



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CAMPUS DO PORANGABUSSU

CURSO DE FARMÁCIA

CLAYTON CARDOSO PONTE JUNIOR

**REVISÃO INTEGRATIVA: ATROPINA E OXIMAS NAS
INTOXICAÇÕES AGUDAS POR CARBAMATOS E
ORGANOFOSFORADOS.**

FORTALEZA

2015

CLAYTON CARDOSO PONTE JUNIOR

**REVISÃO INTEGRATIVA: ATROPINA E OXIMAS NAS
INTOXICAÇÕES AGUDAS POR CARBAMATOS E
ORGANOFOSFORADOS.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de farmacêutico.

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

P857r Ponte Júnior, Clayton Cardoso.
Revisão integrativa : atropina e oximas nas intoxicações agudas por carbamatos e organofosforados / Clayton Cardoso Ponte Júnior. – 2015.
41 f. : il.

Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2015.
Orientação: Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira.

1. Inseticidas. 2. Envenenamento. 3. Antídotos. 4. Terapêutica. 5. Inibidores da Colinesterase.
I. Título.

CDD 615.9517

CLAYTON CARDOSO PONTE JUNIOR

REVISÃO INTEGRATIVA: ATROPINA E OXIMAS NAS INTOXICAÇÕES AGUDAS
POR CARBAMATOS E ORGANOFOSFORADOS.

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico.

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ana Cláudia de Brito Passos MSc
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A minha família, pelo apoio durante todos esses anos.

Ao Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, por ter sido a pedra fundamental da minha formação.

A todos os professores, pelo conhecimento adquirido.

A todos os amigos, por incontáveis motivos e momentos.

“Nós temos sido cegos, sujeitos a informações visuais erradas. Uma negação sistemática do que é cristalino.” (**Tomas Haake**).

RESUMO

O estudo buscou, categorizou e sintetizou evidências científicas dos últimos dez anos com respeito à utilização de atropina e oximas na terapia de pacientes agudamente intoxicados por inseticidas carbamatos e organofosforados. Realizado através de revisão integrativa, utilizou artigos encontrados nos acervos: Biblioteca Virtual em Saúde, Portal de Periódicos da CAPES/MEC e Medline (via Pubmed). Um total de 270 resultados da busca foi analisado, dos quais foram incluídos 74 artigos. Estes foram categorizados por metodologia avaliando o nível de evidência sobre o tema em cada acervo. O resultado apresentou majoritariamente artigos de baixa evidência, entretanto sete artigos de alta evidência foram selecionados. O uso da atropina no tratamento das intoxicações por carbamatos e organofosforados é bem estabelecido. A análise dos estudos indica uma relação de que uma rápida atropinização pode ser benéfica para pacientes intoxicados, mas a quantidade de evidências não foi suficiente para estabelecer a ausência de dúvida para tal relação, necessitando de outros estudos para confirmar essa hipótese. O uso de oximas no tratamento de intoxicações por carbamatos não é recomendado. A análise dos desfechos estatisticamente significantes de cada estudo selecionado teve como resultado a ausência de evidências de benefício do uso de oximas para pacientes intoxicados por organofosforados, com evidências de maior manifestação de reações adversas, aumento da necessidade de suporte hospitalar e possível aumento do óbito.

Palavras-Chave: Inseticidas, Intoxicação, Antídotos, Terapêutica, Inibidores da Acetilcolinesterase.

ABSTRACT

The study searched, categorized and summarized scientific evidence of the last decade for both the use of atropine and oxime in poisoned patients' therapy for carbamates and organophosphates insecticides. Conducted through an integrative review, use articles found in the collections: Biblioteca Virtual em Saúde, Portal de Periódicos da CAPES/MEC and Medline. A total of 270 search results were analyzed, including a total of 74 articles, which were categorized by methodology assessing the level of evidence on the subject in each collection. The result was mostly low evidence of articles, but seven high evidence items were selected. Use of atropine to poisoning carbamates and organophosphates is well established, the analysis of studies indicated that rapid atropinization may be beneficial for intoxicated patients, but the amount of evidence was insufficient to establish that such a relationship is absent of doubt, requiring further studies to confirm this hypothesis. Use of oximas in therapy for carbamate poisonings is not recommended. The analysis of statistically significant outcomes of each selected study resulted in the absence of evidence of benefit from the use of oximes for patients poisoned by organophosphates, with evidence of major adverse reactions, increased need for hospital support and possible increased mortality.

Keywords: Insecticides, Poisoning, Antidotes, Therapeutics, Cholinesterase Inhibitors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química geral dos inseticidas organofosforados.....	13
Figura 2 - Estruturas químicas de inseticidas carbamatos.....	14
Figura 3 - Reativação da colinesterase sérica por oximas.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Filtros utilizados por acervo.....	22
Tabela 2 - Número de artigos totais, incluídos e excluídos por acervo.....	25
Tabela 3 - Metodologias dos artigos incluídos por acervo.....	26
Tabela 4 - Artigos de alta evidência selecionados para síntese.....	27
Tabela 5 - Apresentação dos artigos selecionados para síntese integrativa.....	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1	Propriedades.....	13
2.2	Toxicocinética e Toxicodinâmica.....	14
2.3	Intoxicação.....	16
2.4	Tratamento.....	17
3	OBJETIVOS.....	19
4	MÉTODO.....	20
4.1	Identificação do problema.....	21
4.2	Busca na literatura.....	22
4.3	Categorização dos estudos.....	23
4.4	Avaliação dos estudos.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1	Mapeamento.....	25
5.2	Síntese.....	27
5.2.1	<i>Atropina</i>.....	32
5.2.2	<i>Oximas</i>.....	33
6	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

Praguicidas são produtos destinados a prevenir, combater, repelir ou mitigar qualquer praga. De acordo com o tipo de praga a qual se destinam, os praguicidas podem ser classificados em: inseticidas, herbicidas, fungicidas e raticidas (GOLDFRANK, 2011). Os compostos carbamatos e organofosforados são utilizados regularmente no controle e combate de pragas, principalmente como inseticidas (agrícola, doméstico e veterinário) e como acaricidas, nematocidas, fungicidas e herbicidas, no controle de parasitas em diversas produções agropecuárias e plantas ornamentais (OGA, 2008).

O primeiro potente organofosforo anticolinesterásico foi sintetizado em 1854 (GOLDFRANK, 2011). O primeiro inseticida organofosforado, pirofosfato tetraetila (TEPP), foi desenvolvido na Alemanha durante a Segunda Guerra Mundial como um substituto da nicotina. O TEPP, embora fosse eficaz, era instável no meio ambiente. Então, houve um esforço para desenvolver compostos mais estáveis, o que resultou no desenvolvimento do inseticida organofosfato Paration em 1944 (WILLIAMS, 2000).

Entre os compostos derivados estruturalmente dos ácidos fosfórico, tiofosfórico, ditiofosfóricos e fosfônico, com seus análogos na forma de ésteres, encontram-se substâncias com alto grau de ação inseticida (MIDIO & MARTINS, 2000).

O primeiro registro de carbamatos data do século 19, Jobst e Hesse isolaram a partir da *Physostigma venenosum* o alcaloide ativo nomeado de fisostigmina. Posteriormente, Vé e Leven obtiveram a forma cristalizada da fisostigmina e a nomearam de eserina. Na primeira metade do século XX através do processo de síntese dos ésteres alifáticos do ácido carbâmico iniciou-se o desenvolvimento e introdução dos carbamatos, inicialmente utilizados como fungicidas (GOLDFRANK, 2011).

