapy.</u>	Furukawa F, Kaminaka C, Ikeda T, Kanazawa N, Yamamoto Y, Ohta C, Nishide T, Tsujioka K, Hattori M, Uede K, Hata M; Wakayama Study Group on Dermatological Use of Bisphosphonates.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>In vivo manipulation of Vgamma9Vdelta2 T cells with zoledronate and low-dose interleukin-2 for immunotherapy of advanced breast cancer patients.</u>	Meraviglia S, Eberl M, Vermijlen D, Todaro M, Buccheri S, Cicero G, La Mendola C, Guggino G, D'Asaro M, Orlando V, Scarpa F, Roberts A, Caccamo N, Stassi G, Dieli F, Hayday AC.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Effect of combined angiotensin-converting enzyme and aldosterone inhibition on plasmaplasminogen activator inhibitor type 1 levels in chronic hypertensive patients.</u>	Tiryaki O, Usalan C, Buyukhatipoglu H.	2010	Não é escopo	-

2b	<u>A Phase I trial of samarium-153-lexidronam complex for treatment of clinically nonmetastatic high-risk prostate cancer: first report of a completed study.</u>	Valicenti RK, Trabulsi E, Intenzo C, Lavarino J, Xu Y, Chervoneva I.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women.</u>	Wu N, Wang QP, Li H, Wu XP, Sun ZQ, Luo XH.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Clinical and bioavailability studies of sublingually administered atropine sulfate.</u>	Rajpal S, Ali R, Bhatnagar A, Bhandari SK, Mittal G.	2010	Sim (Repetido)	Sim
2b	<u>Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate.</u>	Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, Settmacher U, Hommann M.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density.</u>	Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate.</u>	Burshell AL, Mörnicke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, Taylor KA, Krege JH.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Pitavastatin decreases the expression of endothelial lipase both in vitro and in vivo.</u>	Kojima Y, Ishida T, Sun L, Yasuda T, Toh R, Rikitake Y, Fukuda A, Kume N, Koshiyama H, Taniguchi A, Hirata K.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Activity and safety of combination chemotherapy with methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase and dexamethasone (MILD) for refractory lymphoid malignancies: a pilot study.</u>	Tsukune Y, Isobe Y, Yasuda H, Shimizu S, Katsuoka Y, Hosone M, Oshimi K, Komatsu N, Sugimoto K.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>The effects of weekly alendronate therapy in Taiwanese males with osteoporosis.</u>	Hwang JS, Liou MJ, Ho C, Lin JD, Huang YY, Wang CJ, Tsai KS, Chen JF.	2010	Não é escopo	-

2b	<u>Phase I trial with a combination of docetaxel and ¹⁵³Sm-lexidronam in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer.</u>	Lin J, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Denmeade S, Song D, Dewese T, Eisenberger MA.	2011	Não é escopo	-
2b	<u>Estimation of plasma IC50 of donepezil for cerebral acetylcholinesterase inhibition in patients with Alzheimer disease using positron emission tomography.</u>	Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Kikuchi T, Sato K, Tanaka N, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Arai H, Suhara T, Irie T.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Assessment of regional changes in skeletal metabolism following 3 and 18 months of teriparatide treatment.</u>	Moore AE, Blake GM, Taylor KA, Rana AE, Wong M, Chen P, Fogelman I.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Infusion of ibandronate once every 3 months effectively decreases bone resorption markers and increases bone mineral density in Chinese postmenopausal osteoporotic women: a 1-year study.</u>	Li M, Xing XP, Zhang ZL, Liu JL, Zhang ZL, Liu DG, Xia WB, Meng XW.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Serum homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with Paget's disease of bone: the effect of zoledronic acid.</u>	Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Litsas I, Kita M, Panagiotou A, Papatheodorou A, Arsos G, Moralidis E, Barmpalios G, Zafeiriadou E, Triantafillidou E, Makrigiannaki E, Terpos E.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Immunomodulatory therapies in neurologic critical care.</u>	McDanel LM, Fields JD, Bourdette DN, Bhardwaj A.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover markers in post-gastrectomy osteoporotic patients.</u>	Iwamoto J, Uzawa M, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Impact of bisphosphonate wash-out prior to teriparatide therapy in clinical practice.</u>	Keel C, Kraenzlin ME, Kraenzlin CA, Müller B, Meier C.	2010	Não é escopo	-
2b	<u>Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone.</u>	Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH; PRISM Trial Group.	2010	Não é escopo	-

2b	<u>Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip.</u>	Hsu SL, Wang CJ, Lee MS, Chan YS, Huang CC, Yang KD.	2010	Não é escopo	-
Busca - pergunta PICO 5 (13 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
5a	<u>Adjuvant treatment with crude rhubarb for patients with acute organophosphorus pesticide poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trials.</u>	Wang L, Pan S.	2015	Sim	Sim
5a	<u>A systematic review on the nerve-muscle electrophysiology in human organophosphorus pesticide exposure.</u>	Karami-Mohajeri S, Nikfar S, Abdollahi M.	2014	Não fala do tratamento (Repetido)	Sim
5a	<u>Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study.</u>	Indira M, Andrews MA, Rakesh TP.	2013	Sim	Sim
5a	<u>Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication.</u>	Yilmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F, Satar S.	2013	Sim (Repetido)	Sim
5a	<u>Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh.</u>	Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA.	2012	Sim (Repetido)	Sim
5a	<u>A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning.</u>	Abdollahi M, Karami-Mohajeri S.	2012	Sim	Sim
5a	<u>Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning - an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans.</u>	Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, Jose A, Fleming JJ, Zachariah A, David SS, Daniel D, Peter JV.	2010	Sim (Repetido)	Sim

5b	Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farm workers: a review.	Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Iglesias VP, Muñoz MP, Cornejo CA, Achu E, Baumert B, Hanchey A, Concha C, Brito AM, Villalobos M.	2016	Sim	Sim
5b	[Characterization of pesticide exposures reported between 2006 and 2013 to a poison information center in Chile].	Gutiérrez W, Cerda P, Plaza-Plaza JC, Mieres JJ, Paris E, Ríos JC.	2015	Não fala do tratamento	Sim
5b	Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning.	Liu HX, Liu CF, Yang WH.	2015	Sim (Repetido)	Sim
5b	Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: review of the epidemiologic and animal studies.	Burns CJ, McIntosh LJ, Mink PJ, Jurek AM, Li AA.	2013	Não fala do tratamento	-
5b	A systematic review on the nerve-muscle electrophysiology in human organophosphorus pesticide exposure.	Karami-Mohajeri S, Nikfar S, Abdollahi M.	2014	Não fala do tratamento (Repetido)	-
5b	Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review.	Karami-Mohajeri S, Abdollahi M.	2011	Não é escopo	-

Quadro III.3.2. Artigos resultantes da busca sistemática no site **Cochrane Library** para as perguntas PICO sobre a intoxicação por inibidores de colinesterase e a análise de inclusão do artigo.

Busca - pergunta PICO 1 (6 resultados)				
Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
Clinical analysis of penehyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning	Liang MJ and Zhang Y	2015	Sim (Repetido)	Sim
Comparison of single-dose pralidoxime and pralidoxime infusions for the treatment of organophosphate poisoning	Kozaci N , Gokel Y , Acikalin A and Icme F	2012	Sim	Sim
Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: Revisiting the controversy in Indian setting	Banerjee I , Tripathi SK and Roy A	2014	Sim	Sim
A study on comparative evaluation of add-on pralidoxime therapy over atropine in the management of organophosphorus poisoning in a tertiary care hospital.	Banerjee I , Tripathi SK and Sinha Roy A	2011	Sim	Sim
Is the World Health Organization-recommended dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial.	Syed S , Gurcoo SA , Farooqui A , Nisa W , Sofi K and Wani TM	2015	Sim	Sim
Is rivastigmine safe as pretreatment against nerve agents poisoning? A pharmacological, physiological and cognitive assessment in healthy young adult volunteers.	Lavon O , Eisenkraft A , Blanca M , Raveh L , Ramaty E , Krivoy A , Atsmon J , Grauer E and Brandeis R	2015	Não é escopo	-
Busca - pergunta PICO 2 (3 resultados)				
Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga

N-acetylcysteine in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning: a Randomized, Clinical Trial	El-Ebiary AA , Elsharkawy RE , Soliman NA , Soliman MA and Hashem AA	2016	Sim (Repetido)	Sim
Clinical analysis of penehyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning.	Liang MJ, Zhang Y.	2015	Sim (Repetido)	Sim
N-acetylcysteine a novel treatment for acute human organophosphate poisoning	Shadnia S , Ashrafivand S , Mostafalou S and Abdollahi M	2011	Sim	Sim
Busca - pergunta PICO 5 (3 resultados)				
Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh.	Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA.	2012	Sim (Repetido)	Sim
Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication.	Yilmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F, Satar S.	2013	Sim (Repetido)	Sim
Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia	Jasvinder Singh , Kamalpreet Kour and Mahesh B Jayaram	2012	Não é escopo	-

Quadro III.3.3. Artigos resultantes da busca sistemática no site **BVS** para as perguntas PICO sobre a intoxicação por inibidores de colinesterase e a análise de inclusão do artigo. A busca foi feita no idioma português e espanhol, com filtro de data (publicações de 2010 a 2017).

Busca - pergunta PICO 1 (8 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
1a	Management of exogenous intoxication by carbamates and organophosphates at an emergency unit / Manejo de intoxicação exógena por carbamatos e organofosforados em uma unidade de emergência	Leão, Sydney Correia; Queiroz, Alex André Ferreira; Silveira, Alessandro Rodrigues; Araújo, José Fernandes de; Rodrigues, Tânia Maria de Andrade; Maciel, Diego Carvalho; Almeida, Rodrigo Oliveira; Souto, Maria Júlia Silveira	2015	Sim	Sim
1a	A reduced grade of liver fibros-steatosis after raltegravir, maraviroc and fosamprenavir in an HIV/HCV co-infected patient with chronic hepatitis, cardiomyopathy, intolerance to nelfinavir and a marked increase of serum creatine phosphokinase levels probably related to integrase inhibitor use / Grado reducido de fibrosteatosis tras la administración de raltegravir, maraviroc y fosamprenavir en un paciente co-infectado de VIH/VHC con hepatitis crónica, cardiomiopatía, intolerancia al nelfinavir y un aumento pronunciado de los niveles de creatina fosfoquinasa sérica probablemente debido al uso del inhibidor de la integrasa	Antoni, A Degli; Fragola, V; Manfredi, R; Weimer, LE; Ferrari, C.	2012	Não é escopo	-
1a	Intoxicación aguda por organofosforados. A propósito de un caso / Acute intoxication due to organophosphates. A case report	Rives Ferreira, M. T; Rodríguez Ozcoidi, J; Calderón Llopis, B; Dorao	2010	Sim	-

		Martínez-Romillo, P; Ruza Tarrio, F. J.			
1b	Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa / Association of occupational exposure to pesticides organophosphate oxidative damage and activity acetylcholinesterase	Ortega Freyre, EG; Carrera Gracia, MA; Delgadillo Guzmán, D; Intriago Ortega, MP; Lares Bayona, EF; Quintanar Escorza, MA.	2016	Não é escopo	-
1b	Management of exogenous intoxication by carbamates and organophosphates at an emergency unit / Manejo de intoxicação exógena por carbamatos e organofosforados em uma unidade de emergência	Leão, Sydney Correia; Queiroz, Alex André Ferreira; Silveira, Alessandro Rodrigues; Araújo, José Fernandes de; Rodrigues, Tânia Maria de Andrade; Maciel, Diego Carvalho; Almeida, Rodrigo Oliveira; Souto, Maria Júlia Silveira	2015	Sim (Repetido)	Sim
1b	Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia / Rodenticide poisoning: cases reported to the Toxicology Research, Management and Information Center, National University of Colombia	Galofre-Ruiz, Mario David; Padilla-Castañeda, Édgar Iván.	2014	Sim	Sim
1b	A reduced grade of liver fibros-steatosis after raltegravir, maraviroc and fosamprenavir in an HIV/HCV co-infected patient with chronic hepatitis, cardiomyopathy, intolerance to nelfinavir and a marked increase of serum creatine phosphokinase levels probably related to integrase inhibitor use / Grado reducido de fibrosteatosis tras la administración de raltegravir, maraviroc y fosamprenavir en un paciente co-infectado de VIH/VHC con hepatitis crónica, cardiomiopatía, intolerancia al nelfinavir y un aumento pronunciado de	Antoni, A Degli; Fragola, V; Manfredi, R; Weimer, LE; Ferrari, C.	2012	Não é escopo	-

	los niveles de creatina fosfoquinasa sérica probablemente debido al uso del inhibidor de la integrasa				
1b	Intoxicación aguda por organofosforados. A propósito de un caso / Acute intoxication due to organophosphates. A case report	Rives Ferreiro, M. T; Rodríguez Ozcoidi, J; Calderón Llopis, B; Dorao Martínez-Romillo, P; Ruza Tarrio, F. J.	2010	Sim (Repetido)	-
Busca - pergunta PICO 2 (44 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
2b/2d	Manejo odontológico del paciente con Miastenia Gravis / Dental treatment in patients with myasthenia gravis	Cadenas Vacas, Guillermo; Sanz Alonso, Javier; Buesa Báñez, José María; Barona Dorado, Cristina; Martínez González, José María.	2017	Não é escopo	-
2b/2d	Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa / Association of occupational exposure to pesticides organophosphate oxidative damage and activity acetylcholinesterase	Ortega Freyre, EG; Carrera Gracia, MA; Delgadillo Guzmán, D; Intriago Ortega, MP; Lares Bayona, EF; Quintanar Escorza, MA.	2016	Não fala do tratamento	-
2b/2d	Galantamine protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats	Li, G.; Zou, HD.; Zhou, QS.; Zhou, CL..	2016	Não é escopo	-

2b/2d	Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas / Current treatment of cholinesterase inhibitors poisoning: misconceptions and need for updated Peruvian guidelines	Virú Loza, Manuel André.	2015	Sim	Sim
2b/2d	Management of exogenous intoxication by carbamates and organophosphates at an emergency unit / Manejo de intoxicação exógena por carbamatos e organofosforados em uma unidade de emergência	Leão, Sydney Correia; Queiroz, Alex André Ferreira; Silveira, Alessandro Rodrigues; Araújo, José Fernandes de; Rodrigues, Tânia Maria de Andrade; Maciel, Diego Carvalho; Almeida, Rodrigo Oliveira; Souto, Maria Júlia Silveira	2015	Sim (Repetido)	Sim
2b/2d	Laboratory genetic-based reference values for cholinesterase activity in a Colombian population: A step forward in personalized diagnostics / Valores de referencia basados en el contexto genético de la actividad enzimática de la colinesterasa en una población colombiana: un paso hacia el diagnóstico personalizado	Sánchez, Luz Helena; González, Clara Isabel; Flórez-Vargas, Óscar; Gómez, Guillermo; Medina, Olga Marcela.	2015	Não fala do tratamento	-
2b	Alterações bioquímicas e toxicológicas de agricultores familiares da região do Alto Jacuí, Rio Grande do Sul / Biochemical and toxicological changes among family farmers from the Alto Jacui region, Rio Grande do Sul state, Brazil	Mori, Natacha Cossettin; Horn, Roberta Cattaneo; Oliveira, Caroline; Leal, Paola Ariane Pereira; Golle, Diego Pascoal; Koefender, Jana; Josiane, Bortolotto; Dias, Helena Matielo.	2015	Não fala do tratamento	-
2b/2d	Determinação da atividade de colinesterase plasmática e eritrocitária após exposição aguda a organofosforados e carbamatos em agricultores do município de Chapada, RS /	Oliveira, Greice Haeffner de; Ehrhardt, Alexandre.	2015	Não fala do tratamento	-

	Determination of plasma and erythrocyte cholinesterase activity after acute exposure to organophosphates and carbamates in farmers from Chapada municipality, RS				
2b	Pesticide use and cholinesterase inhibition in small-scale agricultural workers in southern Brazil	Nerilo, Samuel Botião; Mossini, Simone Aparecida Galerani; Nishiyama, Paula; Janeiro, Vanderly; Machinski Junior, Miguel; Rocha, Gustavo Henrique Oliveira; Endo, Renan Yoshio; Nerilo, Luciana Botião; Salvadego, Valter Eduardo Cocco; Martins, Fernanda Andrade.	2014	Não é escopo	-
2b/2d	Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo / Inappropriate treatments for patients with cognitive decline	Robles Bayón, A; Gude Sampedro, F.	2014	Não é escopo	-
2b/2d	Uso inadequado de organofosforados: uma prática de risco para bovinos no Sul do Rio Grande do Sul / Misuse of organophosphate: potential risk to cattle in Southern Brazil	Santos, Bianca L; Marcolongo-Pereira, Clairton; Stigger, Adriana L; Coelho, Ana Carolina B; Schild, Ana Lucia; Barreto, Fabiano; Soares, Mauro P; Sallis, Eliza S. V.	2014	Não é escopo	-
2b/2d	Intoxicação aguda por triclorfon em caprinos tratados com a dose terapêutica / Acute poisoning by trichlorfon in goats given a therapeutic dose	Lopes, Welber Daniel Zanetti; Gracioli, Diogo dos Passos; Oliveira, Pedro Victor; Pereira, Valdomiro; Carvalho,	2014	Não é escopo	-

		Rafael Silveira; Mazzucatto, Barbara Cristina; Martinez, Antônio Campanha.			
2b/2d	Niveles de Colinesterasa Plasmática en mujeres embarazadas y no embarazadas expuestas a plaguicidas en la zona del Páramo: Mérida-Venezuela / Plasma Cholinesterase levels pregnant and non-pregnant women exposed to pesticides Páramo area: Mérida-Venezuela	Rojas de M, Tibisay del C; Ramírez C, Yelitza I; Marín R, Carlos E; Hernández, Morelia del P.	2013	Não fala do tratamento	-
2b/2d	Afectación de las funciones cognitivas y motoras en niños residentes de zonas rurales de Jujuy y su relación con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa: Un estudio piloto / Impairment of cognitive and motor functions in children from rural areas of Jujuy, and its relationship with cholinesterase inhibitor pesticides: A pilot study	Martos Mula, Ana J; Ávila Carreras, Natalia M; Bovi Mitre, María G; Bonillo, Mario C; Tschambler, Javier A; Ruggeri, María A; Wierna, Norma R; Saavedra, Olga N.	2013	Não fala do tratamento	-
2b/2d	Delirium en el hospital, una revisión narrativa / Delirium in the hospital, a narrative review	Martínez Lomakin, Felipe; Fuentes Rojas, Paola; Tobar Bustos, Catalina	2013	Não é escopo	-
2b/2d	Comparación de tres métodos de determinación de la actividad colinesterasa plasmática en perro / Comparison of three methods for the determination of plasma cholinesterase activity in dog	Maia, A. R; Pérez López, M; Soler Rodríguez, F.	2012	Não é escopo	-
2b/2d	Estrategia educativa: prácticas agrícolas y su relación con la salud humana, dirigida a agricultores de la zona norte de Cartago, Costa Rica / Educational strategy: farming practices and their relation to human health", directed to farmers of northern Cartago, Costa Rica / Estratégia educativa: práticas agrícolas y su relación con la salud humana, destinada a agricultores da zona norte de Cartago, Costa Rica	Montero, Paula Alfaro; Hidalgo, Karla Ruiz; Diaz, Manuel Jiménez; Alfaro, Laura Brenes.	2012	Não é escopo	-
2b/2d	Síndrome intermedio en intoxicación aguda por organofosforados: reporte de caso / Intermediate syndrome in acute organophosphorus poisoning: a case report	Barguil Díaz, Ivón Cecilia; Pinto Maquilón, Julieth	2012	Sim	-