Compostos organofosforados tornaram-se praguicidas usados amplamente como substitutos para os inseticidas organoclorados persistentes. Inseticidas organofosforados não sofrem bioacumulação em tecidos e organismos ou no meio ambiente, como os organoclorados. No entanto, por causa da toxicidade aguda de alguns dos compostos organofosforados, outra classe de inseticidas, os piretróides, está se tornando mais amplamente utilizada. Deve notar-se que os compostos organofosforados são utilizados não

só como praguicidas. Produtos químicos desta classe também são utilizados como agentes terapêuticos para o tratamento de glaucoma e miastenia grave em humanos, ou para fins bélicos como armas químicas (GOLDFRANK, 2011).

Organofosfatos e carbamatos são inseticidas usados contra insetos em todas as fases de seu desenvolvimento, mas principalmente para matar insetos adultos. Esses inseticidas são usados para proteger animais de criação, colheita, domicílios e comunidades dos efeitos diretos e indiretos produzidos pelos insetos e das doenças que transmitem. Na agricultura, os compostos mais usados são: paration, malation, clorpirofós e diclorvos. Os compostos organofosfonatos também se encontram em cenário militar esses organofosforados são gases neurotóxicos foram utilizados em diversos conflitos militares e atos de terror nas últimas décadas; os mais comuns são: sarin, tabun, soman e VX (LEIBSON & LIFSHITZ, 2008).

A Organização Mundial de Saúde aponta que, no mundo, há uma escassez de informação a respeito do número de intoxicações intencionais e não intencionais causadas por praguicidas, mas estima que por ano 355.000 pessoas em todo o mundo morrem devido à exposição não intencional a esses compostos (WHO 2003). Mundialmente, os praguicidas anticolinesterásicos são responsáveis por mais mortes, em casos de intoxicação aguda, do que qualquer outro xenobiótico (GOLDFRANK, 2011), a estimativa apenas para os organofosforados é de 200.000 mortes anuais que ocorrem, sobretudo em países em desenvolvimento (WHO 2008).

Dados da Fundação Oswaldo Cruz, através do Sistema Nacional de Informações Toxicológicas Farmacológicas (SINITOX) mostram que em 2012, no Brasil, houve 99035 casos de intoxicação envolvendo humanos e 397 óbitos registrados. Embora com apenas 4,7% do total de casos registrados, o grupo classificado como agrotóxicos de uso agrícola foi responsável por 32,7% dos óbitos, sendo o grupo de maior letalidade. O Nordeste em particular tem uma taxa de óbitos (8,33%) para esse grupo muito superior a média nacional de 2,79% (FIOCRUZ 2012).

No ano de 2005, em Fortaleza, Ceará, um estudo utilizando dados do Instituto Dr. José Frota (IJF) mostrou que dos 388 casos de intoxicações verificados, 69,1% foram por carbamatos, seguidos de 9,5% por organofosforados, se dando majoritariamente (94,6%) por via oral e frequentemente devido a tentativas de suicídio com 88,7% de ocorrência em zona urbana, (LIMA *et al.* 2008). Nacionalmente, 51,1% dos acidentes com agrotóxicos de uso agrícola ocorreram em zona urbana, segundo dados do SINITOX (FIOCRUZ 2012).

A presença massiva desses produtos em ambiente urbano revela um problema de saúde pública e sanitário que é a venda e uso irregular de carbamatos e organofosforados principalmente como raticidas, principalmente o carbamato Aldicarb, vendido ilegalmente, de forma pura ou misturado. O registro do Temik® (Aldicarb), conhecido popularmente como *chumbinho* foi cancelado pelo ato 54, de 9 de outubro de 2012 do Diário Oficial da União, mas ainda há venda e acidente por esta substância no Brasil de acordo com notícias e relatos dos centros de toxicologia em todo país.

Carbamatos e organofosforados são compostos anticolinesterásicos, com toxicidade variada para o ser humano. Em casos de intoxicação aguda em humanos o tratamento envolve procedimentos de ressuscitação, descontaminação gástrica, tratamento de suporte e uso de antídotos (SHANNON, 1998). Dada a importância devido à alta taxa de óbito relativa a esse tipo de intoxicação, a otimização e atualização dos procedimentos utilizados devem ser constantes.

Com respeito ao tratamento, a mudança ou atualização de procedimentos deve ser feita da forma mais responsável possível. Para auxiliar na tomada de decisões, é apropriado utilizar-se da abordagem da Saúde Baseada em Evidências, definida pelo Centro Cochrane do Brasil, como:

A Saúde Baseada em Evidências é uma abordagem que utiliza as ferramentas da Epidemiologia Clínica; da Estatística; da Metodologia Científica; e da Informática para trabalhar a pesquisa; o conhecimento; e a atuação em Saúde, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão nesse campo.

A abordagem se norteia no compromisso da busca explícita e honesta das melhores evidências científicas da literatura médica, através de métodos bem definidos para avaliação crítica e revisões sistemáticas da literatura médica. (ATALLAH & CASTRO, 1998).

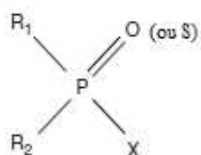
Face ao exposto, o presente trabalho procura executar uma busca na publicação científica disponível às instituições federais de nível superior, com a finalidade de realizar uma síntese dos resultados de estudos que abordam a intervenção por terapia mediante o uso de antídotos, atropina e oximas, utilizada no tratamento das intoxicações agudas por carbamatos e organofosforados. Tal síntese estará disponível para auxiliar na tomada de decisões por todos os profissionais de saúde, especialmente aqueles envolvidos com o atendimento de urgência e emergência de intoxicados.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 PROPRIEDADES DOS INSETICIDAS ANTICOLINESTERÁSICOS

Os inseticidas organofosforados podem ser representados pela fórmula geral apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura química geral dos inseticidas organofosforados.

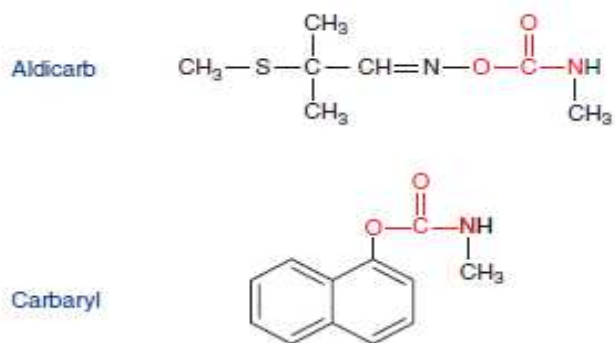


Fonte: adaptado de GOLDFRANK (2011, p.1451)

Nessa estrutura, X é o grupo que se desloca na fosforilação da acetilcolinesterase (ACHE) pelo OF, sendo também o mais sensível à hidrólise. Nas posições R₁ e R₂ geralmente estão presentes os grupos alcoxila, metoxila (–OCH₃) ou etoxila (–OC₂H₅), embora outros substituintes sejam possíveis. Ligado ao fósforo, através de uma ligação dupla, encontra-se um átomo de oxigênio ou enxofre. Caso seja o enxofre, o composto é designado como tiofosfato. Com base nas diferenças químicas, os organofosforados podem ser divididos em várias subclasses, que incluem fosfatos, tiofosfatos, fosfoamidatos, fosfonatos e outros. Esses compostos têm alta toxicidade aguda, com valores de DL₅₀ determinados por via oral em ratos sempre menores do que 50 mg/kg (KLAASSEN, 2013).

Os inseticidas carbamatos (agentes anticolinesterásicos) têm estrutura química variável, mas todos derivam do ácido carbâmico, sendo a maioria N-metilcarbamatos (Figura 2). Esses compostos diferem quanto a sua toxicidade aguda, que varia de toxicidade baixa a moderada (por exemplo, o carbaril) a toxicidade extremamente alta como é o caso do aldicarb. O valor da dose letal 50% (DL₅₀), determinada por via oral em ratos é de 400 mg/kg para o carbaril e 0,8 mg/kg para o aldicarb (KLAASSEN, 2013).

Figura 2 - Estruturas químicas de inseticidas carbamatos.



Fonte: adaptado de KLAASEN (2013, p.946).

2.2 TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA

Os organofosforados são bem absorvidos no trato gastrointestinal, trato respiratório, membranas mucosas e conjuntivas, seja por ingestão, inalação ou contato tóxico. A absorção dérmica em pele íntegra é limitada, sendo potencialmente maior em caso de dermatites ou danos na pele (GOLDFRANK, 2011). O tempo para atingir a concentração sérica após a exposição por via oral é desconhecido. Estudos em voluntários, utilizando baixas doses de clorpirifós, encontraram concentração máxima em de cerca de 6 horas após ingestão oral. No entanto, pacientes que ingeriram grandes quantidades de “oxons” ou “tions” apresentaram sintomas em minutos, sugerindo que a absorção pode ser rápida.

Os organofosforados, em sua maioria, são lipofílicos, têm grande volume de distribuição e são capazes de se distribuírem rapidamente em tecidos e gorduras, onde se acumulam. A distribuição é mais rápida na gordura cervical marrom e glândulas salivares, com concentrações elevadas também no fígado, rins e outros tecidos adiposos. A redistribuição do composto armazenado permite a detecção de concentrações circulantes em até 48 dias após a ingestão. Os carbamatos são absorvidos através da derme e mucosas, por inalação e ingestão (GOLDFRANK, 2011).

Os carbamatos são absorvidos através da derme e mucosas, por inalação e ingestão. Após a administração por via oral em ratos, o tempo necessário para que se estabeleça concentração sérica é de até 30 minutos. A inibição de colinesterases cerebrais, sua

característica lipofílica e a presença de elevadas concentrações no líquido cefalorraquidiano evidenciam sua ação também no cérebro. Não havendo diferenças quando comparados aos organofosforados neste aspecto (GOLDFRANK, 2011).

Os inseticidas organofosforados e carbamatos exercem sua ação tóxica através da inibição de esterases. Dentre estas, se destaca como o principal alvo desses compostos a enzima ACHE, uma esterase-B, cuja função fisiológica é a degradação da acetilcolina, um importante neurotransmissor que atua tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico (autônomo e somático-motor) (KLAASSEN, 2013).

A acetilcolina é um neurotransmissor que se encontra tanto em gânglios simpáticos como parassimpáticos, junções neuromusculares esqueléticas, junções terminais de todos os nervos parassimpáticos pós-ganglionares, fibras simpáticas pós-ganglionares, na maioria das glândulas sudoríparas e em algumas terminações nervosas do sistema nervoso central. Quando o axônio terminal é despolarizado, vesículas contendo acetilcolina liberam esse neurotransmissor na fenda sináptica ou junção neuromuscular esquelética. A acetilcolina liga-se a receptores pós-sinápticos específicos, receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, induzindo sua ativação (via proteína G em receptores muscarínicos e canais iônicos em receptores nicotínicos). A ativação altera os fluxos de potássio, sódio e cálcio presentes nas células nervosas propagando o potencial de ação (GOLDFRANK, 2011).

Após exercer sua ação, a acetilcolina é degradada exclusivamente por meio de reação de hidrólise catalisada pela ACHE, da qual resultam como produtos colina e ácido acético. A colina é então captada pelo terminal pré-sináptico para a síntese de nova molécula de acetilcolina. A inibição da ACHE por inseticidas organofosforados e carbamatos causa o acúmulo da acetilcolina nas fendas sinápticas, nos diversos locais do organismo onde é liberada e conseqüente estimulação excessiva dos receptores colinérgicos (KLAASSEN, 2013).

Cabe ressaltar que somente na forma “oxon” (P=O), os organofosforados são efetivos inibidores da ACHE. Assim, para atuarem como inibidores da ACHE, os organofosforados que existem na forma “tion” (P=S) precisam ser ativados por biotransformação, por meio de uma reação de oxidação, a dessulfuração, na qual o átomo de enxofre ligado por dupla ligação ao fosforo é substituído por um átomo de oxigênio, ou seja, é convertido na forma “oxon” (GOLDFRANK, 2011; KLAASSEN, 2013).

A interação do organofosforado com a ACHE é conhecida em detalhes. Os organofosforados na forma “oxon” (P=O) fosforila o grupo hidroxila da serina presente no sítio ativo (centro esterásico) da ACHE, que fica impedida de exercer sua ação sobre o substrato fisiológico (acetilcolina). A reação se dá inicialmente com a formação de um complexo de Michaelis, enquanto uma reação subsequente resulta na ACHE fosforilada. Enquanto que a hidrólise da acetilcolina ocorre em alguns microssegundos, a ligação da enzima com o organofosforado é muito estável e nesse caso a hidrólise pode levar desde algumas horas até vários dias para se processar, dependendo da natureza química dos substituintes R₁ e R₂ molécula do composto (KLAASSEN, 2013). A importância do conhecimento desse mecanismo é importante na interpretação do quadro de intoxicação aguda por estes inseticidas.

2.3 INTOXICAÇÃO

Os efeitos da intoxicação por carbamatos são muito semelhantes aos efeitos originados por organofosforados, exceto a relativa curta duração das características colinérgicas devido à rápida hidroxilação da ligação carbamato-acetilcolinesterase. Efeitos persistentes de característica colinérgica não foram reportados (GOLDFRANK, 2011).

A acumulação do neurotransmissor é ponto fundamental no quadro de intoxicação aguda, causando hiperestimulação de receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, presentes em diversos órgãos do corpo. O quadro é conhecido como síndrome colinérgica, composta por: sudorese, salivação excessiva, broncoconstrição, miose, aumento da motilidade gastrointestinal, diarreia, tremores, espasmos musculares e vários efeitos no sistema nervoso central (KLAASSEN, 2013). Uma manifestação distinta nas intoxicações agudas por organofosforados é a síndrome intermediária. Em 24 a 96 horas após a exposição os pacientes podem desenvolver fraqueza muscular proximal progredindo para falência respiratória, mesmo após recuperação da crise colinérgica. A síndrome não é um efeito direto da inibição da acetilcolinesterase, os seus mecanismos subjacentes precisos ainda são desconhecidos (KLAASSEN, 2013; GOLDFRANK, 2011).

Outra manifestação distinta nas intoxicações por organofosforados, não associada à exposição aos carbamatos, com causa devido a intoxicação crônica ou dias a semanas após a

intoxicação aguda é a neuropatia induzida por organofosforados. Ela é resultado da inibição por fosforilação da enzima esterase-alvo da neuropatia, dentro do tecido nervoso. Achados patológicos demonstram danos principalmente em nervos motores longos com degeneração axonal precedendo a desmielinização (GOLDFRANK, 2011).