		Katerine; Lozano Mosquera, Nadia; Aristizábal Hernández, José Julián.			
2b/2d	Papel de las colinesterasas plasmáticas. Actualización / Update on the current role of plasma cholinesterase	Fernández Prieto, R. M; Ramallo Bravo, A; Carmona Carmona, G; Carrasco Jiménez, M. S.	2011	Não é escopo	-
2b/2d	Efectos de exposición ocupacional a plaguicidas sobre la integridad de la cromatina espermiática	Gómez-Pérez, Roald; Miranda-Contreras, Leticia; Rojas, Gerardo; Cruz, Ibis; Berrueta, Lisbeth; Balza, Alirio; Contreras, Carlos A; Salmen, Siham; Zavala, Leisalba; Colmenares, Melisa; Osuna, Jesús A; Morales, Yasmín; Barreto, Silvio.	2011	Não é escopo	-
2b/2d	Alteración de la actividad de la butirilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa / Changes in butyrylcholinesterase activity in patients with Alzheimer disease treated with acetylcholinesterase inhibitors	Sánchez Morillo, J; Estruch Pérez, M. J; Barber Ballester, G; Pertusa Collado, V.	2011	Não é escopo	-
2b/2d	Intoxicación aguda por organofosforados. A propósito de un caso / Acute intoxication due to organophosphates. A case report	Rives Ferreiro, M. T; Rodríguez Ozcoidi, J; Calderón Llopis, B; Dorao Martínez-Romillo, P; Ruza Tarrio, F. J.	2010	Sim (Repetido)	-

2d	Actividad neuroprotectora del aceite esencial de <i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl / Neuroprotective activity of <i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl. Essential oil	Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP.	2010	Não é escopo	-
2c	Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa / Association of occupational exposure to pesticides organophosphate oxidative damage and activity acetylcholinesterase	Ortega Freyre, EG; Carrera Gracia, MA; Delgadillo Guzmán, D; Intriago Ortega, MP; Lares Bayona, EF; Quintanar Escorza, MA.	2016	Não fala do tratamento (Repetido)	-
Busca - pergunta PICO 5 (2 resultados)					
Busca	Título	Autor	Ano	Estudo considerado	Disponível para descarga
5b	Síndrome colinérgico y síndrome intermedio confluyentes en una intoxicación por organofosforados / Simultaneous cholinergic and intermediate syndromes in organophosphate poisoning	Delgado, M; Masclans, J; Catalán, I; Mas, A.	2010	Sim	Sim
5b	Espontánea reversibilidad de un síndrome de parkinson tardío y de alteraciones cognitivas frontales; después de una intoxicación aguda con organofosforados / Reversible parkinson syndrome and cognitive impairments due organophosphate acute poisoning	Toledo L., Paola; Bustamante F., Gonzalo; Cartier R., Luis.	2010	Não é escopo	-

Anexo 3.2: Síntese de evidências

Quadro III.1.1. Síntese de evidências para a intervenção “Atropina (regime de dosagem)” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade; Tempo para atropinização; Toxicidade; Síndrome intermediária; Necessidade de suporte respiratório	Atropina	<p>Total de 156 pacientes. Dois grupos de pacientes intoxicados por organofosforados foram analisados no Chittagong Medical College Hospital (CMCH), em Bangladesh, de junho a setembro de 2006. O objetivo foi comparar a eficácia e segurança, para o tratamento da intoxicação, de <u>doses em bolus do tratamento convencional (grupo A, n=81)</u> com <u>doses incrementais individualizadas de atropina para atropinização seguida por infusão contínua de atropina (grupo B, n=75)</u>. Os pacientes foram observados por pelo menos 96 h. O grupo A recebeu 2-5 mg de atropina IV a cada 10-15 min, até atingir a atropinização; depois, a atropinização foi mantida reduzindo-se a dose ou aumentando a duração entre as doses de atropina. Por sua vez, o grupo B recebeu uma dose inicial de 1,8-3,0 mg de atropina IV, com repetição da dose de atropina a cada 5 min dobrando-se a dose cada vez até a atropinização; então, 10-20% da dose de atropina requerida para atropinização foi dada a cada hora por infusão IV. Os pacientes de ambos os grupos que apresentavam menos de 36 h da intoxicação, receberam também pralidoxima 1-2 g IV em adultos (30 mg/kg) a uma taxa lenta máxima de 0,5 g/min, com repetição da dose depois de 1 h caso não tivesse melhoras e, então, a cada 8-12 h.</p> <p>A mortalidade no grupo A (18/80 ou 22,5%) foi maior que no grupo B (6/75 ou 8%) (p<0,05). A duração média para a atropinização no grupo A foi de 151,74 min, em comparação com 23,90 min do grupo B (p<0,001). Mais pacientes do grupo A tiveram toxicidade por atropina (28,4%) em</p>	<p>Abedin MJ et al., 2012. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Ensaio clínico randomizado o (open-label unblinded randomized clinical trial)</p>	Grave (-1)

			<p>comparação com o grupo B (12,0%) (p<0,05). A ocorrência de síndrome intermediária foi maior no grupo A que no B (13,6% vs. 4%, p<0,05). Suporte respiratório foi requerido mais frequentemente pelos pacientes do grupo A do que no B (24,7% vs. 8%, p<0,05).</p> <p>Das 18 mortes no grupo A, 13 (72%) foram por falha respiratória, e 5 (27,8%) foram devido à falha circulatória. Das 6 mortes no grupo B, 3 (50%) foram por falha respiratória, 2 (33%) por falha circulatória, e 1 (16,7%) devido à diarreia complicada por choque.</p> <p>Conclusão: O modelo de administração de atropina usada no grupo B (atropina incremental e infusão) deveria ser o tratamento padrão para intoxicação por organofosforados. Dada a escassez de dados existentes, mais estudos clínicos devem ser realizados para determinar o regime de dosagem ótima de atropina que mais rapidamente e de forma segura atinge atropinização nestes pacientes.</p>			
<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Dose de atropina requerida para atropinização, tempo para atropinização, tempo para recuperação da AChE. Desfechos secundários: taxa de letalidade</p>	<p>Atropina e pralidoxima: infusão contínua ou em múltiplas doses em bolus</p>	<p>Um total de 60 pacientes com intoxicação severa aguda por organofosforados, definida por crise colinérgica com falha respiratória e edema cerebral, foram randomizados em dois grupos. Esse estudo ocorreu entre julho de 2007 a maio de 2012 na China. Todos os pacientes foram submetidos inicialmente ao tratamento de rotina, com intubação intratraqueal e ventilação mecânica, lavagem gástrica e cápsulas de carvão ativado. Além disso, receberam tratamento de suporte, com hepatoproteção, hidratação, diurese e hemoperfusão (recebida logo após a admissão, 2 vezes diárias por 2 dias). Todos os pacientes receberam uma dose de carga de 20 mg de atropina e 2 g de cloreto de pralidoxima IV.</p> <p><u>Grupo experimental (n=30): infusão contínua (continuous micropump) IV de atropina</u>, a uma taxa de 20 mg/h, a fim de manter o paciente atropinizado sem atingir concentrações tóxicas; frequentemente a dose era ajustada (dose ajustada a cada 5 min a uma taxa de 2 mg/h, reduzindo-a conforme os sintomas do paciente). Quando o paciente atingia a maioria dos pontos alvo (pelo menos 4 de 5: frequência cardíaca > 80 bpm, pupila dilatada, axilas secas, pressão sanguínea</p>	<p>Liu HX et al., 2015. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus</p>	<p>Estudo clínico randomizado controlado</p>	<p>Grave (-1)</p>

		<p>sistólica >80 mmHg, peito com ausência de sibilância) para a terapia com atropina, uma infusão da dose mínima de atropina era mantida. <u>Em adição à atropina, havia uma infusão contínua de cloreto de pralidoxima</u>, a uma taxa de 8 mg/kg/h até que as taxas de AChE fossem recuperadas para 60% da taxa normal. <u>Grupo controle (n=30): injeções intermitentes em bolus de atropina (5 mg a cada 10 min até atingir atropinização) e cloreto de pralidoxima (1 g a cada 6 h até que as taxas de AChE fossem recuperadas para 60% da taxa normal).</u></p> <p>O tempo para atropinização (49,3 ± 26,5 min) e o tempo para recuperação da AChE (3,5 ± 0,8 dias) foram menores no grupo experimental (p<0,05), levando a uma menor dose de atropina (40,3 ± 6,0 mg) requerida para a atropinização em comparação com o grupo controle (64,5 ± 29,5 min, 5,8 ± 0,4 dias e 53,5 ± 7,3 mg, respectivamente). O escore APACHE II (comumente usado para avaliar a gravidade de pacientes criticamente doentes) na atropinização no grupo experimental (10,2 ± 2,0) foi menor que no grupo controle (19,3 ± 6,0) (p<0,05), sugerindo que a manutenção da atropina de forma sustentada ajuda a estabilizar a progressão da doença. A taxa de letalidade no grupo experimental foi menor do que o grupo controle (10% vs 26,7%, p <0,05).</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que a infusão contínua (<i>continuous micropump</i>) de atropina e cloreto de pralidoxima combinada é mais eficaz do que o uso de injeção de bolus repetidos no tratamento de intoxicação aguda grave por organofosforados.</p> <p>Limitações: O estudo avaliou poucos pacientes, de forma que o menor tamanho de amostra calculada seria de 50 pacientes por grupo. Não foi avaliada a relação entre a concentração de atropina plasmática e/ou pralidoxima e os desfechos. As concentrações séricas/urinárias do organofosforado não foram monitoradas. Não foi realizado um exame toxicológico completo para avaliar as possibilidades de exposição a mais de um agente tóxico.</p>	<p>insecticide poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>		
--	--	--	--	--	--

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Biodisponibilidade do sulfato de atropina</p>	<p>Sulfato de atropina</p>	<p>Estudo feito em Delhi, na Índia, com objetivo de criar uma injeção sublingual de sulfato de atropina e descrever sua biodisponibilidade para avaliar seu uso em campo (principalmente em caso de intoxicação massiva por ataques terroristas). Um objetivo secundário foi usar técnicas de cintilografia no processo de desenvolvimento da formulação sublingual. Sulfato de atropina (2% wt/vol) foi dissolvido em água bidestilada, cloreto de sódio (0,9% wt/vol) foi adicionado para tornar a solução isotônica. A farmacocinética e a análise de toxicidade-eficácia foi realizada em 6 voluntários masculinos saudáveis, após administração de 2 mg/0,1 mL de sulfato de atropina por injeção sublingual em única dose. Amostras de sangue dos voluntários foram recolhidas após 10, 15, 30, 60 e 120 minutos. A frequência cardíaca e o nível de oxigenação sanguínea foram medidos com um oxímetro de pulso, a dilatação da pupila foi observada e o aparecimento de efeitos colaterais como boca seca e visão embaçada foi registrado. O radionuclídeo Tc 99m foi utilizado para a cintilografia: 2 gotas foram adicionadas à formulação administrada aos voluntários e a absorção foi comparada a outro voluntário de um estudo paralelo diferente que recebeu o mesmo radionuclídeo por via intramuscular na região glútea.</p> <p>Os voluntários tinham 20.8 ± 2.17 anos, pesavam 59.67 ± 4.76 kg e tinham 164.01 ± 3.99 cm de altura, em média. Análise cintilográfica mostrou que 85% da droga foram liberados do local de injeção em 10 minutos, enquanto a absorção da região glútea foi de 24%. A maior variação da frequência cardíaca entre os voluntários foi observada após 10 minutos (aumento de $61.98\% \pm 5.81\%$), não houve diferença na saturação de oxigênio, o aumento máximo da dilatação da pupila aconteceu após 15 minutos (aumento de $58.33\% \pm 20.97\%$). Em 10 minutos após a aplicação sublingual, a concentração sanguínea medida foi superior a 14 ng/mL, com pico máximo de 20 ng/mL em 15 minutos, enquanto o pico terapêutico de administração intramuscular é de 6 a 8 ng/mL, em 30 minutos. Todos os</p>	<p>Rajpal S et al., 2010. Clinical and bioavailability studies of sublingually administered atropine sulfate.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Fase 1 de ensaio clínico</p>	<p>-</p>
---	---	-----------------------------------	---	---	---------------------------------	----------

			<p>voluntários apresentaram sintomas precoces de atropinização como boca seca, visão embaçada e sede após 15 a 30 minutos.</p> <p>Conclusão: Os autores sugerem que a via de injeção sublingual deva ser considerada nos casos de intoxicação grave por organofosforados, principalmente para intoxicações em massa. Entretanto, a via de administração pode não ser tão bem aceita como as vias convencionais. Além disso, os autores citam aperto entre os dentes como possível efeito da intoxicação por organofosforados, limitando sua utilização nesses casos.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Quadro III.1.2. Síntese de evidências para a intervenção “Atropina (necessidade de oxigênio)” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
1. Tratamento farmacológico	Mortes precoces	Oxigênio	<p>Uma das motivações para este estudo foi a frequente indisponibilidade de suporte de oxigênio em hospitais distritais na Ásia rural, onde a maioria das intoxicações com inseticidas ocorrem. Além disso, os autores realizaram uma revisão na literatura e encontraram 28 publicações do período entre 1959 e 2012 que afirmavam que a atropina (i) não deveria ser administrada antes do oxigênio, ou que (ii) deveria idealmente não ser administrada antes do oxigênio devido ao risco de provocar disritmias ventriculares em pacientes hipóxicos intoxicados por organofosforados. Porém, apenas 2 desses artigos apresentavam evidência de disritmia ventricular após a administração de atropina, mas não havia uma correlação estatística.</p> <p>Assim, foi feita uma coorte prospectiva de todos os pacientes intoxicados com organofosforados e carbamatos tratados com atropina inicial, sem o benefício do oxigênio, em dois hospitais do Sri Lanka de março de 2002 a setembro de 2005.</p>	Konickx LA et al., 2014. <u>Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning?</u> -	Coorte	Não grave

		<p>Este estudo englobou dois estudos clínicos randomizados controlados. A incidência de paradas cardíacas primárias fatais dentro de 3 h da admissão foi usada como um marcador sensível (mas não específico) de possíveis disritmias ventriculares. Todos os pacientes receberam tratamento de rotina, incluindo atropina, carvão ativado e/ou pralidoxima ou não (dependendo do grupo nos estudos clínicos); nenhum paciente recebeu êmese forçada; pacientes que admitidos dentro de 1 h e com ingestão potencialmente fatal e que forneceram consento receberam lavagem gástrica.</p> <p>O estudo avaliou 1957 pacientes. A incidência de óbitos por parada cardíaca dentro de 3 h da administração de atropina foi 4/1957 (0,2%). A maioria dos óbitos ocorreu posteriormente por complicações respiratórias da intoxicação. É possível que a atual incidência de disritmias ventriculares não fatais seja maior que essa; porém, os dados sugerem que as graves disritmias induzidas por atropina não são um grande problema clínico.</p> <p>Conclusão: Não foram encontradas evidências de um alto número de mortes precoces em 1957 pacientes que receberam atropina antes do suporte com oxigênio que possam suportar que o oxigênio deva ser administrado antes da atropina. A literatura indica que a administração inicial e rápida de atropina durante a ressuscitação é crítica para a vida do paciente. Assim, o estudo sugere que havendo oxigênio ou não, a atropinização do paciente intoxicado com organofosforados ou carbamatos deve ser realizada.</p>	<p><u>A cohort study.</u></p> <p>Busca Sistemática</p>		
--	--	--	--	--	--

Quadro III.1.3. Síntese de evidências para a intervenção “Oximas” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade; incidência de síndrome intermediária; necessidade de ventilação	Oxima	<p>7 ensaios clínico randomizados, total de 845 pacientes. Essa revisão teve como objetivo quantificar a eficácia e segurança da administração de oximas em pacientes com intoxicação aguda por organofosforados.</p> <p>Os sete ensaios clínicos analisados obtiveram resultados díspares, com os efeitos do tratamento variando de benefícios a danos. No entanto, muitos estudos não consideraram várias questões importantes para os desfechos: as características basais não foram balanceadas, as doses variaram muito, houve atraso substancial para o tratamento, o tipo de organofosforado não foi considerado, dentre outras. Apenas um RCT comparou a dose recomendada pela OMS com doses placebo. Esse ensaio não mostrou benefícios clínicos, e houve uma tendência para danos em todos os subgrupos, apesar da clara evidência que as doses utilizadas reativaram acetilcolinesterase no sangue.</p> <p><u>Oxima vs. placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desfecho 1: morte Total de eventos: 47/186 no tratamento vs. 22/180 no controle OR = 2,68 [0,93 – 7,72] Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,42$; $Chi^2 = 3,82$, $df = 2$ ($P = 0,15$); $I^2 = 48\%$ ● Desfecho 2: síndrome intermediária Total de eventos: 36/55 no tratamento vs. 19/55 no controle OR = 3,59 (1,64 – 7,88) Heterogeneidade: não aplicável ● Desfecho 3: ventilação Total de eventos: 70/186 no tratamento vs. 50/180 no controle OR = 2,0 (0,81 – 4,95) 	<p>Buckley NA et al., 2011. Oximes for acute organophosphate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>	Metanálise	Não grave

			<p>Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,39$; $Chi^2 = 5,62$, $df = 2$ ($P = 0,06$); $I^2 = 64\%$</p> <p><u>Alta dose vs. baixa dose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desfecho 1: morte <p>Total de eventos: 13/256 com alta dose vs. 25/223 com baixa dose OR = 0,38 [0,10 – 1,47] Heterogeneidade: $Tau^2 = 1,14$; $Chi^2 = 7,83$, $df = 3$ ($P = 0,05$); $I^2 = 62\%$ ● Desfecho 2: síndrome intermediária <p>Total de eventos: 32/160 com alta dose vs. 30/123 com baixa dose OR = 0,94 [0,24 – 3,62] Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,92$; $Chi^2 = 7,06$, $df = 2$ ($P = 0,03$); $I^2 = 72\%$ ● Desfecho 3: ventilação <p>Total de eventos: 88/136 com alta dose vs. 105/136 com baixa dose OR = 0,72 [0,08 – 6,35] Heterogeneidade: $Tau^2 = 2,28$; $Chi^2 = 13,18$, $df = 1$ ($P = 0,00028$); $I^2 = 92\%$</p> <p>Todos os desfechos foram avaliados como “qualidade muito baixa” de evidência pela metodologia GRADE.</p> </p></p>			
2. Tratamento farmacológico inicial	Reativação da BuChE	Pralidoxima	<p>Estudo com objetivo de examinar a reativação da butirilcolinesterase (BuChE) em pacientes de dois estudos prévios realizados no Sri Lanka, um estudo de coorte e um ensaio clínico controlado randomizado. Em ambos os estudos, amostras de sangue foram recolhidas antes e depois da administração de pralidoxima; foram medidas a atividade plasmática da BuChE e as concentrações de pralidoxima e do organofosforado envolvido na intoxicação. Os valores médios de controle da AChE e da BuChE foram 586 (SD 5) mU/mmol Hb e 5932 (SD 33) mU/mL, respectivamente, e o limite inferior normal da BuChE foi de 3000 mU/mL.</p>	Konickx LA et al., 2013. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by	Metanálise	Muitos pacientes foram excluídos por não atenderem os critérios, inclusive do estudo controlad

		<p>Foram observadas diferenças na atividade da BuChE no momento da admissão nos dois estudos, e essas diferenças foram atribuídas ao tipo de agente intoxicante: pacientes com intoxicação por clorpirifós tiveram menor atividade ($p < 0,001$) quando comparados aos com intoxicação por dimetoato. Houve menos pacientes com intoxicação por fention e quinalfos, mas ambos causaram maior inibição da atividade da BuChE em comparação ao dimetoato ($p = 0,002$ e $p = 0,001$, respectivamente).</p> <p>No ECR, os pacientes receberam inicialmente uma dose de 2 g de pralidoxima durante 20 minutos, seguida por infusão contínua à taxa de 0,5g/h. A concentração máxima de pralidoxima 1h depois da aplicação foi de 250 $\mu\text{mol/L}$ e a concentração estacionária foi de aproximadamente 100 $\mu\text{mol/L}$. As concentrações não foram medidas no estudo de coorte, mas os autores estimam que a administração rápida (tipicamente < 1 min) de 1 g de pralidoxima geraria uma concentração máxima superior que a dose de 2 g, mas a queda de concentração seria mais rápida e com meia-vida inferior a 1h. Ambos os regimes reativaram a atividade da AChE: 1 ou 2 g de pralidoxima seguido de infusão a 0,5 g/h aumentaram a atividade média de AChE após 1h em 139 (95% IC 94-184, $p < 0,001$) e 170 (95% IC 134-205, $p < 0,001$) mU/μmol Hb, respectivamente.</p> <p>Considerando a população total da coorte, o tratamento com bolus de 1 g de pralidoxima não reativou a atividade da BuChE após 1h (diferença média de 55 mU/ml [95% IC -64 a 174, $p = .36$]), os bolus seguintes a cada 6h não tiveram efeito aparente nas primeiras 24h. A população total do ECR que recebeu dose inicial de 2 g em 20 minutos seguida de 0,5 mg/h apresentou reativação significativa da BuChE na primeira hora, em que a foi diferença máxima (diferença média de 416 mU/ml [95% IC 262 a 571, $p < .001$]), que decaiu ao longo das 48h seguintes até ser inibida novamente. A AChE foi reativada de maneira sustentada ao longo do tempo.</p>	<p><u>WHO class</u> <u>II toxicity</u> <u>organophosp</u> <u>horus</u> <u>insecticides.</u></p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>o randomiz ado</p>
--	--	--	---	---------------------------------

		<p><u>Para intoxicação com dimetoato na coorte / no ECR:</u> A atividade da BuChE diminuiu de maneira não significativa na primeira hora (diferença média de -59 mU/ml [95% IC -395 a 278, p = 0,69]) / não houve reativação significativa (diferença média de 22 mU/ml [95% IC -142 a 186, p = 0,79])</p> <p><u>Para intoxicação com clorpirifós na coorte / no ECR:</u> Não houve reativação significativa (diferença média de 50 mU/ml [95% IC -96 a 195, p = 0,50]) / pequena reativação (a 17% do limite normal inferior; diferença média de 513 mU/ml [95% IC 310 a 716, p < 0,001])</p> <p><u>Para intoxicação com quinalfos na coorte / no ECR:</u> Não houve reativação significativa (diferença média de 338 mU/ml [95% IC -567 a 1244, p = 0,36]) / pequena reativação (a 36% do limite normal inferior; diferença média de 1076 mU/ml [95% IC -320 a 2472, p = 0,10]).</p> <p><u>Para intoxicação com fention na coorte / no ECR:</u> Não houve reativação significativa (diferença média de 5 mU/ml [95% IC -25 a 34, p = 0,66]) / não houve reativação significativa (diferença média de 0 mU/ml [95% IC -59 a 58, p = 0,99]).</p> <p>Conclusão: Os autores mostram que um bolus de 1 g de pralidoxima não reativa a BuChE para todos os intoxicantes estudados, enquanto o regime 2 g em 20 minutos seguida por infusão de 0,5 mg/h reativa a BuChE, mas de maneira não sustentada, para intoxicantes do subgrupo dietil de organofosforados. Eles sugerem que o uso da reativação da BuChE como marcador da dose de pralidoxima - e de sua eficácia - não é um critério relevante, mas sim a atividade da AChE. Como esta pode não ser clinicamente relevante, eles sugerem que marcadores clínicos, como testes neurofisiológicos da função da junção neuromuscular, possam ser mais úteis na dosagem de pralidoxima (e outras formas de oxima) do que marcadores bioquímicos. Também afirmam que a</p>			
--	--	--	--	--	--

			reativação da BuChE causada por pralidoxima é altamente variável com a dose, o tipo de intoxicante e o paciente envolvidos.			
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade; Necessidade de ventilação; Tempo de permanência no hospital	Pralidoxima	<p>Total de 120 pacientes. Os pacientes foram atendidos em um hospital de tratamento terciário em West Bengal, na Índia, por um período de dois anos a partir de junho de 2008. Todos os pacientes possuíam mais de 12 anos de idade, eram de ambos os sexos, de idades variadas, e apresentaram-se ao hospital dentro de 24 h a partir da exposição ao composto organofosforados (pacientes expostos a pesticidas carbamatos foram excluídos).</p> <p>Os 120 pacientes foram divididos em dois grupos homogêneos (n=60 cada) e receberam tratamento com apenas atropina (controle) ou com atropina mais pralidoxima. A atropina foi administrada na dose ataque de 2 mg IV seguida de 2 mg IV a cada 5-10 min até a atropinização. Então, o intervalo entre as doses foi aumentado de forma a manter a atropinização adequada. A atropina foi lentamente retirada em um período de 5 dias. No grupo tratado com pralidoxima, a atropina foi dada da mesma maneira do grupo controle, com adição de cloreto de pralidoxima em uma dose de 1 g IV a cada 6 h por um período de 5 dias.</p> <p>O tratamento com adição de pralidoxima não forneceu nenhum benefício considerável em relação ao tratamento com atropina sozinha em termos de reduzir a mortalidade [18,33% (11/60) vs. 13,33% (8/60); atropina mais pralidoxima vs. atropina] ou a necessidade de ventilação [5% (3/60) vs. 8,33% (5/60)]. Além disso, os pacientes com tratamento adicional de pralidoxima tiveram maior período de permanência no hospital (7,02 ± 1,12 dias) que o grupo controle (5,68 ± 1,87 dias) (P < 0,001). Nenhuma reação adversa significativa foi reportada em nenhum dos braços de tratamento. Neste estudo, 19 dos 120 pacientes morreram durante a permanência no hospital, resultando em uma taxa de mortalidade de 15,83%.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que a adição de pralidoxima no tratamento com atropina não fornece nenhum benefício considerável, em termos de reduzir a taxa</p>	<p>Banerjee I et al., 2014. Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: revisiting the controversy in Indian setting.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Ensaio clínico randomizado (open-label, parallel group, randomized clinical trial)</p>	

			de mortalidade e a necessidade por ventilação, em comparação com o tratamento apenas com atropina na gestão de pacientes intoxicados com organofosforados. Porém, mais ensaios clínicos são necessários para explorar os diferentes regimes de dosagem da pralidoxima a fim de determinar sua eficácia no tratamento desse tipo de intoxicação.			
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade, taxa de intubação, síndrome intermediária		<p>Total de 46 pacientes com idade >16 anos apresentando evidências de envenenamento por organofosforados, recebidos entre agosto de 2010 e julho de 2013 em Taiwan, randomizados em 2 grupos, 24 no grupo controle e 22 no grupo experimental. A identificação do envenenamento foi baseada em histórico de exposição, aspectos clínicos e queda da atividade da butirilcolinesterase (BuChE), definida como menor que 3000 U/L. O estudo excluiu pacientes com histórico incerto de exposição, envenenamento por carbamato, ingestão de outros intoxicantes fatais, intoxicação superior a 24h e mulheres grávidas. Todos os pacientes receberam lavagem gástrica, administração de carvão ativado quando não havia contraindicação, proteção das vias respiratórias e outros tratamentos de suporte, como intubação, quando necessário. Atropina foi administrada em doses de 1 mg a cada 10 minutos, e todos os pacientes receberam inicialmente uma dose de 2 mg de pralidoxima. O <u>grupo controle</u> foi tratado de acordo com a recomendação da OMS para o uso da pralidoxima, 500 mg/h.</p> <p>O <u>grupo experimental</u> foi tratado de acordo com o escore APACHE II de cada paciente e as mudanças dinâmicas na atividade da BuChE. Se o escore era ≥ 26 ou, caso o escore fosse < 26 e não houvesse aumento da atividade da BuChE na 12ª hora, comparada com a 6ª hora ($[\text{BuChE}]_{12} - [\text{BuChE}]_6 / [\text{BuChE}]_{12} < 5\%$), doses de 1 g/h de pralidoxima eram dadas. Essas doses eram descontinuadas caso os sintomas de intoxicação desapareciam ou o paciente dava sinais de fracasso no tratamento. Para o escore < 26, pralidoxima era administrada à taxa de 500 mg/h até a 12ª hora, quando era checada a atividade da BuChE.</p>	Lin CC et al., 2016. The effectiveness of patient-tailored treatment for acute organophosphate poisoning.	Estudo clínico randomizado controlado não cego (<i>randomized open-label controlled study</i>)	Aberto, apenas dois centros

		<p>Não houve diferenças entre características dos grupos. Também não houve diferença inicial entre as doses de atropina ou de pralidoxima recebidas pelos grupos, mas as doses de pralidoxima foram maiores no grupo experimental nas 48h após o tratamento [$31,55 \pm 10,20$ vs $22,27 \pm 5,87$ mg, $p = 0,0001$]. A taxa de intubação e a ocorrência de síndrome intermediária não apresentaram diferenças entre os grupos. A mortalidade total do estudo foi de 8/46 (17,39%), e foi maior no grupo controle (7/24, 29,17%) que no grupo experimental (1/22, 4,55%). A taxa de risco (HR) de morte obtida por ajuste multivariado no grupo controle foi 111,15 (95%CI = 1,71-10617,45; $p = 0,04$) em relação ao grupo experimental. Os autores sugerem que a taxa respiratória e o escore APACHE II foram associados com a mortalidade. As taxas de risco para taxa respiratória e escore APACHE II ≥ 26 foram 0,42 (95%CI = 0,23-0,76; $p = 0,004$) e 7,82 (95%CI = 1,01-60,33; $p = 0,05$), respectivamente.</p> <p>As mudanças de atividade da BuChE não foram associadas ao tempo e não foram diferentes entre grupos nas primeiras 48h após tratamento com pralidoxima. As mudanças na RBC (red blood cell) AChE foram significativamente diferentes entre grupos: foi observado um aumento no grupo experimental (inclinação de 0,207) e uma diminuição no grupo controle (inclinação de -0,34).</p> <p>Todos os pacientes tiveram concentração sérica de pralidoxima superior a 4 mg/L e não houve diferenças entre grupos. Não foram detectados danos ao fígado em nenhum dos grupos. Pacientes do grupo experimental apresentaram maior pressão arterial sistólica nas primeiras 24h ($124,77 \pm 40,71/82,27 \pm 23,10$ vs $148 \pm 28,83/87,14 \pm 17,98$, $p = 0,59$), que se normalizou no período de 48h ($128,73 \pm 23,82/71,73 \pm 15,99$ vs $126,90 \pm 23,34/74,70 \pm 16,36$, $p = 0,80$).</p> <p>Conclusão: Os autores sugerem que o uso de doses flexíveis de pralidoxima, de acordo com indicadores de prognóstico apresentados pelo paciente, pode ser uma melhor alternativa ao uso de doses fixas deste medicamento no caso de</p>			
--	--	--	--	--	--

			envenenamento por organofosforados, considerando a mortalidade como critério de julgamento principal. Para todos os outros critérios, não houve diferenças entre grupos. Entretanto, ambos os grupos do estudo tiveram número reduzido de pacientes, tendo o grupo controle apenas 22 pacientes.			
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade, necessidade de intubação, necessidade de ventilação e duração, tempo de permanência na UTI, necessidade de traqueostomia, incidência de síndrome intermediária, infecções e outras complicações	Pralidoxima	<p>A OMS recomenda o uso de pralidoxima para pacientes com intoxicação aguda por organofosforados, mas estudos que mostram sua eficácia são inconclusivos. O estudo de Pawar et al. (2006) mostrou diminuição da morbidade e mortalidade usando regime de pralidoxima de alta dose, enquanto que estudo de Eddleston et al. (2009) concluiu que o uso de pralidoxima estava associado ao aumento da mortalidade. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade da pralidoxima, e foi conduzido no Departamento de Anestesiologia e Cuidado Crítico em Kashmir, Índia, de julho de 2010 a agosto de 2012. Foram incluídos 100 pacientes com intoxicação moderada a severa por organofosforados, entre 14 e 60 anos, admitidos antes das 12 h após a exposição.</p> <p>Todos os pacientes receberam o tratamento de rotina para organofosforados, que incluiu descontaminação e ressuscitação para a via aérea, respiração e circulação. A atropina foi administrada em bolus IV de 2-3 mg, e a dose foi dobrada a cada 5 min até a atropinização. Posteriormente, a atropina continuou como uma infusão à razão de 20-80 µg/kg/min e foi titulada para as doses finais de terapia com atropina (frequência cardíaca >100 bpm, boca seca, pulmões claros na auscultação, normalização dos sons intestinais, pupilas dilatadas).A atropina foi retirada lentamente durante um período de 3-5 dias.</p> <p><u>Grupo AP: os pacientes receberam pralidoxima</u> conforme as indicações da OMS - 30 mg/kg de dose de carga ao longo de 30 min seguido de infusão contínua de 8 mg/kg/h por um máximo de 7 dias, presumindo que este seria o período máximo de inibição ativa da AChE na maioria dos pacientes, ou até a melhora clínica.</p> <p><u>Grupo placebo (A): recebeu solução salina IV.</u></p>	Syed S et al., 2015. Is the World Health Organization - recommend dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial.	Estudo clínico randomizado controlado duplo cego	

			<p>Os níveis de pseudocolinesterase foram medidos no momento da admissão, após 24, 72 e 120 h, e no dia da alta ou último nível medido antes da morte.</p> <p>Não houve diferenças significativas nos compostos OP ingeridos entre os dois grupos ($P > 0,05$). Não houve diferença significativas nas taxas de mortalidade, necessidade de atropina e incidência de síndrome intermediária entre os grupos AP e A ($p > 0,5$). A necessidade de suporte ventilatório (62% no grupo AP vs 58% no grupo A), a duração média da ventilação ($3,5 \pm 4,6$ no grupo AP vs $3,6 \pm 4,4$ no grupo A) e a permanência na UTI ($7,1 \pm 5,4$ no grupo AP vs $6,8 \pm 4,7$ no grupo A) foi comparável e sem diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). Os dois grupos também não diferiram significativamente em relação às complicações ($p > 0,05$).</p> <p>As concentrações séricas de sódio na admissão apresentaram correlação com a mortalidade, com maiores concentrações associadas a piores desfechos. A correlação entre hipernatremia e mortalidade foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que a terapia adicional com pralidoxima recomendada pela OMS não oferece nenhum benefício sobre a monoterapia com atropina. A adição de pralidoxima não parece ser benéfica e, ao mesmo tempo, não resulta em taxas de mortalidade aumentadas. Essa prática, adotada pelos autores, reduziu o custo do tratamento.</p>	Busca Sistemática		
2. Tratamento farmacológico inicial	Duração da hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, redução do tempo de	Pralidoxima	<p>Total de 34 pacientes recebidos entre março de 2004 e setembro de 2005 em Adana, na Turquia, intoxicados com organofosforados, foram randomizados em 2 grupos ($n=17$ cada): o grupo 1 recebeu uma única dose de 2 g de pralidoxima durante 20 minutos, enquanto o grupo 2 recebeu a dose inicial de 2 g de pralidoxima seguida de infusão de pralidoxima à taxa de 6 g/24h. Todos os pacientes foram avaliados pela escala GCS e uma solução salina de 3000 mL/m² e 5% de dextrose foi administrada diariamente, também foi realizada lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Pacientes com $SaO_2 \leq 90\%$ e $GCS \leq 8$</p>	Kozaci N et al., 2012. Comparison of single-dose pralidoxime and pralidoxime	Ensaio clínico controlado randomizado aberto monocêntrico	Estudo aberto, autores não explicam como foi feita a randomiz

	ventilação mecânica	<p>foram intubados e receberam ventilação mecânica. Um catéter urinário foi inserido e os pacientes recebiam fluidos de acordo com a excreção urinária, 1 mg/kg/dia de atropina foi administrado em infusão contínua até que sintomas anticolinérgicos fossem observados nos pacientes.</p> <p>Não houve diferenças significativas nas características dos grupos. Não houve diferença no tempo de atropinização, dose total de atropina nem no tempo total de tratamento com atropina. Também não houve diferença significativa no tempo de hospitalização. Foi medido o nível sérico de butirilcolinesterase (BCHE) na chegada ao hospital e todos os pacientes apresentavam níveis inferiores a 3200 U/L, sem diferença entre grupos ($p < 0,05$). Na alta hospitalar, 12 pacientes do grupo 1 e 10 pacientes do grupo 2 ainda apresentavam níveis séricos de BCHE < 3200 U/L.</p> <p>Conclusão: Os autores não encontraram associação entre a forma de administração de pralidoxima e o prognóstico dos pacientes, nem encontraram relação entre os níveis de BCHE e a severidade dos sintomas da intoxicação. Eles sugerem que a terapia de infusão de pralidoxima não oferece nenhuma vantagem em relação à terapia de dose única, mas indicam que estudos com efetivo maior de pacientes são necessários para obter resultados mais precisos.</p>	<p>infusions for the treatment of organophosphate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>		<p>ação, estudo pequeno e monocêntrico</p>
--	----------------------------	---	---	--	--

Quadro III.1.4. Síntese de evidências para a intervenção “Carvão ativado” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
------	----------	---------------------	------------	---------	--------------	---------------

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Mortalidade; desenvolvimento de falha respiratória; duração da ventilação mecânica.</p>	<p>Carvão ativado + catártico</p>	<p>Total de 198 pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração de carvão ativado-sorbitol de acordo com o intervalo de tempo entre a ingestão de organofosforado e a administração do tratamento.</p> <p>Foram incluídos pacientes que não receberam carvão ativado-sorbitol ou que receberam uma dose única de carvão-sorbitol dentro de 24 h após a ingestão de organofosforado. Os pacientes foram divididos em 3 grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sem tratamento com carvão ativado-sorbitol (n=133) 2. pacientes que receberam carvão ativado-sorbitol dentro de 1 h da ingestão de organofosforado (n=14) 3. pacientes que receberam carvão ativado-sorbitol após 1 h da ingestão de organofosforado (n=51) <p>Um total de 155 pacientes (78,3%) desenvolveram falha respiratória e necessitaram de ventilação mecânica por uma média de 9,4±0,9 dias. A taxa de mortalidade foi de 14,6%. Independentemente do tempo de ingestão do OP para a administração do tratamento, a administração de carvão ativado-sorbitol não exerceu efeitos benéficos sobre os desfechos de pacientes intoxicados com OP em relação ao grupo controle, nem aumentou significativamente a pneumonia aspirativa ou desequilíbrio eletrolítico.</p> <p><u>Mortalidade</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · controle vs. tratamento <1h: OR, 1,062 [95% CI, 0,221 – 5,108] · controle vs. tratamento >1h: OR, 1,113 [95% CI, 0,440 – 2,816] · tratamento < 1h vs. tratamento > 1h: OR, 1,408 [95% CI, 0,192 – 5,713] <p><u>Falha respiratória</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · controle vs. tratamento <1h: OR, 2,286 [95% CI, 0,707 – 7,398] 	<p>Moon J et al., 2015. <u>An exploratory study; the therapeutic effects of premixed activated charcoal-sorbitol administration in patients poisoned with organophosphate pesticide.</u></p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Observacional (Série de casos retrospectiva)</p>	<p>Grave (-1)</p>
--	---	--	---	--	---	-------------------

			<ul style="list-style-type: none"> · controle vs. tratamento >1h: OR, 1,266 [95% CI, 0,583 – 2,751] · tratamento <1h vs. tratamento >1h: OR, 0,554 [95% CI, 0,155 – 1,973]) <p><u>Duração da ventilação mecânica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · controle: 5 dias (0,0 – 11,0) · tratamento <1h: 5 dias (0,0 – 9,5) · tratamento <1h: 7 dias (0,0 – 18,0) <p>Observação: o estudo teve um pequeno número de pacientes que receberam carvão - sorbitol; novos estudos qualificados envolvendo um número maior de pacientes, portanto, são necessários.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Quadro III.1.5. Síntese de evidências para a intervenção “Terapia com substituição de butirilcolinesterase (troca de plasma)” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade; Incidência de síndrome intermediária; necessidade de ventilação mecânica; exigência de atropina.	Plasma Fresco Congelado	Total de 70 pacientes. Os pacientes foram admitidos em uma unidade de tratamento terciário em um hospital universitário na Índia entre outubro de 2007 e dezembro de 2008. Os pacientes apresentavam sinais de intoxicação significativa dentro de 12 h da ingestão de organofosforados, com supressão da atividade de pseudocolinesterase (<1.000 U/L). Eles foram randomizados em três grupos para receber, em adição à atropina e tratamento de suporte: (i) Plasma Fresco Congelado (8 bolsas, 250 mL cada, durante 3 dias; n=19); (ii) albumina humana 20% (4 x 100 mL durante 3 dias; n=20); ou (iii) salina (2.000 mL durante 3 dias;	Pichamuthu K et al., 2010. Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning - an open-	Estudo clínico randomizado controlado <i>(open label, three-arm, randomized</i>	Não grave