A mortalidade é devida principalmente a falência respiratória seguida de hipóxia resultante dos efeitos muscarínicos nos sistemas cardiovascular e respiratório manifestam por broncoespasmos, broncorreia, aspiração, bradidisritmias ou hipotensão, bem como efeitos nicotínicos e convulsões (GOLDFRANK, 2011). O manejo do quadro envolve medidas de suporte, paliativas e terapêuticas.

2.4 TRATAMENTO

O tratamento inicial mais adequado é assegurar ventilação aérea viável, seguido de estabilização das funções cardiorrespiratórias revertendo os efeitos muscarínicos excessivos e tratar as convulsões não secundárias à hipóxia (GOLDFRANK, 2011). Em casos onde a via de exposição é a oral, procedimentos de lavagem gástrica podem ser úteis até algumas após a ingestão. Devido ao quadro envolvendo paralisias, coma e convulsões a proteção das vias aéreas é necessária. O uso de carvão ativado é recomendado utilizando apenas uma dose simples de 1 g/kg. Com respeito à utilização de múltiplas doses de carvão ativado não há benefício comprovado. (GOLDFRANK, 2011; EDDLESTON *et al.*, 2008b).

A terapêutica dessa intoxicação envolve além dos aspectos de suporte e manutenção, terapia antimuscarínica e uso de oximas. (KLAASSEN, 2013; GOLDFRANK, 2011). Para pacientes intoxicados por carbamatos o tratamento é idêntico ao tratamento para organofosforados, excetuando-se pelo uso de oximas que não são recomendadas (GOLDFRANK, 2011).

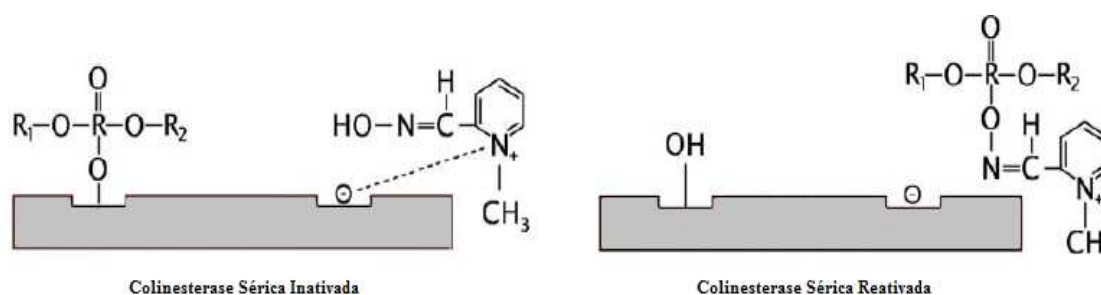
A atropina, um alcalóide antimuscarínico, é uma amina terciária com ação central e periférica, geralmente disponível na forma de sulfato (SWEETMAN, 2009). Ela antagoniza competitivamente os receptores muscarínicos, revertendo o quadro de secreções excessivas, miose, broncoespasmo, vômitos, diarreia, diaforese e incontinência urinária (GOLDFRANK, 2011). Utilizada em doses iniciais, para adultos, de 2 mg por via intramuscular ou via intravenosa, a cada 10 a 30 minutos até que sejam revertidos os efeitos muscarínicos ou em caso de aparecimento de sinais e sintomas produzidos pela atropina. Em casos moderados a

graves, o estado de atropinização é mantido por pelo menos dois dias e além, desde que ainda evidentes os sintomas (SWEETMAN, 2009).

A velocidade de regeneração hidrolítica da colinesterase é diferente para carbamatos e organofosforados. Para carbamatos, a inibição é transitória e rapidamente reversível, uma vez que existe rápida reativação da enzima carbamilada na presença de água. A acetilcolinesterase fosforilada por um organofosforado tem regeneração hidrolítica muito lenta, este processo pode ser melhorado utilizando uma oxima, tal como a pralidoxima e obidoxima (GOLDFRANK, 2011).

As oximas são reativadores da colinesterase, usado como adjunto, mas não substituto da atropina para intoxicações por organofosforados. A Pralidoxima geralmente é disponível em forma de cloreto ou mesilato (SWEETMAN, 2009). O mecanismo da reativação da colinesterase se dá pelo nitrogênio aromático positivamente carregado da pralidoxima que é atraído para a região aniônica da acetilcolinesterase, permitindo que a região reativa da oxima torne-se fosforilada em substituição a acetilcolinesterase, reativando-a (Figura 3) (GOLDFRANK, 2011). Pode ser administrada por injeção intravenosa lenta durante 5 a 10 minutos, por infusão intravenosa durante 15 a 30 minutos ou por injeção subcutânea ou intramuscular e também tem sido administrada por via oral. Em doses de 1 a 2 g após serem aparentes efeitos da atropina, a pralidoxima é repetida após 1 hora e a cada 8 a 12 horas se necessário (SWEETMAN, 2009).

Figura 3 – Reativação da colinesterase sérica por oximas.



Fonte: adaptado de GOLDFRANK (2011, p.1460).

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar, com base nas evidências científicas recentes, a efetividade e segurança no uso de atropina e oximas para o tratamento de pacientes humanos intoxicados agudamente por carbamatos e organofosforados.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Mapear, de forma sistemática, os artigos científicos encontrados na literatura em busca da discussão a respeito de intoxicações humanas por carbamatos e/ou organofosforados citando atropina e/ou oximas.

2) Realizar a síntese dos resultados, dos artigos de alta evidência encontrados, relativos à efetividade e segurança no uso de atropina e/ou oximas nas intoxicações agudas por carbamatos ou organofosforados, disponibilizando-a para auxiliar nas tomadas de decisões a respeito do tema.

4 MÉTODO

O trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica sobre o campo dos antídotos mais utilizados em intoxicações humanas por inseticidas anticolinésterasicos, atropina e oximas, com mapeamento e síntese integrativa da literatura, referente às publicações dos últimos 10 anos. Resultando em uma revisão integrativa, que difere da revisão narrativa de literatura e da revisão sistemática.

A revisão narrativa de literatura é constituída de: Introdução, Desenvolvimento, Comentários e Referências. Sem necessidade de um método sistemático de busca ou objetivando responder um questionamento específico (ROTHER, 2007).

Revisões sistemáticas são tipos de estudos secundários que avaliam, interpretam e identificam toda pesquisa relevante disponível sobre uma questão particular, tópico de interesse, área de estudo ou fenômeno de interesse (KITCHENHAM, 2004). O processo de revisão sistemática pode gerar um ou ambos dos seguintes produtos: mapeamento sistemático; síntese de pesquisa sistemática.

O mapeamento sistemático busca identificar os tipos de estudos disponíveis, em quais bases estão indexados, onde foram publicados, quais resultados apresentam sobre a questão levantada. Estudos de mapeamento investigam áreas de interesse, indicando se o campo necessita de mais estudos teóricos e empíricos ou destacando áreas com quantidade de pesquisa que se beneficiariam de revisão sistemática que propõe uma síntese ou apenas explicita as evidências encontradas, através do mapeamento (KITCHENHAM *et al.*, 2009).