		<p>n=19). Os níveis de pseudocolinesterase e organofosfato foram medidos antes do tratamento, após a infusão (dias 2 e 3) e antes da alta médica.</p> <p>O Plasma Fresco Congelado (PFC) aumentou os níveis de pseudocolinesterase (250 ± 44–1.241 ± 364 U/L) significativamente ($p = 0,007$). Pequenos aumentos não significativos foram observados com albumina (146 ± 18–220 ± 61) e salina (160 ± 30–259 ± 78). Os níveis de organofosfatos reduziram nos três grupos.</p> <p>Foram observados mais casos de síndrome intermediária com PFC [10/19 (53%)] do que com albumina [5/20 (25%)] ou salina [5/19 (26%)] ($p = 0,15$).</p> <p>As intervenções não afetaram as exigências ventilatórias (14/19 vs. 15/20 vs. 14/19) ou evitaram intubação tardia. Não houve diferença estatística na exigência de atropina (em mg) nos 3 primeiros dias (536 ± 132 vs. 361 ± 125 vs. 789 ± 334), na duração (em dias) da ventilação ($10,0 \pm 2,1$ vs. $7,1 \pm 1,5$ vs. $7,5 \pm 1,5$) ou na permanência no hospital ($12,4 \pm 2,2$ vs. $9,8 \pm 1,4$ vs. $9,8 \pm 1,6$).</p> <p>Dois pacientes desenvolveram efeitos adversos com PFC. A taxa de mortalidade foi semelhante (4/19 vs. 5/20 vs. 2/19, $p = 0,6$).</p> <p>Apesar do aumento significativo dos níveis de pseudocolinesterase, esse estudo não demonstrou tendências favoráveis nos desfechos clínicos com Plasma Fresco Congelado ou albumina para o tratamento de intoxicação aguda por organofosfatos.</p>	<p>labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>controlled study)</p>	
--	--	---	---	--------------------------	--

Quadro III.1.6. Síntese de evidências para a intervenção “Terapia de transfusão de hemácias” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
------	----------	---------------------	------------	---------	--------------	---------------

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Níveis sanguíneos de AChE; tempo médio para recuperação de AChE; quantidade de atropina e seu período de uso; duração do uso de pralidoxima; período de permanência no hospital</p>	<p>Transfusão de glóbulos vermelhos - Packed red blood cell (RBC) transfusion</p>	<p>Total de 80 pacientes com intoxicação por organofosforados atendidos em uma clínica de emergência e no hospital da província de Zhejiang, na China, entre janeiro de 2014 a janeiro de 2016. Todos os pacientes receberam tratamento de rotina: lavagem gástrica, atropina intravenosa (começando com 1 mg/kg por dia), pralidoxima (IV, 2 g dose única) e cuidado de suporte, como ventilação mecânica, se necessário.</p> <p>Os pacientes foram randomizados em:</p> <p><u>Grupo com transfusão de RBC:</u> glóbulos vermelhos sanguíneos foram transfundidos 3 h após a intoxicação. 10 h depois da intoxicação, se o paciente ainda não estivesse atropinizado ou tivesse um baixo nível sanguíneo de ChE, outra transfusão de 200 a 400 mL de RBC era realizada. Todas as RBCs foram administradas dentro de 72 h após a intoxicação. 1. <u>RBCs frescas</u> (n=27) referem-se às células estocadas por 10 ou menos dias. 2. <u>RBCs de longo-armazenamento</u> (n=23) referem-se às células estocadas entre 11 e 35 dias.</p> <p>3. <u>grupo sem transfusão</u> (n=30)</p> <p>Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade, sexo, níveis médios de AChE, severidade da intoxicação e tempo para admissão na emergência. A via de exposição em todos os pacientes foi oral. 22 pacientes foram intoxicados com diclorvos, 17 com malation, 13 com dimetoato, 12 com metamidofós, 9 com paration e 7 com triclorfon. A duração para a admissão na emergência foi em média 2 h (0,5 a 3,4 h). Os níveis de AChE foram medidos antes e 6 h depois da transfusão de RBC.</p> <p>No grupo com transfusão de RBC frescas, os níveis sanguíneos de AChE foram significativamente maiores (p<0,01), comparando antes e 6 h depois da transfusão (valores não apresentados, somente em tabela). Esse aumento deve-se à suplementação de AChE proveniente das células sanguíneas frescas. A diferença não foi significativa em relação à transfusão de RBC de longo-armazenamento.</p>	<p>Bao HX et al., 2017. Efficacy of fresh packed red blood transfusion in organophosphate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Estudo clínico randomizado controlado</p> <p>(Método de randomização não descrito)</p>	<p>Grave (-1)</p>
---	--	--	---	--	---	-------------------

		<p>O tempo médio para recuperação de AChE para os níveis de 70% (2800KU/L) e 90% (3600KU/L) foi reduzido com a transfusão de RBC:</p> <p>RBC frescas (em horas): $48,8 \pm 16,4$ (70%) e $105,2 \pm 9,2$ (90%) ($p < 0,05$ em relação ao controle)</p> <p>RBC de longo armazenamento (em h): $57,7 \pm 14,5$ (70%) e $115,5 \pm 7,8$ (90%) ($p < 0,01$ em relação ao controle)</p> <p>Controle (em h): $68,1 \pm 17,2$ (70%) e $158,5 \pm 15,5$ (90%)</p> <p>A transfusão de RBC reduziu a quantidade de atropina e seu período de uso nos pacientes intoxicados em comparação ao grupo sem transfusão. A transfusão de RBC frescas reduziu tanto o uso de atropina por dia ($75,8 \pm 24,1$ mg/dia; $p < 0,05$) quanto total ($425,8 \pm 50,8$ mg; $p < 0,05$), assim como a duração do uso de atropina ($151,2 \pm 16,4$ h; $p < 0,05$). A transfusão de RBC de longo armazenamento reduziu apenas o período de utilização da atropina ($158,4 \pm 21,9$ h; $p < 0,05$).</p> <p>Controle: $97,6 \pm 27,8$ mg/dia; $657,8 \pm 62,2$ mg total; $172,8 \pm 17,5$ h.</p> <p>Adicionalmente, a transfusão de RBC reduziu de forma significativa a duração do uso de pralidoxima: $96,2 \pm 8,8$ h para RBC frescas ($p < 0,05$); $107,1 \pm 9,1$ h para RBC de longo armazenamento ($p < 0,05$); $135,6 \pm 11,8$ h para controle.</p> <p>O período de permanência no hospital foi reduzido pela transfusão de RBC frescas: $12,4 \pm 2,7$ dias ($p < 0,05$) em relação ao controle sem transfusão ($15,5 \pm 3,5$).</p> <p>O nível do indicador APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Examination II), usado para prever a gravidade em pacientes que requerem intubação, não foi alterado com o tratamento.</p>			
--	--	---	--	--	--

Quadro III.1.7. Síntese de evidências para a intervenção “Sulfato de Magnésio” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade, quantidade de atropina	Sulfato de magnésio	<p>Total de 50 pacientes. O estudo foi realizado em uma unidade médica na Índia, de julho de 2006 a junho de 2007. Foram admitidos pacientes de 12 a 60 anos de idade, com histórico de ingestão de organofosforados e apresentando sintomas típicos de síndrome colinérgica, que não receberam tratamento prévio, como administração de antídotos específicos ou ventilação mecânica, e que se encontravam dentro das 24 h a partir da exposição ao pesticida. Todos os pacientes receberam cuidados básicos com lavagem gástrica, atropina (1,8-3 mg bolus, dobrando a dose a cada 5 min até a atropinização; depois, infusão contendo 10-20% da dose inicial para atropinização com redução gradual da dose a uma taxa de 70-80% da dose prévia) e pralidoxima (30 mg/kg por 60 min seguido de 8 mg/kg/h até recuperação ou morte).</p> <p>O ensaio foi realizado em quatro grupos sequenciais de pacientes. Os participantes de cada grupo receberam uma dose diferente de sulfato de magnésio (MgSO₄.7H₂O) 20% administrado como doses em bolus intermitentes (4 g a cada 4 h) infundidas IV de 10-15 min ou solução salina (controle) durante as 24 h iniciais. Para cada 4 pacientes que receberam sulfato de magnésio, havia um paciente controle.</p> <p>Grupo A (n=16) recebeu um total de 4 g de magnésio em um bolus único.</p> <p>Grupo B (n=8) recebeu 8 g (2 doses de 4 g a cada 4 h).</p> <p>Grupo C (n=8) recebeu 12 g (3 doses de 4 g a cada 4 h).</p> <p>Grupo D (n=8) recebeu 16 g (4 doses de 4 g a cada 4 h).</p> <p>Controle (n=10) recebeu placebo (salina).</p>	<p>Basher A et al., 2013. Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>	Estudo clínico fase II	Muito grave (-2)

			<p>O magnésio pareceu ser bem tolerado em todas as doses administradas. Não foram observadas reações adversas imediatas ao sulfato de magnésio, como hipotensão ou diminuição do reflexo do joelho. Não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, nos níveis de Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, ureia e creatinina, que encontravam-se dentro da faixa esperada, exceto em casos mais graves com falência de órgãos.</p> <p>A concentração média de magnésio urinário no período de 24 h foi estatisticamente diferente entre 16 g (234,74 ± 74,18 mg/dl) e controle (118,06 ± 30,76 mg/dl) (p = 0,019), sem variar significativamente entre os grupos tratados com diferentes concentrações de magnésio (p=0,617). Seis pacientes morreram no grupo controle, comparado com 3 no grupo de 4 g, 2 no grupo de 8 g e 1 no de 12 g. Não houve mortalidade no grupo de 16 g. A relação de risco (RR) para morte nos pacientes que receberam magnésio foi de 0,25 (95%IC: 0,10-0,61), porém, não houve diferença nos pacientes com toxicidade grave. Nos casos de toxicidade moderada, a relação de risco para morte foi de 0,35 (95%IC: 0,04-3,31).</p> <p>A dose inicial de atropina requerida foi maior no grupo controle do que nos grupos com magnésio. Não houve diferença significativa nas doses médias totais de atropina requeridas (teste KW: p=0,342) ou nas doses subsequentes de infusão de atropina (teste KW: p=0,185).</p> <p>Conclusão: O magnésio pareceu ser bem tolerado em todas as doses administradas. O estudo apresentou diversas limitações metodológicas, e os resultados são inconclusivos. Maiores estudos são necessários para avaliar a eficácia do sulfato de magnésio na intoxicação por organofosforados.</p>			
2. Tratamento farmacológico	Mortalidade, quantidade de atropina, número de	Sulfato de magnésio	<p>O estudo foi conduzido entre maio de 2014 e maio de 2015, em Karnataka, Índia, e envolveu 110 pacientes randomizados em dois grupos, com idade entre 18 e 60 anos, com histórico e síndrome clínica de intoxicação por organofosforados, admitidos em até 24h após a exposição, com níveis de pseudocolinesterase < 5320 IU/L.</p>	Vijayakumar HN et al., 2017. Study of Effect of Magnesium	Estudo clínico randomizado	Grave (-1)

<p>ológico inicial</p>	<p>pacientes em ventilação mecânica, dia da intubação, duração da ventilação mecânica, duração da hospitalização intensiva</p>	<p>Como procedimento de rotina, os pacientes receberam descontaminação de pele e do trato gastrointestinal, injeção de atropina em bolus de 2 mg, até que sinais de atropinização fossem observados (frequência cardíaca superior a 80 bpm, pressão sistólica arterial superior a 90 mm de Hg, parada de secreções orais e traqueobronquiais), em seguida em infusão contínua de 8-10 mg/kg/h por 48h. Pacientes que apresentaram falência respiratória aguda e fraqueza neuromuscular foram intubados e receberam ventilação mecânica.</p> <p>Os pacientes foram alocados em dois grupos. Na admissão, o grupo M recebeu uma injeção de sulfato de magnésio a 20% 4 g (diluído em 50 mL de solução salina), em infusão de 30 min. O grupo C recebeu uma solução placebo, em seguida foram extensivamente monitorados na unidade de terapia intensiva. Pacientes com SaO₂ < 90%, GCS < 8 ou fraqueza muscular no pescoço foram intubados e colocados em ventilação mecânica. Os níveis séricos de magnésio foram medidos na admissão e 24h depois; os níveis de pseudocolinesterase foram monitorados em dias alternados e outras investigações foram feitas conforme o estado do paciente.</p> <p>Não houve diferenças nas características demográficas e níveis de pseudocolinesterase entre grupos. A necessidade média de atropina foi maior no grupo C (74,82 ± 22,39 mg/paciente/dia) comparado ao grupo M (53,11 ± 45,83 mg/paciente/dia), p < 0,001. O número de pacientes que precisaram de intubação foi maior no grupo C, 33 pacientes, contra 23 no grupo M (p = 0,043). Dezesete pacientes no grupo C e 16 no grupo M precisaram de intubação nas primeiras 24h após a admissão (p = 0,83); após 24h, outros 16 pacientes do grupo C foram colocados em ventilação mecânica, contra 7 no grupo M, o que foi tanto clinicamente quanto estatisticamente significativo (p = 0,012). O número mediano de dias de ventilação foi 4 dias (variação interquartil [IQR] 0-14) no grupo C, enquanto no grupo M foi de 3 (IQR 0-8). A duração média da ventilação mecânica foi de 4,51 ± 2 dias no grupo C e 4,13 ± 1,6 dias no grupo M (p = 0,45). A média de duração da hospitalização</p>	<p>Sulphate in Management of Acute Organophosphorous Pesticide Poisoning.</p> <p>Adição manual</p>	<p>controlado duplo-cego</p>	
------------------------	---	--	--	------------------------------	--

		<p>na unidade intensiva foi maior no grupo C ($5,36 \pm 2,018$ dias) do que no grupo M ($4,54 \pm 1,581$ dias), $p = 0,026$; os níveis séricos de pseudocolinesterase também foram diferentes, $2,116 \pm 0,2385$ mg/dl no grupo C e $2,246 \pm 0,3189$ mg/dl no grupo M, com $p = 0,023$. Quatro pacientes no grupo C e três no grupo M morreram ($p = 0,695$) (razão de probabilidade 0,734, 95% IC 0,15-3,46).</p> <p>Conclusão: O estudo mostrou que houve diferença significativa na quantidade de atropina administrada, na necessidade de intubação e na duração da hospitalização na unidade intensiva entre o grupo que recebeu sulfato de magnésio e o grupo que recebeu tratamento controle. No entanto, não houve diferença na duração da ventilação mecânica nem na mortalidade entre os grupos. Nenhum dos pacientes que receberam magnésio apresentaram sintomas indesejáveis ligados à administração. Os autores sugerem que estudos multicêntricos que analisem mais frequentemente os níveis de magnésio podem ajudar a esclarecer seu efeito.</p>			
--	--	--	--	--	--

Quadro III.1.8. Síntese de evidências para a intervenção “N-acetilcisteína” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	Mortalidade; exigência de atropina e pralidoxima; tempo de hospitalização	N-acetilcisteína	Total de 24 pacientes. O estudo foi conduzido na Unidade de Cuidado Intensivo do Loghman Hakim Hospital Poison Centre (LHHPC) durante um período de 12 meses. Foram recrutados pacientes adultos (>12 anos), com intoxicação aguda por organofosforados confirmada, sem histórico de doenças graves e que não receberam atendimento prévio para a intoxicação. Doze pacientes receberam N-acetilcisteína (NAC) via IV (140 mg/kg como dose inicial, seguido por 70 mg/kg/4 h para 17 doses) e 12 formaram o grupo controle. Ambos os grupos	Shadnia S et al., 2011. N-acetylcystein e a novel treatment for acute human organophosp	Ensaio clínico randomizado (<i>single blind</i>)	Grave (-1)

		<p>receberam o tratamento básico de atropina e pralidoxima. Os dois grupos eram homogêneos em relação a sexo e idade.</p> <p>Não houve diferença estatística entre a média dos níveis de PChE (KU/L) no tratamento (326,5±101,3) e controle (340,3±92) no momento de admissão. Os níveis de PChE estavam na faixa normal no momento de alta médica dos pacientes nos dois grupos. O período de hospitalização no grupo tratado com NAC e no controle foi, respectivamente, de 2,7±1,1 e 5,3±2,2 dias (p=0,003). Assim, o tratamento com NAC reduziu o período de hospitalização para 50,9% do período do grupo controle.</p> <p>A média da dose de atropina por dia de hospitalização foi 9,1±7,2 e 38,9±28,8 mg nos grupos com NAC e controle, respectivamente (p=0,002); ou seja, o tratamento com NAC reduziu necessidade de atropina em 23,4% em relação ao grupo controle.</p> <p>Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as doses totais de pralidoxima entre os dois grupos (p=0,81). A taxa de mortalidade foi de 20,8%, com uma morte no grupo com NAC e 4 no grupo controle. A redução na taxa de mortalidade no tratamento com NAC não foi estatisticamente significativa (p=0,32).</p> <p>Conclusão: Os resultados indicam que a N-acetilcisteína possui efeitos benéficos no tratamento de intoxicação aguda por organofosforados. A necessidade por atropina, mas não pralidoxima, foi reduzida no grupo NAC. O período de hospitalização foi menor no grupo NAC. Considerando a alta taxa de mortalidade e o alto custo de tratamento de pacientes intoxicados com organofosforados, e o baixo custo de NAC, sua disponibilidade em hospitais e os efeitos benéficos, adicionar NAC ao tratamento padrão de intoxicação aguda por organofosforados pode conferir benefícios. O pequeno tamanho amostral foi uma limitação desse estudo, assim, mais ensaios clínicos randomizados com grupos maiores de pacientes são necessários para mostrar a eficácia desse tratamento.</p>	<p>hate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>		
--	--	---	---	--	--

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Mortalidade; Dose total de atropina administrada; Tempo de hospitalização; Necessidade de admissão na UTI; Ventilação mecânica</p>	<p>N-acetilcisteína (NAC) - conhecida por sua ação antioxidante</p>	<p>Total de 30 pacientes com intoxicação aguda por organofosforados, que foram atendidos no <i>Poison Control Center</i> de um hospital universitário no Egito entre abril e setembro de 2014; todos os pacientes foram admitidos dentro de 12 h após a intoxicação.</p> <p><u>Grupo A (n=15): N-acetilcisteína (600 mg via oral três vezes por dia por 3 dias) em adição ao tratamento convencional</u></p> <p><u>Grupo B (n=15): Placebo em adição ao tratamento convencional</u>, que pode incluir ressuscitação, descontaminação, administração de atropina e obidoxima. Pacientes que se apresentaram dentro de 2 h da ingestão receberam lavagem gástrica. Todos os pacientes com exposição oral receberam uma dose única (50 g) de carvão ativado. Qualquer material contaminado foi descartado e a descontaminação dérmica foi feita com água e sabão, se necessário. A atropina foi dada em doses em bolus 2-5 mg IV e repetida a cada 10-15 min até as secreções brônquicas estarem secas e, então, a atropina foi administrada intermitentemente quando necessário. A obidoxima foi dada em bolus, com uma dose de carga de 250 mg IV e repetida a cada 8 h até no mínimo 12 h após a atropina não ser mais necessária. Os grupos eram homogêneos em relação à idade e gênero, e continham números comparáveis de casos de intoxicação média e moderada, mas havia apenas um caso severo no grupo A. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à natureza ou gravidade das manifestações clínicas iniciais. Nenhum efeito adverso importante para NAC foi relatado. O vômito não foi significativamente diferente entre os pacientes que receberam NAC em comparação com o grupo controle. Em apenas alguns casos, o OP envolvido foi identificado como clorpirifós ou malation. No entanto, a maioria dos casos não pôde ser identificada devido à falta de informação dos pacientes e seus atendentes. As diferenças entre a atividade da butilcolinesterase sérica antes e após o tratamento dentro de cada grupo foram significativas, mas não diferiram entre os grupos (p=0,768). Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre</p>	<p>El-Ebiary AA et al., 2016. N-acetylcysteine in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning: A Randomized, Clinical Trial.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Estudo clínico randomizado controlado (fase II) Duplo cego</p>	<p>Grave (-1)</p>
---	--	--	---	---	---	-------------------

		<p>os dois grupos nos níveis séricos de cada um dos biomarcadores de estresse oxidativo MDA e GSH ($p < 0,01$). Nem a mortalidade nem a necessidade de admissão na UTI e/ou ventilação mecânica foram registradas em qualquer grupo. Os pacientes com terapia NAC necessitaram significativamente menos doses de atropina do que aqueles que receberam apenas tratamento convencional ($p = 0,003$). No entanto, a duração da permanência no hospital não apresentou diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,143$).</p> <p>Conclusão: O estudo concluiu que a N-acetilcisteína pode ser utilizada como um tratamento adjuvante aparentemente seguro, e que pode reduzir a necessidade de atropina. No entanto, poucos pacientes foram analisados, requerendo mais estudos clínicos que analisem a eficácia da N-acetilcisteína.</p>			
--	--	--	--	--	--