A síntese de estudos por revisão sistemática, principalmente ao utilizar ferramentas de meta-análise, possui alta evidência e pode guiar recomendações para a atualização de intervenções na área da saúde. Devido a isso, a Cochrane Collaboration desenvolveu um método rigoroso de revisão sistemática, focado em ensaios randomizados que são os únicos capazes de se precaver contra diferenças sistemáticas das características intrínsecas dos sujeitos do estudo. Estudos não randomizados podem ser incluídos, mas eles inferem um maior viés e é necessária uma avaliação criteriosa para incluí-los (HIGGINS, 2011). Para a síntese de diversos estudos com metodologias diferentes e diferentes níveis de evidência pode ser utilizada a revisão integrativa.

As revisões integrativas são o tipo mais aberto dos métodos sistemáticos de revisão de pesquisa, que permite a inclusão de qualquer tipo de pesquisa, experimental e não experimental, a fim de entender melhor um campo de interesse. Além disso, revisões integrativas podem ser realizadas para uma grande diversidade de propósitos: definir conceitos, rever teorias, para analisar as evidências e analisar questões metodológicas de um determinado tema (WHITTEMORE, 2005). O uso da síntese integrativa permite observar e discutir um tema, utilizando diversos tipos de estudo de forma a sumarizar evidências que possam contribuir para a atualização do conhecimento e para a medicina baseada em evidências (BROOME, 1993).

Métodos explícitos e sistemáticos para a análise de dados das revisões integrativas são necessários para proteger o estudo contra o viés e melhorar a precisão das conclusões. Whittemore propõe desenvolver este tipo de estudo obedecendo a quatro etapas: identificação do problema, busca de literatura, categorização dos estudos e análise dos estudos (WHITTEMORE, 2005).

3.1. IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

O campo da pesquisa bibliográfica foi determinado utilizando-se a estratégia PICO, que significa: Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfechos). A estratégia PICO auxilia a construção da pergunta pesquisa e da busca bibliográfica, facilitando a localização de forma acurada e facilitada da informação científica disponível (SANTOS *et al.*, 2007), além de guiar a escolha dos palavras-chave utilizados na busca. A pergunta foi formulada considerando o descrito em:

- 1) População: Pacientes humanos adultos, sem comorbidade ou condição especial, intoxicados agudamente por agentes anticolinesterásicos carbamatos e organofosforados.
- 2) Intervenção: Uso de antídotos atropina e/ou oximas.
- 3) Comparação: Diferentes regimes de dose e/ou comparação com placebo para terapias utilizando antídotos: atropina e/ou oximas.
- 4) Desfechos: Segurança (agravos) e efetividade (necessidade de suporte hospitalar, óbito).

Formulando por fim a questão: A utilização de atropina e/ou oximas em casos de intoxicação humana aguda por agentes carbamatos e organofosforados é segura e efetiva?

3.2. BUSCA NA LITERATURA

A pesquisa foi realizada utilizando os buscadores dos acervos: Medline (*via pubmed*), Portal de Periódicos CAPES/MEC (CAPES) e Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando a conexão *proxy* disponibilizada pela Universidade Federal do Ceará.

A busca em cada acervo se deu por assunto, para todos os campos, utilizando as seguintes palavras-chaves: *((((Carbamate) OR Organophosphate) AND Poisoning) AND Acute) AND Therapy*.

Os filtros utilizados semelhantes a todos os buscadores objetivaram direcionar a busca para artigos publicados entre janeiro de 2005 e março de 2015, nas línguas: portuguesa, espanhola e inglesa. Em cada um dos acervos foram usados filtros adicionais diferentes, devido às diferenças dos *softwares* disponíveis nos portais, descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Filtros utilizados por acervo.

ACERVO	FILTROS UTILIZADOS
Medline (via Pubmed)	<ul style="list-style-type: none"> • Species: Humans. • Text availability: Full Text. • Subjects: Toxicology.
Portal da Biblioteca Virtual em Saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical aspect: Therapy. • Limit: Humans. • Full text: Available.

Portal de Periódicos CAPES/MEC	<ul style="list-style-type: none"> • Tópicos: Humans, Oximes, Atropine, Antídotos e Poisoning. • Tipo de recurso: Recursos Textuais (excluído) e Atas de Congresso(excluído). • Nível superior: Periódicos revisados por pares.
--------------------------------	--

3.3. CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos inclusos na amostra foram aqueles cujo tema é a terapia de intoxicações humanas agudas por carbamatos e/ou organofosforados em adultos utilizando atropina e/ou oximas. Os artigos encontrados na busca, referentes a outros temas, como populações ou antídotos diferentes, foram excluídos.

A etapa de categorização se propõe a criar mecanismos e instrumentos para organizar a extração de informações dos artigos. Para o mapeamento foi utilizada toda amostra, contabilizando os artigos totais, incluídos, excluídos, além das metodologias utilizadas nos estudos, os quais foram apresentados em tabelas.

Os artigos os quais o nível de evidência científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine aponta como de nível: 1, 2 ou 3, foram selecionados; para a síntese integrativa. A organização das informações de cada artigo necessárias para a síntese integrativa foi realizada e apresentada em tabela, contendo: título, autoria, fonte, nível de evidência, grau de recomendação, objetivo, desfechos/resultados.

3.4. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS

Esta é a etapa central do trabalho. O rigor exercido nas etapas, anteriormente descritas confere uma segurança maior da informação a ser analisada nos artigos selecionados.

O mapeamento analisou as metodologias utilizadas nos estudos e a disponibilidade dos artigos em formato integral, enquanto a síntese foi realizada utilizando desfechos provenientes dos artigos de alta evidência. Destes foram selecionados dados referentes à necessidade de

suporte hospitalar, agravo ou complicações do quadro do paciente intoxicado e óbito, discutindo somente os dados significantes de valor-p menores que 0,05.

Nesse ponto foram analisados os desfechos dos artigos, conclusões e sua evidência, observando as características de coesão e qualidade, identificando possíveis vieses para a discussão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MAPEAMENTO

Os artigos encontrados na busca foram analisados por seu resumo, com o objetivo de verificar se tratavam do tema terapia de pacientes humanos adultos intoxicados agudamente por carbamatos ou organofosforados utilizando atropina e/ou oximas. Entretanto, mesmo com a utilização de palavras-chave e filtros, uma grande parcela dos resultados era relativa à diagnóstico, prognóstico, epidemiologia, estudos econômicos, outros antídotos, intoxicação crônica, achados fisiopatológicos, dentre outros. A inclusão teve como parâmetro a temática terapêutica, sendo excluídos todos os outros temas.

A amostra deste estudo foi constituída por três conjuntos de artigos, referentes a cada acervo de base de dados de utilizado, que foram observados isoladamente, pois poderiam ter duplicidade de artigos em seus conteúdos. O resultado inicial de cada busca gerou uma grande quantidade de artigos que não tratavam do tema terapêutico, apesar das palavras-chave utilizadas serem idêntico e induzirem a uma busca direcionada. A busca na BVS teve um total de 33 artigos com inclusão de 14 que tratavam do tema terapia, enquanto a busca na CAPES teve incluído 25 de um total de 102 e a busca via Pubmed 35 artigos de 135. A alta taxa de inclusão, com menor resultado total, da busca na BVS pode ser explicada por uma melhor ferramenta de filtro de artigos. O filtro: *terapia*, que não é disponível nos outros mecanismos de acesso utilizados. Conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Número de artigos totais, incluídos e excluídos por acervo.