Quadro III.1.9. Síntese de evidências para a intervenção “Circulação Extracorpórea” para o tratamento inicial farmacológico de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
2. Tratamento farmacológico inicial	<p>Efetividade</p> <ul style="list-style-type: none"> - tempo de recuperação de coma - tempo de ventilação mecânica - tempo de cicatrização 	Hemoperfusão	<p>Objetivo: Observar o efeito clínico do <i>penhyclidine hydrochloride</i> (PHC) combinado com hemoperfusão no tratamento de evenenamento severo agudo (via oral) por agrotóxicos organofosforados. O PHC faz parte de uma nova geração de antagonista colinérgico; tem um tempo de início rápido, longa meia-vida, é administrado por via intramuscular, excretado em pequenas quantidades por adsorção de hemoperfusão e não requer administração de altas doses.</p> <p>Metodologia: 61 pacientes com intoxicação por pesticidas organofosforados foram divididos em um grupo experimental ($n = 31$) e um grupo controle ($n = 30$) e comparou-se o tempo de recuperação de coma, tempo de ventilação mecânica, tempo de cicatrização, despesas hospitalares e mortalidade entre os dois grupos.</p>	Liang MJ, Zhang Y., 2015. Clinical analysis of penhyclidine hydrochloride and combined with	Estudo clínico controlado randomizado (método de randomização não foi detalhado)	

	- taxa de hospitalização - taxa de mortalidade		<p>Todos os pacientes receberam previamente lavagem gástrica, diferentes tratamentos de suporte (a depender de seu estado clínico), pralidoxima e PHC. A hemoperfusão foi administrada aos pacientes do grupo experimental usando a terapia de reposição renal contínua (Baxter, Alemanha) e o cartucho de resina de hemoperfusão de tipo HA330 descartável. Um cateter de duplo lúmen foi inserido na veia femoral direita por punção venosa para configurar um canal vascular; velocidade do fluxo sanguíneo de 160-200 mL/min, e tempo de perfusão de 120-150 min. Os pacientes foram perfundidos 1 ou 2 vezes conforme sua condição. Os pacientes foram transferidos da UTI para a enfermaria quando recuperaram a consciência e foram removidos com sucesso da ventilação mecânica, apresentando pressão arterial estável, correção de choque e sinais vitais estáveis.</p> <p>Resultados: O tempo de recuperação de coma, o tempo de ventilação mecânica, e o tempo de cicatrização foram menores no grupo experimental do que no grupo controle (P<0,05), enquanto as taxas de hospitalização foram maiores no grupo experimental do que no grupo controle (P<0,01). Além disso, não houve diferença significativa (P>0,05) na taxa de mortalidade entre o grupo controle (5/30) e o experimental (6/31). Assim, o PHC combinado com hemoperfusão exerce um melhor efeito terapêutico em intoxicação aguda por pesticidas organofosforados do que o PHC sozinho.</p> <p>Embora o tratamento com hemoperfusão tenha um efeito curativo, ele apenas remove o agente tóxico, não corrigindo as alterações fisiopatológicas causadas pelo pesticida organofosforado. Portanto, a hemoperfusão deve ser realizada em combinação com o tratamento com fármacos anticolinérgicos e outras medidas de tratamento abrangentes devem ser tomadas para apoiar a função respiratória e circulatória.</p>	hemoperfusão on in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning. Busca Sistemática		
2. Tratamento	Recuperação de 50% da atividade da	Hemoperfusão	O objetivo do estudo foi investigar a eficácia clínica da hemoperfusão no tratamento de intoxicação severa aguda por organofosforados, pela observação dos dados de atividade da colinesterase e de concentrações sanguíneas do	Li Z et al., 2017.		Sem randomização, sem

<p>farmacol ógico inicial</p>	<p>colinesterase, mortalidade, síndrome intermediária</p>	<p>intoxicante nos pacientes. Pacientes admitidos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015 em Linyi, na China, foram selecionados e divididos em dois grupos, o grupo 1 recebeu o tratamento de rotina e hemoperfusão e o grupo 2 recebeu apenas o tratamento de rotina.</p> <p>O tratamento de rotina consistiu em retirar as roupas contaminadas, realizar repetidas lavagens gástricas, administrar carvão ativado e catárticos. Nos estágios iniciais da intoxicação, os pacientes receberam medicamentos anticolinérgicos, reativadores de colinesterase, correção do desequilíbrio ácido-base, controle de infecções e ventilação mecânica. O grupo 1 recebeu hemoperfusão em até 3h após a intoxicação e depois uma vez por dia por 3 dias; o acesso vascular foi estabelecido via catéter venoso central de iluminação dupla e catéter na veia subclávia, e foi feita a 150-200 mL/min por 2h. Foi administrada heparina como anticoagulante e ar foi usado para retornar o sangue tratado após o processo. A atividade da colinesterase foi medida antes do procedimento e nos 3 dias seguintes. O tempo de recuperação de 50% da atividade foi registrado.</p> <p>O estudo envolveu um total de 260 pacientes, 130 em cada grupo; não houve diferenças entre as características dos grupos. Observou-se, no grupo tratado com hemoperfusão, uma redução significativa (p<0,05) na incidência de síndrome intermediária (5/130 vs. 14/130), na mortalidade (12/130 vs. 25/130) e no tempo de recuperação de 50% da colinesterase (5,0 ± 3,2 vs. 5,8 ± 2,4 dias) em relação ao grupo controle.</p> <p>Conclusão: Os autores sugerem que a hemoperfusão pode melhorar a recuperação da atividade da colinesterase e diminuir a mortalidade e a incidência de síndrome intermediária. Entretanto, os critérios de inclusão nos grupos, além da realização ou não do procedimento de hemoperfusão, não são claros. O estudo não apresenta informações necessárias para julgar se as evidências são clinicamente significativas, além de não detalhar o tratamento de rotina.</p>	<p>Application of hemoperfusi on in severe acute organophosp horus pesticide poisoning</p> <p>Adição manual</p>	<p>critérios claros de inclusão/e xclusão; monocêntr ico</p>
---------------------------------------	--	--	---	--

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Efetividade - cura - melhora - taxa de mortalidade</p>	<p>Hemoperfusão mais Hemofiltração contínua ou Hemodiálise sustentada de baixa eficiência</p>	<p>Um total de 56 pacientes com intoxicação aguda severa por pesticidas organofosforados foram divididos nos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hemofiltração contínua mais hemoperfusão (CHF + HP) (n=28) - hemodiálise sustentada de baixa eficiência (SLED) mais hemoperfusão (SLED + HP) (n=28) <p>Ambos os grupos receberam os tratamentos de rotina: lavagem gástrica, atropina e pralidoxima intravenosa, e medidas de suporte quando necessárias. Os desfechos analisados foram cura, melhora ou morte.</p> <p>Os dois grupos não apresentaram diferença estatística em relação ao tempo de permanência no hospital e tempo para tratamento, ou em relação aos indicadores bioquímicos e parâmetros hemodinâmicos antes do tratamento (P>0,05).</p> <p>Em ambos os grupos após o tratamento, os níveis séricos de isoenzima creatina quinase MB, creatinina quinase, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética e transaminase glutâmico pirúvica, e os escores APACHE II (Avaliação de Saúde Crônica e Fisiologia Aguda II) no primeiro, segundo e sétimo dia diminuíram (P<0,05), enquanto que os níveis de acetilcolinesterase sérica aumentaram.</p> <p>Os dois grupos não mostraram diferenças estatísticas no período de permanência no hospital, nos indicadores bioquímicos, no escore APACHE II, nos parâmetros hemodinâmicos, na taxa de sobrevivência ou na taxa de mortalidade (P>0,05). Em conclusão, a hemodiálise sustentada de baixa eficiência (SLED) tem estabilidade hemodinâmica similar à hemofiltração contínua (CHF) e os dois métodos de tratamento têm efeitos semelhantes em pacientes com intoxicação aguda severa por pesticidas organofosforados.</p> <p>Hemodiálise sustentada de baixa eficiência (SLED) mais hemoperfusão (SLED + HP) é um tratamento relativamente econômico e conveniente para pacientes com intoxicação aguda severa por pesticidas organofosforados na prática clínica.</p>	<p>Hu SL et al. Artif. Organs 2014; 38: 121-124. Adição manual (Retirado de Liang & Zhang, 2015 – Busca sistemática)</p>	<p>Estudo clínico não randomizado</p>	
---	--	--	--	--	---------------------------------------	--

<p>2. Tratamento farmacológico inicial</p>	<p>Mortalidade, complicações pós-tratamento, falência de órgãos, duração da hospitalização, indicadores de prognóstico APACHE II e GCS</p>	<p>Hemoperfusão e hemodiálise</p>	<p>68 pacientes em estado crítico por intoxicação severa por organofosforados, admitidos entre abril 2013 e abril 2014 na emergência do Hospital Beijing Luhe, em Beijing, China, alocados em <u>2 grupos, sem randomização, de 34 pacientes cada. Grupo controle recebeu o tratamento de rotina: lavagem gástrica, esvaziamento do intestino, reidratação, manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, tratamento anti-infecção, atropina combinada com pralidoxima (1,2 a 1,6 g de pralidoxima por via intravenosa inicialmente, outra injeção meia hora depois, e a injeção intravenosa era mantida a taxa de 0,6 g/h por pelo menos um dia; a dose era diminuída pela metade a cada dia, com uso de 2 a 3 dias. A dose de atropina era ajustada a cada 5 a 20 minutos), ventilação mecânica quando necessário. Grupo tratamento recebeu, além do tratamento de rotina, hemodiálise e hemoperfusão.</u> Grupo tratamento com média de idade de $46,6 \pm 5,8$ anos; quantidade média de toxicante de $123,6 \pm 45,3$ mL; agentes tóxicos: diptex, metil paration, metamidofós e diclorvos. Grupo controle com média de idade de $45,9 \pm 5,5$ anos; quantidade média de toxicante de $124,3 \pm 41,2$ mL; mesmos agentes tóxicos.</p> <p>Não houve diferença significativa entre as características dos grupos. Dos 34 pacientes que receberam hemodiálise e hemoperfusão, 25 tiveram complicações (12 apresentaram hipotensão, 4 hemorragia do trato digestório, 4 infecções, 2 hipertensão resistente, 1 coagulação, 1 arritmia, 4 sangramento). Nos 34 pacientes do grupo controle, 4 apresentaram falência renal, contra 1 no grupo tratamento; 1 apresentou falência cardíaca, contra 3 no grupo tratamento; e 6, falência respiratória, número igual no grupo tratamento.</p> <p>A taxa de mortalidade (1/34) e de rebote (1/34) foram significativamente ($p < 0,05$) menores no grupo com tratamento do que no grupo controle (6/34 e 4/34, respectivamente). Os tempos de atropinização [$2,8 \pm 0,5$ vs. $6,4 \pm 1,1$ h], de recuperação da atividade de colinesterase [$7,9 \pm 1,4$ vs. $18,8 \pm 3,2$ dias], de recuperação de consciência [$3,5 \pm 1,0$ vs. $14,4 \pm 2,5$ h], de extubação [$2,3 \pm 1,1$</p>	<p>Dong H et al., 2017. Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Estudo observacional, retrospectivo</p> <p>Não randomizado, aberto, monocêntrico, retrospectivo</p>	
---	---	--	--	--	--	--

			<p>vs. $7,4 \pm 2,5$ dias] e de hospitalização [$11,2 \pm 1,4$ vs. $18,3 \pm 3,5$ dias] foram todos menores no grupo tratamento, assim como o uso total de atropina [$119,3 \pm 22,5$ vs. $485,4 \pm 64,4$ mg]; $p < 0,05$ em todos os casos.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que hemoperfusão e hemodiálise devam ser adicionadas ao tratamento de rotina de pacientes em estado crítico por envenenamento severo por organofosforados. No entanto, o caráter retrospectivo, a falta de randomização e o efetivo reduzido de pacientes torna a potência do estudo insuficiente.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Quadro III.1.10. Síntese de evidências para “Síndrome intermediária e manifestações secundárias da intoxicação” de pacientes com intoxicação aguda por PIC.

PICO	DESFECHO	TIPO DA INTERVENÇÃO	EVIDÊNCIAS	AUTORES	DELINEAMENTO	RISCO DE VIÉS
5. Tratamento do paciente com intoxicação crônica por inibidores de colinesterase	Níveis plasmáticos de intoxicante, níveis séricos de PChE	Terapia de troca de plasma	O estudo tem como objetivo determinar a efetividade de terapia de troca de plasma (TPE) em pacientes com síndrome intermediária de intoxicação com organofosforados. Os 17 pacientes foram selecionados entre outubro de 2008 e dezembro de 2010 na Turquia. Os dados recolhidos incluíam informação demográfica, nível de pseudocolinesterase (PChE), tempo entre admissão e o procedimento de TPE, fosfato orgânico e níveis séricos de PChE antes e depois da TPE e níveis séricos de TPE antes da alta hospitalar. Todos os pacientes receberam tratamento de rotina que consistiu em inserção de um tubo nasogástrico, lavagem gástrica com 2000 mL de solução salina a 0,9%, inserção de cateter venoso periférico e infusão de solução salina a 0,9% e 5% de dextrose a 2000 mL/m² por dia. Atropina foi administrada em bolus até que as secreções dos pacientes parassem, depois era administrada em infusão contínua a 1 mg/kg por dia e recebiam dose única de 2g de pralidoxima.	Yilmaz M et al., 2013. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosph	Estudo quasi-experimental (não há grupo controle)	Muito grave (-2)

		<p>A TPE era feita com PFC como fluido de reposição e era repetida dependendo da melhoria do estado clínico do paciente (perda de força muscular proximal e padrão respiratório).</p> <p>Os pacientes tinham média de idade de $50,59 \pm 20,16$ anos, 4 mulheres e 13 homens. Seis pacientes apresentavam intoxicação por diazinon (35,2%), 5 por clorpirifós (29,4%), 1 (5,9%) com trimetil fosfato e em 5 pacientes (29,4%) o intoxicante não foi identificado. A média de tempo até o primeiro procedimento de TPE desses pacientes com intoxicante não identificado foi de $8,62 \pm 4,94$ dias, dos outros pacientes foi de $4,93 \pm 4,08$ dias. Dos 17 pacientes, 8 passaram por apenas 1 sessão de TPE, 7 passaram por 2 sessões e 2, por 4. A média de quantidade de intoxicante no plasma dos pacientes antes da TPE era de $0,72 \pm 1,83$ mg/L, enquanto a média após o procedimento foi de $0,37 \pm 0,82$ mg/L ($p = 0,012$). O nível plasmático médio de PChE na admissão foi de $331,06 \pm 570,62$ IU/L, antes da TPE foi de $219,4 \pm 463,82$ IU/L, $607,30 \pm 1148,87$ IU/L depois ($p = 0,014$) e na alta hospitalar foi de $859,65 \pm 1176,90$ IU/L (níveis considerados normais entre 6400 e 15500 IU/L).</p> <p>O nível de intoxicante no resíduo de plasma coletado no dispositivo de TPE foi igual a $0,48 \pm 1,12$ mg/L, logo parte do intoxicante é excretada durante a TPE.</p> <p>Dos 17 pacientes, 15 precisaram de ventilação mecânica. Destes, 11 tiveram uma média de 9,2 (0-37) dias de ventilação mecânica; 4 tiveram uma média de 57,25 (17-150) dias de ventilação mecânica e foram a óbito.</p> <p>Conclusão: Os autores sugerem que a TPE pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos do intoxicante e pode aumentar a PChE, se feita precocemente nos casos de síndrome intermediária causada por intoxicação com organofosforados. Entretanto, o pequeno efetivo e a falta de grupo de comparação impedem que esses resultados sejam validados.</p>	<p>hate intoxication.</p> <p>Busca Sistemática</p>	
--	--	--	--	--

<p>5. Tratamento do paciente com intoxicação crônica por inibidores de colinesterase</p>	<p>Síndrome intermediária, mortalidade</p>	<p>Tratamento de rotina</p>	<p>Total de 176 pacientes admitidos entre abril de 2011 e março de 2012 na Índia. Síndrome intermediária foi definida como fraqueza muscular no pescoço e músculos proximais e/ou sinais de falência respiratória na ausência de sinais colinérgicos.</p> <p>Todos os pacientes receberam o tratamento de rotina: dose inicial em bolus de 4-8 mg de atropina, repetida a cada 5-10 minutos até que os sinais colinérgicos desaparecessem. A partir de então, 10-20% da dose era dada por meio de infusão durante os 3-7 dias seguintes, de acordo com o estado clínico do paciente. Para pacientes intoxicados por organofosforados, pralidoxima foi administrada em 1 g de bolus seguido de 500 mg/h por 48h. Pralidoxima não foi administrada a pacientes intoxicados por carbamatos ou por intoxicante desconhecido. Os pacientes também receberam lavagem gástrica, mesmo que já tivessem passado pelo procedimento de lavagem em hospitais periféricos, o que ocasionou múltiplas lavagens em alguns pacientes.</p> <p>Do total dos pacientes, 76 (43,2%) ingeriram organofosforados, 67 (38,1%) carbamato, e 32 (18,3%) apresentaram intoxicação colinérgica não identificada. Compostos comuns ingeridos foram carbofuran, clorpirifós e quinalfos. Dos organofosforados, 73 (96,1%) foram compostos dietil e três (3,9%) dimetil; apenas 10 foram tratados com pralidoxima, pois a identificação do restante foi tardia.</p> <p>A incidência de síndrome intermediária foi de 17,6% (n = 31), com tempo médio de aparecimento de 44,5 ±22,1 h após a exposição (entre 26h e 5 dias), e foi causada tanto por organofosforados quanto carbamatos (38,7% e 41,9%) e duraram entre 1 e 7 dias. Todos os pacientes apresentaram os sintomas da síndrome intermediária e fraqueza do músculo do pescoço foi a característica inicial na maioria dos pacientes com falência respiratória (n = 20/26), 6 pacientes apresentaram falência respiratória como característica inicial. Dificuldades respiratórias apareceram entre 0 e 8h (média 3,1 ± 2,5 h) após a</p>	<p>Indira M et al., 2013. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study.</p> <p>Busca Sistemática</p>	<p>Coorte</p>	<p>-</p>
---	---	------------------------------------	--	---	---------------	----------

		<p>fraqueza do músculo do pescoço. Paralisia extraocular foi observada em 15 pacientes, mas não como sintoma inicial.</p> <p>Do total, 48 pacientes receberam lavagem gástrica precoce ($\leq 1h$) e 119, tardia ($>1h$); 9 pacientes não puderam receber a lavagem por apresentarem estados clínicos instáveis. Não houve correlação entre o tempo da lavagem gástrica e a ocorrência da síndrome intermediária. Oitenta pacientes receberam uma lavagem e 87, duas. Dos 31 pacientes que apresentaram a síndrome, 12 (38,7%) foram expostos a organofosforados, 13 (41,9%), carbamatos e 6 (19,4%) a outros intoxicantes não identificados. Dois terços dos pacientes expostos a compostos dimetil (carbofuran (n = 13), clorpirifós (n = 6), quinalfos (n = 4), dimetoato (n = 1), e metil paration (n = 1)) tiveram a síndrome (RR 4,87, 95% IC 1,82 – 13,04, p = 0,01), e, entre estes, dois terços morreram (RR 1,24, 95% ,CCI 0,48 – 3,19, p = 0,05); 7 em 13 pacientes expostos a compostos dietil também morreram.</p> <p>A severidade da intoxicação foi avaliada usando IPCS PSS e GCS; nenhum paciente com intoxicação leve sofreu síndrome intermediária, enquanto 2 pacientes com intoxicação moderada e 29 com intoxicação severa apresentaram a síndrome.</p> <p>Idade ≥ 45 (RR 2,23, 95% IC 1,14 – 4,38, p = 0,02) e compostos do subgrupo dimetil (RR 4,87, 95% IC 1,82 – 13,04, p = 0,01) foram associados com o desenvolvimento da síndrome, enquanto múltiplas lavagens gástricas tiveram efeito protetor (RR 0,44, 95% IC 0,22 – 0,87, p = 0,001). Curvas ROC foram plotadas por IPCS PSS e GCS na admissão do paciente (AUC/sensibilidade/especificidade 0,77/0,94/0,6 para IPCS PSS > 2 and 0,64/0,71/0,65 for GCS ≤ 10). A mortalidade geral foi de 28,4% (n = 50); 40% (n = 20/50) aconteceram entre pacientes com falência respiratória causada pela síndrome intermediária, fortemente associada com a mortalidade (RR 3,12, 95%</p>		
--	--	---	--	--