ACERVO	Nº TOTAL	Nº INCLUÍDOS	Nº EXCLUÍDOS
Biblioteca Virtual em Saúde	33	14	19
Medline (via Pubmed)	135	35	100
Portal de Periódicos CAPES/MEC	102	25	77

Todos os trabalhos incluídos foram analisados quanto sua metodologia e contabilizados para posterior análise, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Metodologias dos artigos incluídos por acervo.

ACERVO	Nº DE ARTIGOS POR METODOLOGIA
Biblioteca Virtual em Saúde	Coorte Prospectivo: 1 Ensaio Clínico: 0 Estudos Retrospectivos: 3 Experimental/ <i>In Vitro</i> : 0 Meta-análise: 0 Relatos de casos: 2 Revisão de Literatura: 6 Revisão Sistemática: 2
Medline (via pubmed)	Coorte Prospectivo: 1 Ensaio Clínico: 2 Estudos Retrospectivos: 5 Experimental/ <i>In Vitro</i> : 1 Meta-análise: 2 Relatos de casos: 8 Revisão de Literatura: 15 Revisão Sistemática: 1
Portal de Periódicos CAPES/MEC	Coorte Prospectivo: 0 Ensaio Clínico: 3 Estudos Retrospectivos: 2 Experimental/ <i>In Vitro</i> : 2 Meta-análise: 0 Relatos de casos: 3 Revisão de Literatura: 15 Revisão Sistemática: 0

Os artigos de alta evidência, tais como: ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas encontradas foram dois em 14 na BVS, cinco em 35 na Medline e três em 25 na CAPES. Dois acervos (Medline e BVS) encontraram meta-análises e revisões sistemáticas, através da CAPES apenas ensaios clínicos foram encontrados. O fato evidencia que a busca em um único acervo não é adequada, pois não seriam encontrados com metodologia de síntese de estudos, essenciais para tomada de decisões.

A se destacar, o nível de evidência geral encontrado foi satisfatório para a síntese, mas relevou-se baixo em sua totalidade, apesar da pesquisa ter um questionamento amplo, envolvendo dois grupos de inseticidas e dois antídotos utilizados. Revisões de literatura, relatos de caso e experimentos *in vitro* tiveram alta proporção: oito em 14 na BVS, 24 em 35 na Medline e 20 em 25 na CAPES. A baixa presença de ensaios clínicos pode ser explicada, além dos custos econômicos que os envolve, pela dificuldade de realizá-los na área de toxicologia clínica devido à necessária condução ética requerida pelas diretrizes da Boa Prática Clínica.

5.2 SÍNTESE

Dez resultados de alta evidência da busca nos três conjuntos de artigos incluídos foram analisados para síntese. Dentre os artigos incluídos, o de Perera *et al.* (2008) foi encontrado em dois acervos, BVS e Medline. Isso também ocorreu com o artigo de Buckley *et al.* (2011) disponível na BVS e Medline. Na verdade, os artigos incluídos eram apenas oito, Destes, 01 artigo foi excluído, pois se tratava de uma versão anterior do artigo de Buckley *et al.* (2011). Restaram, portanto, sete artigos selecionados para a síntese os quais são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Artigos de alta evidência selecionados para síntese.

Nº	AUTORIA	METODOLOGIA	ACERVO
01	Pawar <i>et al.</i> (2006)	Ensaio Clínico	CAPES
02	Peter <i>et al.</i> (2006)	Meta-análise	Medline
03	Rahimi <i>et al.</i> (2006)	Meta-análise	Medline
04	Perera <i>et al.</i> (2008)	Coorte Prospectivo	BVS; Medline

05	Eddleston et al (2009)	Ensaio Clínico	CAPES
06	Buckley <i>et al.</i> (2011)	Revisão Sistemática	BVS; Medline
07	Abedin <i>et al.</i> (2012)	Ensaio Clínico	Medline

A amostra selecionada foi analisada, cada artigo apresentada em tabela (Tabela 5) com identificação explícita, avaliação do nível de evidência, desfechos e resultados, porém somente aqueles com significância estatística, sendo descartados quaisquer resultados apresentados com valor-p igual ou maior que 0,05 ou conclusões de estudos discursivos não suficientemente embasados.

Tabela 5 – Apresentação dos artigos selecionados para síntese integrativa

Nº	INFORMAÇÕES DO ARTIGO	
Artigo 01	Título	Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial.
	Autoria	Kirti S Pawar, Ramesh R Bhoite, Chandrakant P Pillay, Sujata C Chavan, Dhananjay S Malshikare, Saraswati G Garad
	Fonte	The Lancet – Dezembro de 2006
	Nível de evidência	1b
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Comparação de duas posologias diferentes de Pralidoxima em intoxicação organofosforados.
	Desfechos/Resultados	Grupo estudo reduz: tempo de necessidade de ventilação a metade, óbito (RR = 0,13) e pneumonia (RR = 0,23).

Artigo 02	Título	Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques.
	Autoria	JV Peter, JL Moran, and P Graham.
	Fonte	Critical Care Medicine 2006
	Nível de evidência	2a
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Meta-análise de estudos comparando uso de oximas com placebo.
	Desfechos/Resultados	Uso de oximas eleva necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (RR=5,26)
Artigo 03	Título	Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials.
	Autoria	Roja Rahimi, Shekoufeh Nikfar, Mohammad Abdollahi
	Fonte	Human & Experimental Toxicology – Maio de 2006
	Nível de evidência	1a
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Meta-análise de estudos comparando uso de oximas com placebo.
	Desfechos/Resultados	Uso de oximas leva a aumento do óbito (RR=2,17) e maior necessidade de ventilação (RR=1,53).

Artigo 04	Título	Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study
	Autoria	PMS Perera, S Shahmy, I Gawarammana , AH Dawson
	Fonte	Human & Experimental Toxicology – Setembro 2008
	Nível de evidência	2b
	Grau de recomendação	B
	Objetivo	Comparação de duas posologias diferentes de atropina atropina em intoxicações por carbamatos e organofosforados.
	Desfechos/Resultados	Redução de efeitos adversos da atropina (RR=0,05) e aumento da necessidade de ventilação (RR=7,66).
Artigo 05	Título	Pralidoxime in Acute Organophosphorus Insecticide Poisoning—A Randomised Controlled Trial
	Autoria	Michael Eddleston, Peter Eyer, Franz Worek, Edmund Juszczak, Nicola Alder, Fahim Mohamed, Lalith Senarathna, Ariyasena Hittarage, Shifa Azher, K. Jeganathan, Shaluka Jayamanne, Ludwig von Meyer, Andrew H. Dawson, Mohamed Hussain Rezvi Sheriff, Nick A.Buckley
	Fonte	PLoS Medicine – Junho de 2009
	Nível de evidência	1b
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Comparação entre uso de pralidoxima com placebo.
	Desfechos/Resultados	Aumento da severidade do quadro: taquicardia (Dose inicial RR= 1,94 e infusão contínua=2,06) e hipertensão (Dose inicial RR=13,05 e Infusão contínua RR=2,06)

Artigo 06	Título	Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning.
	Autoria	Buckley Nick A, Eddleston Michael, Li Yi, Bevan Marc, Robertson Jane.
	Fonte	Cochrane Database of Systematic Reviews - 2011
	Nível de evidência	1a
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Quantificar a segurança e efetividade da administração de oximas para intoxicação aguda por praguicidas organofosforados.
	Desfechos/Resultados	Redução do aparecimento da síndrome intermediária (RR=0,94) em estudos comparando dois regimentos diferentes de oximas. Redução da necessidade de ventilação (RR=0,72) em estudos comparando dois regimentos diferentes de oximas.
Artigo 07	Título	Open-Label Randomized Clinical Trial of Atropine Bolus Injection Versus Incremental Boluses Plus Infusion for Organophosphate Poisoning in Bangladesh
	Autoria	Mohammed Joynal Abedin, Abdullah Abu Sayeed, Ariful Basher, Richard J Maude, Gofranul Hoque
	Fonte	American College of Medical Toxicology 2012
	Nível de evidência	1b
	Grau de recomendação	A
	Objetivo	Comparação da efetividade e segurança entre dois regimes de dose de atropina para intoxicação aguda por organofosforados.
	Desfechos/Resultados	Redução do óbito (RR=0,35), Intoxicação por atropina (RR=0,42) e aparecimento de síndrome intermediária (RR=0,29).

*(RR): Risco relativo.

Os sete artigos selecionados para a síntese formam um conjunto composto por artigos que tratam isoladamente de cada antidoto. Para a análise foram divididos em dois grupos, de acordo com o antidoto utilizado, oximas ou atropina.

5.2.1 *Atropina*

Dois artigos, estudos primários, trataram do uso de atropina, um antagonista muscarínico, na intoxicação aguda por agentes anticolinesterásicos. Ambos compararam diferentes regimes de doses para o uso de atropina, tendo em vista sua segurança e efetividade.

Perera *et al.* (2008) trataram do tema envolvendo tanto carbamatos como organofosforados. Nesse estudo de coorte prospectivo foram comparados resultados entre centros de atendimento as intoxicações, onde um dos centros utiliza um regime de doses padronizado, definido como titulado, que consiste na administração da atropina, em *bolus*, em dose inicial de 1,5 a 3 mg, dependendo da intensidade dos sinais e sintomas observados, a qual é repetida a cada 5 minutos até a atropinização, seguidas de infusão de 1 a 2 mg/h para a manutenção da atropinização até a recuperação do paciente. Os demais centros não possuem um regime de doses padronizado e conforme relatado pelos autores utilizam a atropina em doses altas, fixas e por infusão, a critério do médico. A pralidoxima foi utilizada a critério do médico e no centro que emprega o regime de doses titulado não é rotineiro o uso desse fármaco. Os pacientes intoxicados por carbamatos não utilizaram pralidoxima.

O estudo clínico randomizado realizado por Abedin *et al.* (2012) abordou somente as intoxicações por organofosforados. A comparação envolveu um grupo de pacientes que recebeu uma dose inicial de atropina de 2 a 5 mg, repetida a cada 10 a 30 minutos até a atropinização e outro grupo tratado com incremento mais rápido das doses de atropina, consistindo de uma dose inicial de 1,8 a 3 mg, repetida a cada 5 minutos até a atropinização, seguidas de infusão de um décimo da dose empregada por hora. A pralidoxima foi utilizada em todos os pacientes com intoxicação aguda por organofosforados atendidos no período de até 36 horas após a exposição, na dose de 30 mg/kg (1 - 2 g em adultos, dose máxima 2 g), administrada lentamente por via intravenosa com taxa máxima de 0,5 g por minuto. O

tratamento com pralidoxima foi repetido na mesma dose e taxa, anteriormente referidas, a cada oito horas por 48 horas.

Procedendo conforme descrito anteriormente, os desfechos (*outcomes*) analisados foram à necessidade de suporte hospitalar, agravo ou complicações do quadro do paciente intoxicado e óbito. O resultado com significância encontrado no estudo de Perera *et al.* (2008) foi a redução, tendendo a eliminação, de reações adversas com risco relativo de 0,05 para o grupo de pacientes que recebeu o regime de doses titulado de atropina, entretanto o uso de tal regime aumentou de forma drástica a necessidade de ventilação com risco relativo de 7,66. No estudo de Abedin *et al.* (2012) o grupo com incremento mais rápido das doses de atropina apresentou bons resultados com significância, com redução de óbito com risco relativo de 0,35, dos sinais de intoxicação por atropina com risco relativo de 0,42 e do aparecimento de síndrome intermediária com risco relativo de 0,29. Além de redução significativa da necessidade de ventilação.

O estudo de Perera *et al.* (2008) trata de ambos os agentes anticolinesterásicos e possui algumas limitações. Comparou um grupo de pacientes submetidos a um regime de doses padronizado com outro grupo que recebeu um regime de doses não definido, sendo este, conforme relatado pelo autor, realizado a critério do médico. O resultado reportado de aumento de óbito com o regime de doses padronizado não foi significativo.

Enquanto que o estudo de Perera *et al.* (2008) trata de ambos os agentes anticolinesterásicos, organofosforados e carbamatos, Abedin *et al.* (2012) abordaram apenas os organofosforados. Entretanto, o determinante encontrado ao analisar os dois estudos foi relativo ao tempo necessário para a atropinização e a quantidade de atropina utilizada para isso. Bons resultados significantes como a menor necessidade de ventilação referida por Perera *et al.* (2008) e a redução tanto de óbito como do aparecimento de síndrome intermediária observada por Abedin *et al.* (2012) foram obtidos com o tempo mais breve para a atropinização.

5.2.2 Oximas

Cinco artigos compõem o grupo que discute a intoxicação aguda por organofosforados e a utilização de oximas como antídoto em adição a terapia com atropina. O grupo é composto por três estudos secundários de síntese (Rahimi *et al.* (2006); Peter *et al.*, (2006) e Buckley *et*

al. (2011), um estudo primário que compara segurança e efetividade no uso da pralidoxima frente ao placebo (Eddleston *et al.* (2009) e um estudo primário que compara dois regimes de doses diferentes da pralidoxima (Pawar *et al.* (2006).

O estudo de Rahimi *et al.* (2006) é uma meta-análise que sintetiza seis ensaios clínicos publicados entre 1995 e 2005, os quais envolveram um total de 162 pacientes submetidos a terapia de uma oxima em adição à atropina e 167 pacientes tratados somente com atropina.

O estudo de Peter *et al.* (2006) é uma meta-análise mais aberta, a qual sintetiza um ensaio clínico randomizado, um estudo controlado, três estudos retrospectivos e um ensaio prospectivo, publicados entre 1991 e 2001. Esses estudos envolveram um total de 188 pacientes tratados com uma oxima em adição à atropina e 194 pacientes que receberam apenas atropina.

Pawar *et al.* (2006) realizaram um ensaio clínico randomizado que compara regimes de doses diferentes de pralidoxima em dois grupos de intoxicados por organofosforados atendidos no período de até 24 horas após a exposição ao inseticida. Os dois grupos receberam atropina administrada por via intravenosa, em *bolus*, em dose inicial de 1,8 a 3,0 mg, repetida até estabilização do paciente. A diferença analisada foi referente ao regime de dosagem utilizado de pralidoxima. O grupo controle recebeu uma dose inicial de 2 g, seguida por administração, em *bolus*, de 1 g a cada quatro horas, durante 48 horas. O grupo de estudo recebeu 2 g, como dose inicial, seguida por infusão de 1 g por hora, durante 48 horas.