			<p>IC 2,07 – 4,71, p = 0,0001), especialmente em homens (n = 19, RR 5,54, 95% IC 0,9 – 34,4, p = 0,004).</p> <p>Conclusão: Os autores observaram a ocorrência de síndrome intermediária em pacientes intoxicados por organofosforados e também por carbamatos, e o risco pode aumentar com a idade (≥ 45), e com as características clínicas observadas (severidade da intoxicação). O diagnóstico pode ser feito pela identificação de fraqueza muscular no pescoço, o que pode auxiliar a detecção precoce de falência respiratória. Também observaram que múltiplas lavagens gástricas podem ter efeito protetor, mas outros estudos controlados e randomizados, com maior efetivo de pacientes, devem ser feitos para confirmar esse efeito.</p>			
6. Acompanhamento, seguimento e reabilitação	Mortalidade; período de ventilação; período de permanência no hospital	Tratamento de rotina com observação das manifestações extrapiramidais	<p>De 77 pacientes admitidos, 32 foram incluídos neste estudo realizado durante 8 meses (abril a novembro de 2013) na Índia. Todos eram adultos (>18 anos) e tiveram intoxicação por organofosforados. A maioria dos pacientes (81%) havia recebido tratamento em um centro primário ou secundário externo, que incluía lavagem gástrica e atropina antes da transferência para o hospital de referência; 4 pacientes tinham recebido oximas. O tratamento no hospital de referência incluiu atropina e cuidados de suporte (ventilação e inotrópicos quando indicado); não houve administração de oximas. A presença de manifestações extrapiramidais foi correlacionada com o período de ventilação, período de permanência no hospital e mortalidade.</p> <p>Dos 32 pacientes do estudo, 28 (87,5%) necessitaram de admissão na UTI, 27 (84,4%) necessitaram de ventilação mecânica, 11 (34,4%) desenvolveram síndrome intermediária e 2 (6,3%) morreram. Um total de 17 (53,1%) pacientes desenvolveram manifestações extrapiramidais que incluíram rigidez (94,1%), tremor (58,8%) e distonia (58,8%). O tempo médio (intervalo interquartil) de começo dos sintomas foi de 8 (5-11). Esses sintomas extrapiramidais melhoraram em 11 dias (6-17). A duração média de permanência no cuidado intensivo em pacientes que não desenvolveram sintomas extrapiramidais foi de 6 (2-8) dias,</p>	<p>Reji KK et al., 2016. Extrapyramidal effects of acute organophosphate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>	Estudo observacional prospectivo - Coorte	-

		<p>indicando que a maioria desses pacientes se recuperaram mesmo antes do começo dos sintomas nos pacientes que desenvolveram manifestações extrapiramidais.</p> <p>O desenvolvimento de manifestações extrapiramidais não foi correlacionado com a classe química do organofosforado, nível de pseudocolinesterase na admissão ou com o tratamento recebido ($p>0.5$). Embora as manifestações extrapiramidais não tenham sido associadas com aumento da necessidade de ventilação ou da taxa de mortalidade, nos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, observou-se maior duração da ventilação (16 vs 5 dias; $p<0,01$) e menor quantidade de dias sem ventilador (12 vs 23 dias; $p<0,05$) em comparação aos pacientes que não desenvolveram manifestações extrapiramidais. As manifestações extrapiramidais também foram correlacionadas com maior desenvolvimento de síndrome intermediária (9 vs 2%; $p<0,05$), maior necessidade de traqueostomia (13 vs 1%; $p<0,01$) e maior período de permanência no hospital (21 vs 8 dias; $p<0,01$) e UTI (14 vs 6 dias; $p<0,01$).</p> <p>Conclusão: As manifestações extrapiramidais são comuns em casos de intoxicação por organofosforados e tendem a ocorrer na segunda semana após a exposição. Conforme o estudo, essas manifestações são autolimitantes e costumam melhorar após 1-2 semanas. Ainda que essas manifestações não tenham sido associadas com aumento de mortalidade, elas foram associadas com significativa morbidade.</p>			
		<p><i>(Artigo sobre mecanismos da síndrome, não sobre tratamento)</i></p> <p>O objetivo do estudo é recolher toda a informação disponível relacionada à síndrome intermediária e mudanças eletromiográficas que possam ocorrer após intoxicação por organofosforados para esclarecer os mecanismos envolvidos. Um total de 58 estudos (clínicos e animais) foi analisado.</p> <p>A causa mais importante de morbidade na intoxicação por organofosforados é a síndrome intermediária, que ocorre entre 24 e 96h após a exposição, em aproximadamente 20% dos pacientes. Seus sintomas clínicos são fraqueza nos</p>	<p>Abdollahi M et al., 2012.</p> <p>A comprehensive review on experimental and clinical findings in</p>	<p>Revisão sistemática</p>	-

		<p>nervos cranianos, fraqueza nos músculos respiratórios, do pescoço e outros músculos proximais; são apresentados dois tipos de paralisia: tipo 1, que responde à atropina, e o tipo 2, que não responde.</p> <p>Os efeitos neurotóxicos da síndrome intermediária em humanos variam de mudanças eletroencefalográficas e no comportamento neural a aumento na latência do potencial de ação (PA) em músculos esqueléticos. Efeitos tardios desse tipo de intoxicação podem envolver, além da síndrome intermediária, crises colinérgicas e neuropatia tardia.</p> <p>Nos estudos analisados, a síndrome aconteceu após intoxicação por fention, monocrotofós, dimetoato, metil paration, fosmete, clorpirifós, fentoato, diclorvós e metamidofós; a ocorrência variou entre 20 e 65,55%.</p> <p>A falência respiratória causada pela síndrome é descrita como consequência da paralisia nicotínica dos músculos respiratórios, sendo o diafragma o músculo mais atingido; também pode ser causada por hiperatividade muscarínica, que pode levar a secreções excessivas nas vias aéreas e depressão respiratória central.</p>	<p>intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning.</p> <p>Busca Sistemática</p>		
		<p>Paciente feminina de 16 anos admitida com síndrome colinérgica aguda, na Clínica Universitária Bolivariana, na Colômbia. Foi tratada com atropina e suporte ventilatório; apresentou QTc prolongado no primeiro eletrocardiograma. Precisou de altas doses de vasoconstritor e bolus de cristaloides, a infusão de atropina teve de ser reiniciada depois que sintomas colinérgicos voltaram a aparecer. Divalproato foi administrado para neuroproteção, mais tarde substituído por fenitoína; apresentou sinais de pneumonia provavelmente causada pelo suporte respiratório. Apresentou melhora neurológica após 1 semana, se queixou de dores nos membros inferiores, sinal compatível com eventos neuropáticos, que foram manejados com carbamazepina e analgésicos opióides. Após 20 dias, teve significativa melhora e conseguiu manter-se sentada sem instabilidade no tronco. Após melhora respiratória, foi retirada a cânula de traqueostomia. Recebeu fisioterapia durante a evolução do quadro neurológico e apresentou neuropatia</p>	<p>Díaz, IC et al., 2012. Síndrome intermedio en intoxicación aguda por organofosforados: reporte de caso.</p>	Relato de caso	Muito grave (-2)

			motora axonal nas quatro extremidades, diagnosticada por eletromiografia. Saiu da unidade de tratamento intensivo após 4 semanas e recebeu alta 5 dias depois de ser transferida para o quarto, com prescrição de fisioterapia.	Busca Sistemática		
			Paciente masculino de 71 anos , admitido depois de 24h desaparecido. Depois de descartadas outras causas, é diagnosticada intoxicação por organofosforados e síndrome colinérgica pela medida da atividade de colinesterase sérica. O tratamento foi iniciado com pralidoxima e o paciente foi extubado no 5º dia; apresentou piora e deterioração clínica muscular, foi intubado novamente e recebeu tratamento para a crise colinérgica, apresentou bradicardia extrema refratária depois de reanimação e foi a óbito.	Delgado, M et al., 2010. Síndrome colinérgico y síndrome intermedio confluyentes en una intoxicación por organofosforados. Busca Sistemática	Relato de caso	Muito grave (-2)

Anexo 3.3: Avaliação pelo método GRADE

Quadro II.5.1.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a associação do risco de Síndrome Intermediária Tardia (SIT) em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase com idade acima de 45 anos. 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.

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a idade acima de 45 anos como fator preditor	idade menor do que 45 anos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenvolvimento da SIT												
1	estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	16/31 (51.6%)	15/31 (48.4%)	RR 4.87 (1.14 para 4.38)	1.000 mais por 1.000 (de 68 mais para 1.000 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	

CI: Intervalo de Confiança; RR: Razão de Risco

Referência: Indira, M., Andrews, M. A., & Rakesh, T. P. (2013). Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clinical Toxicology*, 51(9), 838–845. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.837915>

Quadro II.5.1.2. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a associação do risco de Síndrome Intermediária Tardia (SIT) em pacientes intoxicados com dimetil organofosforados (DOF). 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.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a intoxicação com dimetilorganofosforados como fator predisponente	outros inseticidas organofosforados e carbamatos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome Intermediária Tardia												
1	estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	2/3 (66.7%)	10/73 (13.7%)	RR 4.87 (1.82 para 13.04)	530 mais por 1.000 (de 112 mais para 1.000 mais)	⊕⊕⊕○ MODERAD A	

CI: Intervalo de Confiança; RR: Razão de Risco

a. O número de pacientes intoxicados por dimetilfosforados representa um número muito pequeno da amostra analisada.

Referência: Indira, M., Andrews, M. A., & Rakesh, T. P. (2013). Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clinical Toxicology*, 51(9), 838–845. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.837915>.

Quadro II.5.1.3. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a associação do risco de Síndrome Intermediária Tardia (SIT) com fraqueza muscular no pescoço em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase. 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.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a fraqueza muscular no pescoço como característica inicial	outros sintomas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome Intermediária Tardia												
1	estudos observacionais	grave ^a	grave ^a	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta	25/31 (80.6%)	6/31 (19.4%)	80.6 (66.3 para 95.4)	-- por 100 (de -- para --)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança

a. A avaliação da fraqueza muscular localizada de pescoço somente é possível em pacientes que estejam conscientes. Mesmo em pacientes com estado de consciência preservado, há um risco de confundimento dessa manifestação com outras. A percepção, por ser parte da vítima, aumenta a subjetividade da avaliação

Referência: Indira, M., Andrews, M. A., & Rakesh, T. P. (2013). Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clinical Toxicology*, 51(9), 838–845. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.837915>.

Quadro II.5.1.4. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a associação do risco de Síndrome Intermediária Tardia (SIT) com a avaliação na escala de Glasgow ≤ 10 , em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase. 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.

Avaliação de Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Síndrome Intermediária Tardia									
1	estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	grave ^a	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	Em estudo realizado com 176 pacientes, dos quais 31 desenvolveram a SIT, foi observado que a maioria deles apresentou fraqueza muscular no pescoço como característica inicial, sendo que esse mesmo grupo evoluiu para insuficiência respiratória (20/26). Idade acima de 45 anos (RR 2,23; IC 95% 1,14 - 4,38, p<0,02) e intoxicação por DOF (RR 4,87; IC 95% 1,82 - 13,04, p<0,01) foram fatores associados ao desenvolvimento da SIT. Curvas ROC foram estabelecidas para avaliar se o escore na escala de intoxicação proposta pelo Programa Internacional sobre Classificação de Gravidade de Intoxicação e Segurança Química (IPCS PSS) e pela escala de coma de Glasgow (GCS), estabelecidos na admissão, são preditores de agravamento e mortalidade. Os valores encontrados, respectivamente, para a AUC, a sensibilidade e a especificidade foram: 0,77 / 0,94 / 0,6 para IPCS PSS> 2 e 0,64 / 0,71 / 0,65 para GCS \leq 10. A mortalidade, no geral, foi de 28,4% (n= 50); sendo que 40% (n =20/50) ocorreu entre pacientes que desenvolveram a SIT e insuficiência respiratória (Indira, Andrews, & Rakesh, 2013).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

a. Em outros estudos, escalas como APACHE II, escala de Namba, GCS, SAPS II e PSS foram utilizadas para avaliar a gravidade e resultado de envenenamento e não para risco de síndrome intermediária. Em serviços de saúde com precariedade de recursos, a escala de Glasgow pode ser uma ferramenta útil para avaliar o risco de complicações relacionadas à intoxicação. Contudo, o estudo indica que o estabelecimento de uma PSS maior que 2 é mais sensível (93,5%) na predição da síndrome intermediária, embora menos específica do que a escala de Glasgow, cuja sensibilidade era de 71% e especificidade de 65%.

Referência: Indira, M., Andrews, M. A., & Rakesh, T. P. (2013). Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clinical Toxicology*, 51(9), 838–845. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.837915>.

Quadro II.5.2.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre o uso de escala de APACHE II como preditora de agravamento em pacientes intoxicados com inibidores de colinesterase. 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.

Avaliação de Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade									
1	estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	<p>Numa análise multivariada de regressão logística, os níveis de bicarbonato sérico e o escore do paciente na escala de APACHE II foram fatores importantes para a determinação do prognóstico de pacientes vítimas de intoxicação por IC. A idade média dos pacientes incluídos foi de 56 anos (faixa, 16-88), sendo o grupo constituído por 57 (62%) homens e 35 (38%) mulheres. Comparações entre as características clínicas do grupo sobrevivente (n = 81, 88%) e do não sobrevivente (n = 11, 12%), não foram observadas diferenças de parâmetros relacionados à função renal, às enzimas pancreáticas ou ao nível sérico de AChE e o escore de APACHE II. Tal fato não ocorreu ao se correlacionar esse índice com os níveis de bicarbonato sérico. Este foi menor nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (12,45 ± 2,84 vs. 18,36 ± 4,73, P <0,01). O escore de APACHE II foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (24,36 ± 5,22 vs. 12,07 ± 6,67, P <0,01). O desenvolvimento de pneumonia durante a hospitalização foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (n = 9, 82% vs. n = 31, 38%, P <0,01). Na análise de regressão logística múltipla, a concentração sérica de bicarbonato, o escore APACHE II e a pneumonia durante a hospitalização foram fatores prognósticos importantes em pacientes vítimas de intoxicação por IC (Sun et al, 2015)</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Referências: Sun, I. O., Yoon, H. J., & Lee, K. Y. (2015). Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. *Medical Science Monitor*, 21, 2900–2904. <https://doi.org/10.12659/MSM.894287>

Quadro II.5.3.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre a gravidade estimada pela escala de Paradeniya comparado a nada para categorizar e prever alterações que contribuem para o agravamento de pacientes intoxicados por organofosforados em diferentes graus de gravidade. 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.

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a gravidade estimada pela escala de Paradeniya	nada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desenvolvimento de Insuficiência Respiratória/Necessidade de Suporte Ventilatório												
1	estudos observacionais	grave a	grave b	não grave	não grave	forte associação	23/50 (46.0%)		não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Tempo de Permanência na UTI												

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a gravidade estimada pela escala de Paradeniya	nada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudos observacionais	grave a	grave c	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	A escala de Peradeniya (EP) foi aplicada em 50 pacientes intoxicados por OF, admitidos em uma unidade de saúde, sendo 66% desses do sexo masculino (66%), com idade inferior a 30 anos de idade. Os desfechos avaliados pelo estudo foram morbidade e mortalidade. Na admissão, os pacientes foram classificados de acordo com a EP como apresentando uma intoxicação leve (50%), moderada (44%) e grave (6%). Nos pacientes classificados como graves foi observada uma incidência significativamente maior de insuficiência respiratória (100%), um maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva e percentual de óbito do que nos demais grupos. Esses mesmos desfechos foram gradualmente menores nos demais grupos (Vernekar & Shivaraj, 2017)				⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade												

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	a gravidade estimada pela escala de Paradeniya	nada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudos observacionais	grave a	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. gradiente de dose-resposta	6/25 (24.0%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Referência: Vernekar, P. V, & Shivaraj, K. (2017). Peradeniya organophosphorus poisoning scale (POP) as a predictor of respiratory failure and mortality in organophosphorus poisoning. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)*, 5(5B), 852–856. <https://doi.org/10.21276/sjams>

Quadro II.5.4.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre “Carvão Ativado” como medida de descontaminação ou eliminação para pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos. 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.

Uso de uma única dose de carvão ativado comparando com a não utilização												
Avaliação da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	uma única dose de carvão ativado	nenhuma dose de carvão ativado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfecho: Mortalidade												
1	ensaios clínicos randomizados	grave a,b,c,d,e	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	109/1544 (7.1%)	105/1554 (6.8%)	OR 1.05 (0.79 para 1.40)	3 mais por 1.000 (de 13 menos para 25 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Usos de múltiplas doses de carvão ativado comparando com o uso de uma única dose												
Avaliação da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	múltiplas doses de carvão ativado	dose única de carvão ativado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfecho: Mortalidade												
1	ensaios clínicos randomizados	grave 1,a,b,c,d	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	97/1531 (6.3%)	109/1544 (7.1%)	OR 0.89 (0.66 para 1.19)	7 menos por 1.000 (de 12 mais para 23 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Usos de múltiplas doses de carvão ativado comparando com a não utilização												
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	múltiplas doses de carvão ativado	nenhuma dose	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Evidência	Importância
Desfecho: Mortalidade												
1	ensaios clínicos randomizados	grave a,b	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	97/1531 (6.3%)	105/1554 (6.8%)	OR 0.93 (0.69 para 1.25)	4 menos por 1.000 (de 15 mais para 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

- a. Não cegamento da avaliação do desfecho
- b. Estudo aberto
- c. Tempo de admissão dos pacientes na unidade era variável, o que poderia reduzir a efetividade da intervenção
- d. Protocolo institucional prevê lavagem gástrica em pacientes intoxicados

Referências: Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). England; 2008 Feb;371(9612):579–87.

Quadro II.5.5.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre “lavagem gástrica” como medida de descontaminação ou eliminação para pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos inibidores de colinesterase. 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.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	lavagem gástrica múltipla	lavagem gástrica simples	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade (avaliado com: Proporção)												
6 1,2,3,4,5,6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	grave ^d	forte associação todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	22/302 (7.3%)	64/284 (22.5%)	não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Insuficiência respiratória (avaliado com: Proporção)												
2 ^{1,5}	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{1,5,a}	muito grave ^b	grave ^e	grave ^d	forte associação todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	10/253 (4.0%)	25/241 (10.4%)	não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança

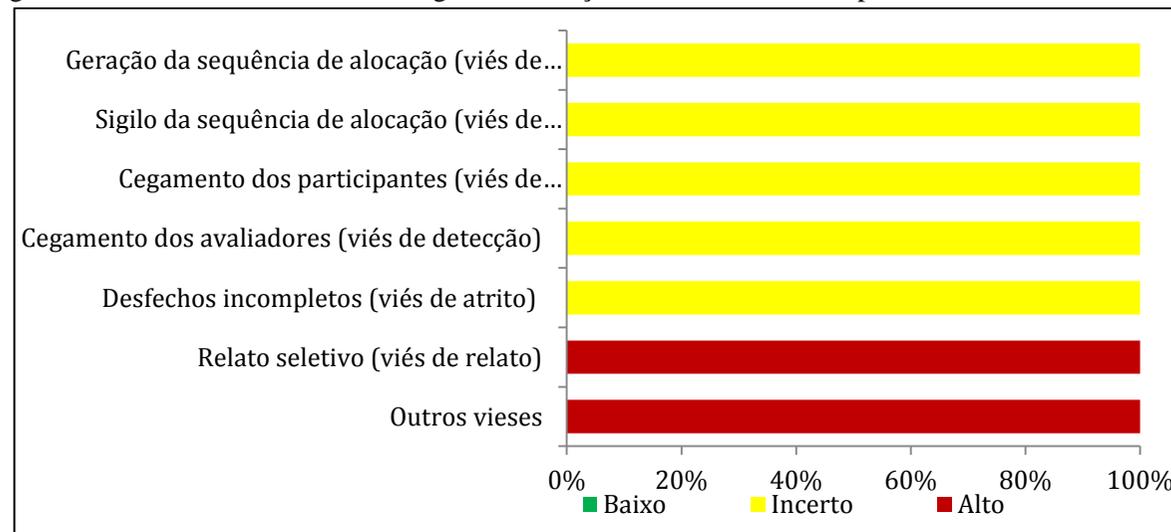
- Estudos de uma mesma revisão sistemática com intervenções diversas com metodologias descritas inadequadamente e erros metodológicos segundo o autor da revisão. Não foram localizados os artigos primários.
- Diferenças importantes nas estimativas de efeito
- Estudos realizados para avaliação de lavagem gástrica múltipla
- Pequenos tamanhos de amostra

e. Estudos realizados para avaliação de lavagem gástrica múltipla

Referências:

1. xX, Ji. The impact of different gastric lavage on the mortality of acute organophosphate poisoning. Med Theory Pract; 2000.
2. You LH, Zeng Q. The experience of repeated gastric lavage in acute organophosphate poisoning. Sichuan Med; 2002.
3. Luo QH, Liao LQ, He B, Liao J, Lu WH. The observation of multiple gastric lavages in acute organophosphates poisoning. Sichuan Med J; 2002.
4. Li YH, Zhang YX,. Effect of repeated gastric lavage on the blood cholinesterase activity in organophosphorus pesticide poisoning. Nurs Mag; 2000.
5. Zhang PY, Seng MQ, Dong XQ, Yao YC, Wang XZ. The analysis of different gastric lavages in treatment of acute organophosphate poisoning. J Pract Nur; 2002.
6. Luo FQ, Xie LW, Teng XL. Research on multiple gastric lavages in severe organophosphate poisoning. China J Mod Med; 2005.

Quadro II.5.5.2. Avaliação do risco de viés para o desfecho mortalidade relacionada a “lavagem gástrica” como medida de descontaminação para pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos. Foi utilizada a metodologia de avaliação de risco de viés adaptada de Cochrane Community.



Quadro II.5.6.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre “Catárticos” como medida de eliminação para pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos. 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.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Efetividade na redução da absorção - Catárticos sozinhos								
5 ^{1,2,3}	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	Muito grave ^b	grave ^c	nenhum	Três estudos clínicos randomizados em voluntários (<i>randomized crossover protocol</i>) envolvendo outros agentes tóxicos, e não agrotóxicos, foram encontrados a partir de revisão sistemática (Barceloux 2004) com evidências sobre o uso de catártico sozinho como medida de eliminação corpórea. Todos eles mostraram que o catártico sozinho não reduz absorção do agente tóxico. Total de 40 voluntários.	⊕○○○ MUITO BAIXA

a. São todos estudos com voluntários, e poucas informações são fornecidas sobre a randomização e aleatorização.

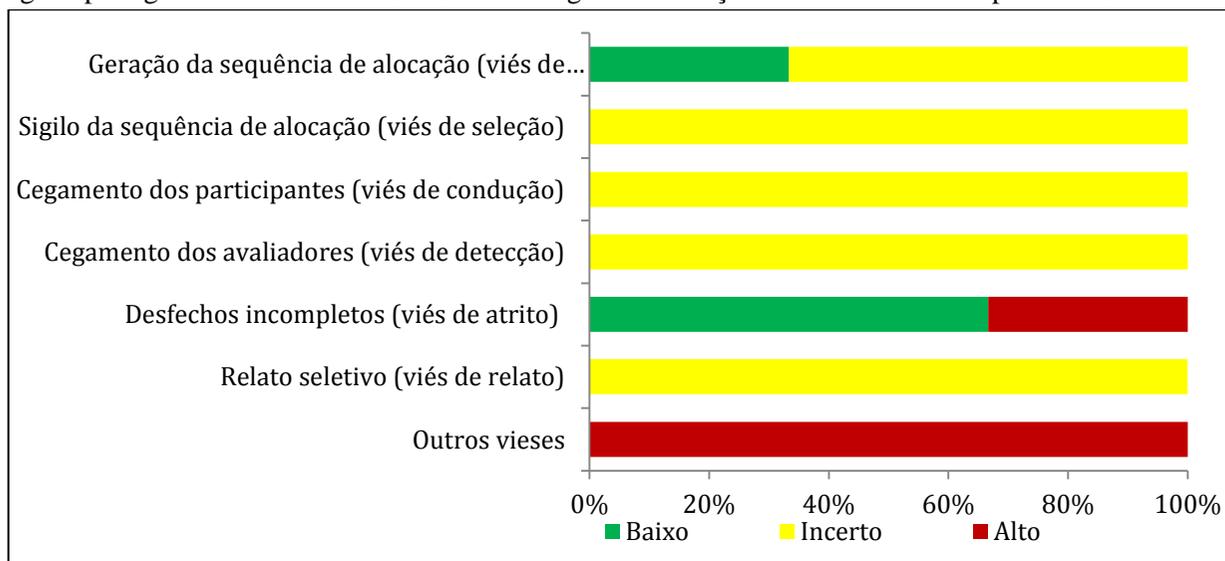
b. Estudos com fármacos de liberação sustentada ou retardada, e não com agrotóxicos.

c. Grupos pequenos.

Referências:

1. Sorensen PN. The effect of magnesium sulfate on the absorption of acetylsalicylic acid and lithium carbonate from the human intestine. Arch Toxicol. Springer;1975;34(2):121-7.
2. Al-Shareef AH, Buss DC, Allen EM, Routledge PA. The effects of charcoal and sorbitol (alone and in combination) on plasma theophylline concentrations after a sustained-release formulation. Hum Exp Toxicol. Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA; 1990;9(3):179–82.
3. Minton NA, Hentry JA. Prevention of drug absorption in simulated theophylline overdose. J Toxicol Clin Toxicol. Taylor & Francis; 1995;33(1):43–9.

Quadro II.5.6.2. Avaliação do risco de viés sobre a efetividade na redução da absorção após o uso de Catárticos sozinhos como medida de eliminação para pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos. Foi utilizada a metodologia de avaliação de risco de viés adaptada de Cochrane Community.



Quadro II.5.7.1.1 Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre Circulação Extracorpórea com o uso de somente hemoperfusão para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. 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.

Avaliação da Qualidade							Sumário de Resultados	Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Mortalidade								
2 ^{1,2}	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Um dos estudos (um ECR obtido por meio da busca sistemática) mostrou ausência de diferença significativa na taxa de mortalidade entre os grupos (6/31 no grupo experimental vs. 5/30 no grupo controle) (Liang & Zhang, 2015) e o outro (obtido por busca não sistemática) mostrou uma redução da mortalidade no grupo que recebeu a intervenção (12/130 no grupo experimental vs. 25/130 no grupo controle, p=0,023). No entanto, o estudo que mostrou diferença significativa não foi randomizado e carece de detalhes metodológicos necessários para julgar se as evidências são clinicamente significativas.	⊕○○○ MUITO BAIXA

a. Um dos estudos é um ECR sem detalhes sobre randomização e alocação. Outro apresenta poucos detalhes metodológicos e parece ser um quasi-experimental, controlado, mas sem randomização.

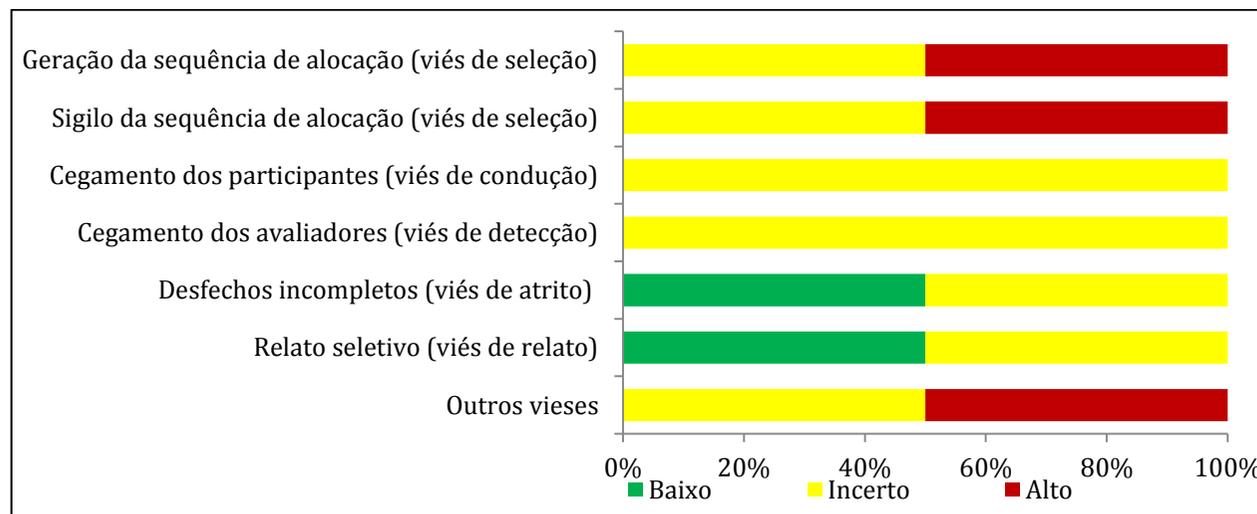
b. Em um dos estudos houve redução da mortalidade; no outro não houve.

c. O ECR contou com apenas 61 pacientes. O outro estudo contou com 260 pacientes, mas a carência de detalhes metodológicos e a ausência de randomização fizeram com que a análise por GRADE fosse mais baseada no ECR.

Referências

- Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penheyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning. Genet Mol Res; 2015.
- Li Z, Wang G, Zhen G, Zhang Y, Liu J, Liu S. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning. Turkish Journal of Medical Sciences; 2017.

Quadro II.5.7.1.2. Avaliação do risco de viés sobre a efetividade na redução da absorção após o uso de somente hemoperfusão para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. Foi utilizada a metodologia de avaliação de risco de viés adaptada de Cochrane Community.



Quadro II.5.7.2.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre Circulação Extracorpórea com o uso de técnica combinada hemoperfusão associada a hemodiálise para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. 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.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hemoperfusão juntamente com hemodiálise	não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
1	Estudo observacional	Muito grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	1/34 (2.9%)	6/34 (17.6%)	não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Tempo de internação (dias)												
1	Estudo observacional	Muito grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	11.2	18.3	-	0 (0 para 0)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Insuficiência respiratória												
1	Estudo observacional	Muito grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	6/34 (17.6%)	6/34 (17.6%)	não estimável		⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança

Explicações

a. Número de pacientes limitado.

b. Estudo aberto e não randomizado, no qual o paciente, de acordo com a sua decisão de tratamento, é alocado em um dos grupos.

Referência: DONG, Hui et al. Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue. *Medicine (United States)* v. 96, n. 25, p. 9–12, 2017.

Quadro II.5.7.3.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre Circulação Extracorpórea com o uso de técnicas combinadas hemoperfusão associada a hemodiálise

versus hemoperfusão associada a filtração contínua para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. 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.

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hemodiálise sustentada de baixa eficiência associada a hemoperfusão	filtração contínua associada com hemoperfusão	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
1	ensaios aleatórios	Muito grave 1,a,b,c	não grave	não grave	não grave	nenhum	1/28	2/28	não estimável		⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Tempo de internação (dias)												
1	ensaios aleatórios	Muito grave 1,a,b,c	não grave	não grave	não grave	nenhum	O tempo de internação foi 11.5 dias ± 7.1 no grupo de hemodialise associada a hemoperfusão e 9.4 dias ± 5.3 no grupo de filtração continua associada a hemoperfusão				⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confiança

Explicações

- Estudo monocêntrico com número restrito de pacientes.
- Não está claro o método de randomização
- Não define os critérios de exclusão.

References

1. Shou-liang Hu, Dan Wang, Hong Jiang, Qing-feng Lei, Xiao-hua Zhu, and Jun-zhang Cheng. Therapeutic Effectiveness of Sustained Low-Efficiency Hemodialysis Plus Hemoperfusion and Continuous Hemofiltration Plus Hemoperfusion for Acute Severe Organophosphate Poisoning. *Artificial Organs*; 2014.

Quadro II.5.8.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre “Atropina (doses incrementais Vs dose-resposta)” para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com organofosforados. 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.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Atropina incremental	Atropina Dose-resposta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	3/75 (4.0%)	18/81 (22.2%)	RR 0.18 (0.06 para 0.59)	182 menos por 1.000 (de 91 menos para 209 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	
Síndrome intermediária												
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	6/75 (8.0%)	11/81 (13.6%)	RR 0.59 (0.23 para 1.51)	56 menos por 1.000 (de 69 mais para 105 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	

CI: Intervalo de Confiança; **RR:** Razão de Risco

a. Estudo aberto, desenho não permite cegamento.

b. Houve falta de recursos para fornecer suporte ventilatório a todos os pacientes que precisavam. Não é claro a qual grupo pertenciam os que receberam essa intervenção.

c. Pequeno tamanho de amostra

Referências: 1. Abedin, . Open-Label Randomized Clinical Trial of Atropine Bolus Injection Versus Incremental Boluses Plus Infusion for Organophosphate Poisoning in Bangladesh. J. Med. Toxicol; 2012.

Quadro II.5.9.1. Avaliação das evidências pelo método GRADE sobre “Oximas” para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. 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.

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pralidoxima	ausencia da intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade (avaliado com: RR)												
5	ensaios clínicos randomizados 1,2,3,4,5	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	72/296 (24.3%)	43/290 (14.8%)	RR 1.58 (1.00 para 2.49)	86 mais por 1.000 (de 0 menos para 221 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Necessidade de ventilação												
5	ensaios clínicos randomizados 1,2,3,4,5	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	104/296 (35.1%)	84/290 (29.0%)	RR 1.25 (0.94 para 1.66)	72 mais por 1.000 (de 17 menos para 191 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Síndrome intermediária (avaliado com: RR)												

Avaliação de Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pralidoxima	ausencia da intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados ^{2,5}	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	46/105 (43.8%)	27/105 (25.7%)	RR 2.30 (0.86 para 6.12)	334 mais por 1.000 (de 36 menos para 1.000 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Síndrome intermediária com 9												
2	ensaios clínicos randomizados ^{2,5}	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	46/105 (43.8%)	28/105 (26.7%)	RR 2.11 (0.96 para 6.48)	296 mais por 1.000 (de 11 menos para 1.000 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	

CI: Intervalo de Confiança; **RR:** Razão de Risco

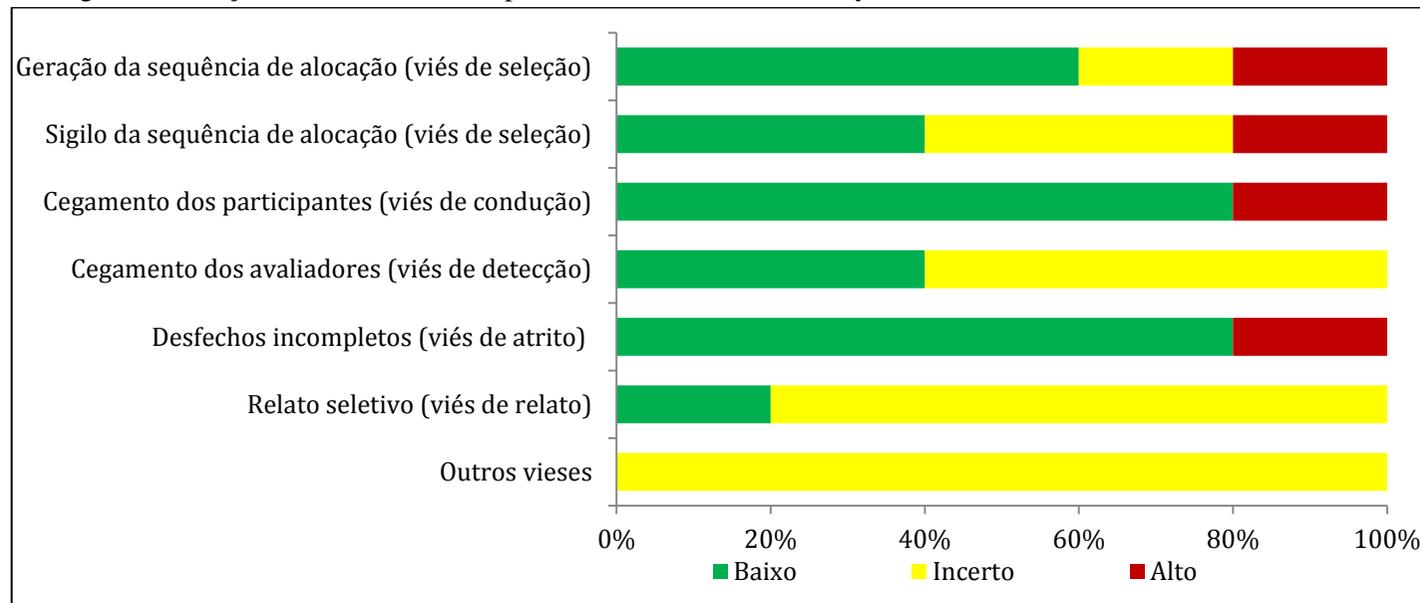
- Um dos estudos é aberto de dois braços com randomização inadequada. Dois estudos não têm dados suficientes para avaliar o risco de viés. São poucos estudos para avaliação de viés de publicação.
- Os intervalos de confiança cruzam os limites de decisão clínica. Apesar do intervalo de confiança ser estreito o tamanho da amostra e o número de eventos é pequeno
- Desfechos com avaliação subjetiva, São poucos estudos para avaliação de viés de publicação.
- Os intervalos de confiança cruzam os limites de decisão clínica. O intervalo de confiança é largo. O tamanho da amostra e o número de eventos é pequeno.

Referências:

- Benerjee, . Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: Revisiting the controversy in Indian setting. J Postgrad Med [serial online] 2014; 2014.
- Cherian, . Pralidoxime in organophosphate poisoning - a randomized controlled trial. Journal of Clinical Epidemiology; 1996.

3. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L,. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning--a placebo-controlled trial using pralidoxime.. Journal of the Association of Physicians of India; 2005.
4. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszcak E, Alder N, Mohamed F, et al.. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning--a randomised controlled trial.. PLoS. Medicine / Public Library of Science ; 2009.
5. Syed, S., Gurcoo, S. A., Farooqui, A. K., Nisa, W., Sofi, K., & Wani, T. M.. Is the World Health Organization-recommended dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. . Saudi journal of anaesthesia; 2015.

Quadro II.5.9.2. Avaliação do risco de viés sobre “Oximas” para o tratamento farmacológico inicial para pacientes intoxicados com inibidores da colinesterase. Foi utilizada a metodologia de avaliação de risco de viés adaptada de Cochrane Community.



Anexo 3.4: Avaliação de Recomendações por GRADE

ANEXO II.6.1 – Diagnóstico

QUADRO II.6.1 – Tabela com o detalhamento da avaliação consensual do Grupo Elaborador das recomendações para o diagnóstico de Intoxicações por agrotóxicos inibidores de colinesterase.

PERGUNTA: Quais os sinais apresentados pelos pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase aumentam as chances de síndrome intermediária tardia?			
P População intoxicada com Inibidores de colinesterase			
I/E Sinais e sintomas			
C Ausência da intervenção			
O Síndrome Intermediária tardia			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência	Em estudo realizado com 176 pacientes, dos quais 31 desenvolveram a SIT, foi observado que a maioria deles apresentou fraqueza muscular no pescoço como característica inicial, sendo que esse mesmo grupo evoluiu para insuficiência respiratória (20/26). Idade acima de 45 anos (RR 2,23; IC 95% 1,14 - 4,38, p< 0,02) e intoxicação por DOF (RR 4,87; IC 95% 1,82 - 13,04, p< 0,01) foram fatores associados ao desenvolvimento da SIT. Curvas ROC foram utilizadas para avaliar se o escore obtido na escala de intoxicação e na escala de Glasgow (GCS) são preditores de agravamento e mortalidade. Os valores encontrados, respectivamente, para a AUC, a sensibilidade e a especificidade foram: 0,77 / 0,94 / 0,6 para IPCS PSS> 2 e 0,64 / 0,71 / 0,65 para GCS≤10. A mortalidade, no geral, foi de 28,4% (n= 50); sendo que 40% (n =20/50) ocorreu entre pacientes que desenvolveram a síndrome	
	<input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input checked="" type="checkbox"/> Baixa (GCS) <input checked="" type="checkbox"/> Moderada (Idade e DOF) <input type="checkbox"/> Alta		

		intermediária e insuficiência respiratória (INDIRA; ANDREWS; RAKESH, 2013).	
	<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	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		

Aceitabilidade	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><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</p>			
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><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</p>			
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	<p>Considere a possibilidade de desenvolvimento da síndrome intermediária tardia, caso o paciente especialmente intoxicado por IC apresente algumas das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxicação por dimetil organofosforados (DOF); ou • Paciente com idade acima de 45 anos; ou • Fraqueza muscular do pescoço como característica inicial; ou 			

	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação na escala de Glasgow ≤ 10; ou • Score obtido na escala do Programa Internacional para a Classificação de Gravidade de Intoxicação e Segurança Química (IPCS PSS) > 2 		
Justificativa			
Considerações subgrupo			
Considerações implementação			
Monitoramento e avaliação			
Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Qual a melhor escala para categorizar a gravidade da intoxicação por Inibidores de colinesterase?			
P População intoxicada com inibidores de colinesterase			
I Escala Paradeniya			
C Ausência da intervenção			
O Redução da mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa (IR)	A escala de Peradeniya (EP) foi aplicada em 50 pacientes intoxicados por organofosforados, admitidos em uma unidade de saúde, sendo 66% desses do sexo masculino (66%), com idade inferior a 30 anos de idade. Os desfechos avaliados pelo estudo	

	<input checked="" type="checkbox"/> Baixa (Tempo UTI) <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Alta (mortalidade)	<p>foram morbidade e mortalidade. Na admissão, os pacientes foram classificados de acordo com a EP como apresentando uma intoxicação leve (50%), moderada (44%) e grave (6%). Nos pacientes classificados como graves foi observada uma incidência significativamente maior de insuficiência respiratória (100%), um maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva e percentual de óbito do que nos demais grupos. Esses mesmos desfechos foram gradualmente menores nos demais grupos (VERNEKAR; SHIVARAJ, 2017).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <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 preferências	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		

Custos	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		
Aceitabilidade	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		
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	Na admissão de pacientes com suspeita de exposição a organofosforados, utilize a escala de Peradeniya (EP) para categorizar a gravidade da intoxicação. Solicite análises de CPK e amilase sérica e correlacione os resultados com a EP.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: O uso de escala de APACHE II para estimar o prognóstico dos pacientes intoxicados por Inibidores de colinesterase				
P População intoxicada com inibidores de colinesterase				
I escala de APACHE II				
C Ausência da intervenção				
O Redução da mortalidade				
S Clínicos e observacionais				
	Julgamento	Evidências		Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos	Numa análise multivariada de regressão logística, os níveis de bicarbonato sérico e o escore do paciente na escala de APACHE II foram fatores importantes para		

	<input type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>a determinação do prognóstico de pacientes vítimas de intoxicação por IC. A idade média dos pacientes incluídos foi de 56 anos (faixa, 16-88), sendo o grupo constituído por 57 (62%) homens e 35 (38%) mulheres. Na comparação entre as características clínicas do grupo sobrevivente (n = 81, 88%) e do não sobrevivente (n = 11, 12%), não foi observada diferenças de parâmetros relacionados à função renal, às enzimas pancreáticas ou ao nível sérico de AChE e o escore de APACHE II. Os níveis de bicarbonato sérico foram menores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes ($12,45 \pm 2,84$ vs. $18,36 \pm 4,73$, $P < 0,01$). O escore de APACHE II foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes ($24,36 \pm 5,22$ vs. $12,07 \pm 6,67$, $P < 0,01$). O desenvolvimento de pneumonia durante a hospitalização foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (n = 9, 82% vs. n = 31, 38%, $P < 0,01$). Na análise de regressão logística múltipla, a concentração sérica de bicarbonato, o escore APACHE II e a pneumonia durante a hospitalização foram fatores prognósticos importantes em pacientes vítimas de intoxicação por IC (Sun et al, 2015).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <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	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	Para uma estimativa de prognóstico de pacientes intoxicados por organofosforados, admitidos na unidade, determine o escore APACHE II.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Deve-se usar os níveis de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase como biomarcadores para intoxicação ou exposição por inibidores de colinesterase?				
P População intoxicada com inibidores de colinesterase				
I nível de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase				
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 type="checkbox"/>Muito baixa</p> <p><input type="checkbox"/>Baixa</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>Moderada</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>Alta</p>	<p>Estudo retrospectivo realizado a partir de dados coletados de 102 prontuários de pacientes intoxicados por IC. A idade média dos pacientes era de 56 anos (faixa, 16-88), sendo 57 (62%) homens e 35 (38%) mulheres. Na comparação das características clínicas entre o grupo sobrevivente (n = 81, 88%) e o grupo não sobrevivente (n = 11, 12%), não foram observadas diferenças na função renal, enzimas pancreáticas ou nível sérico da AChE. Diferenças, contudo, foram significativas entre o nível sérico de bicarbonato e do escore APACHE II. Os autores correlacionaram os níveis de BChE com o escore APACHEII e sugerem que a redução na atividade dessa enzima pode ser utilizada como critério de avaliação da gravidade da intoxicação (SUN; YOON; LEE, 2015).</p> <p>Para examinar a correlação entre 25 sintomas neurológicos auto-relatados por 95 adolescentes, do sexo masculino com alguns biomarcadores de exposição ao clorpirifos (CPF), dentre eles a AChE e a BChE, foi realizado um estudo transversal em dois distritos agrícolas do Egito, na estação aplicação de agrotóxicos. Os participantes foram divididos em dois grupos: aplicadores de CPF (n = 57) e não aplicadores (n = 38). Foi observado que a BChE é mais sensível à exposição ao CPF do que a AChE, com a atividade mediana reduzida em 37% da linha de base em aplicadores e 13% em não aplicadores durante o período de aplicação do CPF. As associações significativas (p = 0,03-0,07) entre a mudança na atividade da BChE desde a pré-aplicação até a estação pós-aplicação e vários domínios de sintomas neurológicos também foram encontradas,</p>	
----------------------------	--	---	--

		mesmo depois de ajustar as covariáveis potenciais (KHAN <i>et al.</i> , 2014).	
	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta		
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios		
Valores e preferências	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		

Custos	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <p><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</p>		
Aceitabilidade	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><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</p>		
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><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</p>		
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	Utilize os níveis de acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) como biomarcadores para os casos de intoxicação e exposição acidental a organofosforados ou carbamatos, quando há suspeita de intoxicação por esses compostos, mas as manifestações clínicas não permitem um diagnóstico conclusivo.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				

QUADRO II.6.2 – Tabela com o detalhamento da avaliação consensual do Grupo Elaborador das recomendações para o tratamento de Intoxicações por agrotóxicos inibidores de colinesterase.

PERGUNTA: Deve-se usar Carvão Ativado como medida de descontaminação no tratamento de intoxicações por inibidores de colinesterase?
P População intoxicada com agrotóxicos
I Carvão ativado
C Ausência da intervenção

O Redução da mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Em um ensaio clínico, 1.310 pacientes, maiores de 14 anos, intoxicados com inibidores de colinesterase foram randomizados em três grupos: um de dose única de carvão ativado (440), um de doses múltiplas (429) e um sem carvão ativado (441). A história de êmese antes do atendimento, êmese forçada ou lavagem gástrica foi semelhante entre os grupos.</p> <p>Não houve redução significativa da mortalidade nos grupos avaliados, tanto no de dose única (OR 0,94, IC 95% 0,63-1,41), como no de doses múltiplas (OR 0,78, 95% IC 95% 0,51-1,19) quando comparados com o grupo que não recebeu a intervenção. Tampouco se observaram diferenças significativas quando comparados os grupos intervencionais.</p> <p>Não foi Evidenciada uma redução significativa na necessidade de intubação, a apresentação de convulsões, o tempo até a morte ou o agravamento clínico com o uso de carvão ativado em doses múltiplas ou única. A duração média da ventilação (excluindo as mortes) foi semelhante no grupo que recebeu doses múltiplas, quando comparado com o grupo sem intervenção. Contudo, essa foi mais longa nos pacientes tratados com dose única de carvão ativado.</p> <p>Não houve diferenças significativas quando o carvão ativado foi administrado antes ou após duas horas da ingestão. Contudo, deve-se considerar que somente um número pequeno de pacientes chegaram ao local de atendimento antes de transcorridas duas horas da exposição. O IC estreito (IC 95% 0,61 a 2,38,) sugere pouco benefício (Eddleston, Juszczak, et al. 2008).</p>	
	Há balanço entre os riscos e benefícios	Os efeitos adversos associados ao uso carvão ativado são: pneumonia aspirativa (Amigó, Nogué, and Mir 2010; Bairral 2012; Bosse et al. 1995; Dorrington et al.	

	<input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input checked="" type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios	2003; Golej et al. 2001; Harris and Filandrinos 1993; Menzies 1988; Osterhoudt et al. 2004; Pollack et al. 1981; Silberman, Davis, and Lee 1990); empiema (Justiniani, Hippalgaonkar, and Martinez 1985); pneumotórax (Thomas, Cummin, and Falcone 1996); bronquiolite obliterante (Elliott et al. 1989), insuficiência respiratória (Francis et al. 2009; Golej et al. 2001; Gutiérrez, Bossert, and Espinosa 2013); cavernas pulmonares (Francis et al. 2009); mediastinite (Caravati et al. 2001); doença pulmonar crônica (Graff 2002) SARA (De Weerd et al. 2015), linfangioleiomiomatose pulmonar (Huber et al. 2006), granuloma, (Seder et al. 2006), constipação (Osterhoudt et al. 2004) infecção respiratória (George 1991), abrasão corneana (Dorrington et al. 2003; McKinney et al. 1993) êmese (Boyd and Hanson 1999; Crockett et al. 1996; Merigian 1990; Osterhoudt et al. 2004), dificuldade de visualização dos procedimentos (Lopes de Freitas, Ferreira, and Brito 1997; Moore and Davies 1996) e alterações hidroeletrólíticas (Dorrington et al. 2003).	
Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input checked="" type="checkbox"/> Mal aceito		

Custos	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <p><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>	Dificuldade na logística	
Aceitabilidade	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente não <input type="checkbox"/> Incerto <input checked="" type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recomendação	Não recomendamos o uso rotineiro de carvão ativado para intoxicação por agrotóxicos.			
Justificativa	Maior risco que benefício			
Considerações subgrupo				
Considerações implementação	Logística de distribuição			
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa	Em ambientes hospitalares e com agrotóxicos em menos de 1 h			
PERGUNTA: Deve-se realizar a lavagem gástrica em pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase?				
P População intoxicada com agrotóxicos inibidores de colinesterase				
I Lavagem gástrica				
C Ausência da intervenção				
O Redução da mortalidade				
S Clínicos e observacionais				
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais	
Benefícios	Qual a qualidade da Evidência	Foi encontrada uma revisão sistemática na qual foram avaliados 56 estudos de metodologias diversas.		

	<input type="checkbox"/> Sem estudos <input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Desses, 23 eram ensaios clínicos controlados e randomizados, que avaliaram a eficácia e a segurança de utilização da lavagem gástrica para intoxicações com organofosforados diversos. Desses, por sua vez, foram selecionados 6 estudos nos quais todos os pacientes receberam como procedimento de base a lavagem gástrica na sua forma múltipla ou única. Nenhum dos estudos comparou a referida intervenção com a sua não realização. No geral, nenhum dos estudos indicou se houve ou não uma remoção significativa do agente tóxico no lavado gástrico. Os benefícios do procedimento foram incertos, com a perspectiva de que talvez lavagens múltiplas contribuíssem para a redução da mortalidade e para o desenvolvimento de insuficiência respiratória. Assim, apesar do uso generalizado de lavagens gástricas múltiplas para o tratamento de intoxicação por organofosforados em alguns países, não há, atualmente, nenhuma evidência de alta qualidade para apoiar sua eficácia clínica (LI, YI <i>et al.</i>, 2009).</p>	
	<p>Há balanço entre os riscos e benefícios</p> <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 preferências	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Mal aceito		
Custos	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <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	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <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	Não é recomendável a realização lavagem gástrica em pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Deve-se usar cartáticos como forma de eliminação no tratamento de pacientes intoxicados por agrotóxicos inibidores de colinesterase?				
P População intoxicada com agrotóxicos				
I catártico				

C Ausência da intervenção			
O Redução da mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da Evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	<p>Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados controlados sobre a utilização de catárticos para o tratamento de pacientes com intoxicação aguda por agrotóxicos. Por outro lado, a partir de revisão sistemática (Barceloux 2004), três estudos clínicos randomizados com evidências sobre o uso de catártico sozinho como medida de eliminação corpórea de medicamentos emergiram na busca. Todos eles antigos, com um número muito limitado de voluntários, e que mostraram que o catártico sozinho não reduz a absorção do agente (Al-Shareef et al. 1990; Minton and Hentry 1995; Sørensen 1975).</p>	
	Há balanço entre os riscos e benefícios <input type="checkbox"/> Benefícios sobrepõem os riscos <input type="checkbox"/> Há equilíbrio entre riscos e benefícios <input checked="" type="checkbox"/> Riscos sobrepõem os benefícios	<p>As complicações do uso de catártico são (Barceloux 2004):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose única: cólicas abdominais, náuseas, vômitos, diaforese, hipotensão. • Doses múltiplas ou excessivas: desidratação; hipernatremia em pacientes que recebem catártico contendo sódio ou doses excessivas de sorbitol; hipermagnesemia em pacientes que recebem catártico contendo magnésio. 	
Valores e preferencias	<input type="checkbox"/> Bem aceito <input type="checkbox"/> Indiferente <input checked="" type="checkbox"/> Mal aceito		

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

Tipo de recomendação	Recomendação forte contra a intervenção	Recomendação condicional/fraca contra a intervenção	Recomendação condicional a favor da intervenção	Recomendação forte a favor da intervenção
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recomendação	Não se recomenda o uso de catárticos como medida de eliminação para o tratamento do paciente intoxicado por inibidores de colinesterase			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				
Prioridades de pesquisa				
PERGUNTA: Deve-se usar técnicas de eliminação extracorpórea para tratamento de intoxicações por inibidores de colinesterase?				
P População intoxicada com agrotóxicos inibidores de colinesterase				
I eliminação extracorpórea				
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>Foram encontrados quatro estudos que avaliaram a utilização de técnicas de eliminação extracorpórea para o tratamento de pacientes com intoxicação aguda por organofosforados (DONG <i>et al.</i>, 2017; HU <i>et al.</i>, 2014; LI, ZHENHE <i>et al.</i>, 2017; LIANG; ZHANG, 2015). Apenas um deles randomizado e controlado, realizado com 61 vítimas intoxicação severa aguda por organofosforados. Nele, foi observado que o tempo de recuperação do coma, o tempo de ventilação mecânica, e o tempo de cicatrização foram menores nos pacientes tratados com hemoperfusão (grupo experimental) do que no grupo controle (p<0,05). Contudo, as taxas de hospitalização foram maiores no grupo experimental (p<0,01). Além disso, não houve diferença significativa (p>0,05) na taxa de mortalidade entre o grupo controle (5/30) e o experimental (6/31). Todos os pacientes também receberam antagonista colinérgico como parte do tratamento (LIANG; ZHANG, 2015).</p> <p>Em outro estudo realizado com 260 pacientes com intoxicação aguda severa por organofosforados, o grupo que recebeu a hemoperfusão teve uma redução significativa (p<0,05) na incidência de síndrome intermediária (5/130 vs. 14/130), na mortalidade (12/130 vs. 25/130) e no tempo de recuperação de 50% da AChE (5,0 ± 3,2 vs. 5,8 ± 2,4 dias) em relação ao grupo controle (LI, ZHENHE <i>et al.</i>, 2017).</p> <p>Para a comparação entre técnicas de eliminação combinadas (hemoperfusão mais hemofiltração contínua e hemoperfusão mais hemodiálise sustentada de baixa eficiência), 56 pacientes também gravemente intoxicados por organofosforados foram distribuídos em dois grupos de tratamento. Não foi observada</p>	
----------------------------	--	--	--

		<p>diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de internação hospitalar ou em relação aos indicadores bioquímicos e parâmetros hemodinâmicos; na taxa de sobrevivência ou na taxa de mortalidade ($p > 0,05$) entre os grupos (HU <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>Por fim, em um estudo clínico aberto não randomizado, onde 68 pacientes com intoxicação grave por organofosforados foram avaliados, as taxas de mortalidade (1/34) e de rebote (1/34) foram significativamente ($p < 0,05$) menores no grupo que recebeu hemoperfusão e hemodiálise do que no grupo controle (6/34 e 4/34, respectivamente). Os tempos de atropinização, de recuperação da atividade de colinesterase, de recuperação de consciência, de extubação e de hospitalização foram todos menores no grupo tratamento, assim como o uso total de atropina ($p < 0,05$). No entanto, a falta de randomização e o efetivo reduzido de pacientes torna a potência do estudo insuficiente (DONG <i>et al.</i>, 2017).</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 utilização de técnicas de eliminação extracorpórea para os casos de ingestão de organofosforados lipossolúveis e sempre que a dose ingerida de agente for muito alta ou considerada letal.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				
Considerações implementação				
Monitoramento e avaliação				

Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Deve-se realizar a administração de atropina em pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase?			
P pacientes intoxicados por agrotóxicos inibidores de colinesterase			
I atropina			
C Ausência da intervenção			
O 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 type="checkbox"/> Muito baixa</p> <p><input type="checkbox"/> Baixa</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Moderada</p> <p><input type="checkbox"/> Alta</p>	<p>Um ensaio clínico randomizado comparou o uso de atropina em bolus com a sua administração incremental em pacientes intoxicados por organofosforados (ABEDIN <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>O primeiro grupo (n= 81) recebeu bolus de 2-5 mg de atropina IV a cada 10-15 min, até atingir a atropinização; depois, a atropinização foi mantida reduzindo-se a dose ou aumentando a duração entre as doses de atropina. O segundo grupo (n= 75) recebeu uma dose inicial de 1,8-3,0 mg de atropina IV, dobrando a dose inicial a cada 5 min até atropinização; sendo em seguida administrado, a cada hora, de 10-20% da dose requerida para atropinização. Os pacientes de ambos os grupos que, apresentavam menos de 36 h da intoxicação, receberam também pralidoxima.</p> <p>Os pacientes do segundo grupo, apresentaram menor mortalidade (6/75 vs. 18/80; p<0,05), menor duração de tempo média para a atropinização (23,90 vs. 151,74 min; p<0,001) e menor toxicidade por atropina (12,0 vs. 28,4 %; p<0,05), em comparação com o primeiro grupo. A incidência de síndrome</p>	

		intermediária (4% vs. 13,6%, p<0,05) e a necessidade de suporte respiratório (8% vs. 24,7%, p<0,05) também foram menores nesse grupo.	
	<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	<p><input type="checkbox"/> Bem aceito</p> <p><input type="checkbox"/> Indiferente</p> <p><input type="checkbox"/> Mal aceito</p>		
Custos	<p>Os custos associados à intervenção são pequenos?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>		

Aceitabilidade	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>			
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>			
Conclusão				
Tipo de recomendação Cobertura	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	Sugere-se realizar a administração de atropina em doses incrementais até que se alcance a atropinização.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				

Considerações implementação			
Monitoramento e avaliação			
Prioridades de pesquisa			
PERGUNTA: Deve-se usar oximas no tratamento de pacientes intoxicados por agrotóxicos inibidores de colinesterase?			
P pacientes intoxicados por inibidores de colinesterase			
I oximas			
C Ausência da intervenção			
O mortalidade			
S Clínicos e observacionais			
	Julgamento	Evidências	Considerações adicionais
Benefícios e riscos	Qual a qualidade da evidência <input type="checkbox"/> Sem estudos <input type="checkbox"/> Muito baixa <input type="checkbox"/> Baixa <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Alta	A avaliação de cinco ensaios clínicos randomizados sobre uso de pralidoxima em intoxicações por organofosforados não mostrou benefícios da intervenção na redução da mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e síndrome intermediária. Esses estudos foram realizados com diferentes doses de pralidoxima e diferentes tipos de organofosforados (BANERJEE; ROY; TRIPATHI, 2014; CHERIAN <i>et al.</i> , 2005; EDDLESTON, MICHAEL <i>et al.</i> , 2009; WANI <i>et al.</i> , 2015).	
	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 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	<p>A opção é aceitável para as principais partes interessadas?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>			
Viabilidade	<p>A opção é viável para implementar?</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente não</p> <p><input type="checkbox"/> Incerto</p> <p><input type="checkbox"/> Provavelmente sim</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Há variabilidade</p>			
Conclusão				
Tipo de recomendação Cobertura	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	Não se recomenda o uso de oximas na intoxicação por inibidores de colinesterase.			
Justificativa				
Considerações subgrupo				

Considerações implementação	
Monitoramento e avaliação	
Prioridades de pesquisa	