O ensaio clínico randomizado realizado por Eddleston *et al.* (2009) compara a utilização de pralidoxima com placebo. Do total de pacientes participantes do estudo, 114 foram tratados com atropina e placebo e 121 pacientes receberam além da atropina, a pralidoxima em dose inicial de 2 g administrada lentamente por via intravenosa, durante 20 minutos, seguida por infusão contínua de 0,5 g por hora, até um máximo de sete dias.

O estudo de Buckley *et al.* (2011) é uma revisão sistemática, que sintetiza sete ensaios clínicos randomizados publicados entre 1995 e 2009. O total de 845 pacientes foi envolvido nos sete estudos revisados. Destes, 479 participaram de estudos que compararam diferentes regimes de doses de pralidoxima e 366 participaram de estudos que compararam o uso de pralidoxima e placebo.

Procedendo conforme descrito anteriormente, foram analisados somente os desfechos que apresentaram significância, tais como óbito, aparecimento de síndrome intermediária,

pneumonia, reações adversas conhecidas das oximas, necessidade de suporte hospitalar para ventilação, tempo de ventilação e internação em unidade de terapia intensiva.

Referente ao óbito, os estudos que compararam o uso de uma oxima ao placebo concluíram que a administração de oxima é sem benefício ou até pode ser prejudicial. Rahimi *et al.* (2006) relataram aumento de óbito com risco relativo de 2,17, quando uma oxima, além da atropina, foi utilizada no tratamento da intoxicação. Ao comparar a dose diária de pralidoxima de 6 g com a dose de 24 g/dia, ambas administradas após uma dose inicial de 2 g, Pawar *et al.* (2006) referiram uma grande redução de óbito com risco relativo de 0,13 quando utilizada a dose maior. Os demais estudos não relataram resultados significantes de prejuízo ou benefício com o uso de uma oxima.

Com respeito à manifestação de síndrome intermediária, pneumonia e reações adversas associadas à pralidoxima, os estudos em Buckley *et al.* (2011) e Pawar *et al.* (2006), que compararam diferentes regimes de doses desse antídoto, mostraram benefício com doses mais altas e os resultados significantes foram a menor ocorrência de pneumonia com risco relativo de 0,23 e leve redução do aparecimento da síndrome intermediária com risco relativo de 0,94. Dentre os estudos que compararam o uso da pralidoxima com placebo, Eddleston *et al.* (2009) referiram um aumento da manifestação de taquicardia com risco relativo de 1,94 na dose inicial e 2,06 durante a infusão contínua, assim como de hipertensão com risco relativo de 13,05 na dose inicial e 2,06 durante a infusão contínua. Os demais estudos não encontraram resultados significantes referentes a complicações do quadro do paciente.

A necessidade de suporte hospitalar foi intensificada com o uso de pralidoxima, fato este demonstrado por estudos que compararam o uso desse antídoto com placebo. Dessa maneira, Peter *et al.* (2006) relataram aumento da necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva com risco relativo de 5,26 e Rahimi *et al.* (2006) referiram aumento desta conduta terapêutica com risco relativo de 1,53. Os estudos que compararam diferentes doses de pralidoxima mostraram benefícios pelo uso deste antídoto em doses mais altas. Assim, Buckley *et al.* (2011) relataram a redução da necessidade de ventilação com risco relativo de 0,72 e Pawar *et al.* (2006) relataram uma redução pela metade do tempo de ventilação.

A presente pesquisa abordou os últimos 10 anos de publicações, mas por conter estudos de síntese, resultou em evidências desde 1991, com o último artigo encontrado de 2011. Não há evidências em estudos comparativos com placebo de qualquer benefício na utilização de oximas, havendo até prejuízo com aumento de reações adversas e da necessidade

de suporte hospitalar, inclusive um artigo relata aumento da taxa de óbito. Doses mais altas de palidoxima podem ser benéficas, como indicaram estudos que comparam diferentes regimes de dose. Entretanto, no caso desses estudos que compararam diferentes regimes de dose, os quais não foram comparados com placebo, a avaliação de segurança e efetividade requer a extrapolação dos resultados obtidos, o que reduz seu grau de recomendação.

6 CONCLUSÃO

A presente pesquisa conseguiu mostrar as evidências recentes sobre o uso de atropina e oximas no tratamento de intoxicações agudas por inseticidas organofosforados e carbamatos, categorizando o nível geral dessas evidências e definindo recomendações através de síntese.

O uso de atropina é bem estabelecido para as intoxicações agudas tanto por organofosforados como carbamatos, não havendo contraditório encontrado em fontes secundárias (EDDLESTON *et al.*, 2004; EDDLESTON *et al.*, 2008a; LEIBSON & LIFSHITZ, 2008; ROSMAN *et al.*, 2009) consultadas na busca realizada a respeito de sua efetividade e segurança. Os estudos incluídos na síntese buscam um aprimoramento quanto à dose de atropina e seu regime de administração, indicando que um menor tempo para a atropinização pode ser benéfico tendo em vista a efetividade. Face à escassez de evidências, visto que a síntese é composta de apenas dois estudos, a relação entre o tempo de atropinização e efetividade deve ser melhor investigada.

As evidências analisadas sugerem que o uso de oximas, no tratamento de intoxicações por carbamatos, não é recomendado. A ausência de estudos recentes indicando tal uso, com forte citação a não recomendação deste em fontes secundárias encontradas na busca (EDDLESTON *et al.*, 2004; EDDLESTON *et al.*, 2008a; LEIBSON & LIFSHITZ, 2008; ROSMAN *et al.*, 2009) demonstra que esse fato é bem estabelecido. Para intoxicações envolvendo organofosforados, o resultado da síntese aponta ausência de benefício e até prejuízo no uso de oximas, o qual deve ser restrito a estudos clínicos. Novos estudos quanto à dose de oximas e seu regime de administração necessitam ser realizados para avaliação de segurança e efetividade.

REFERÊNCIAS

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A.A. **Revista da Imagem**. Volume 20 Número 1 Janeiro-Março/1998.

BROOME M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. **In Concept Development in Nursing**, 2nd edn (Rodgers B.L. & Knafk K.A., eds), W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1993.

WHO, World Health Organization. Clinical Management of Acute Pesticide Intoxication: Prevention of Suicidal Behaviours. Geneva, **World Health Organization**, 2008.

EDDLESTON, M.; JUSZCZAK, E.; BUCKLEY, N.; SENARATHNA, L.; MOHAMED, F.; DISSNAYAKE, W.; HITTARAGE, A.; AZHER S.; JEGANATHAM, K.; JAYAMANNE, S.; SHERIFF, M. H. R.; WARREL, D. A. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. **The Lancet** 2008; 371: 579–87.

EDDLESTON, M.; DAWSON, A.; KARALLIEDDE, L.; DISSANAYAKE, W.; HITTARAGE, A.; AZHER, S.; BUCKLEY, N.A. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide – a treatment protocol for junior doctors. **Critical Care** 2004, 8:R391-R397.

EDDLESTON M., BUCKLEY N.A., EYER P., DAWSON A.H. **Management of acute organophosphorus pesticide poisoning**. *Lancet* 2008; 371: 597–607.

GOLDFRANK, L. R. **Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies**. 9.ed. McGraw-Hill, 2011.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

KLAASEN, C. D. **Casarett & Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons**; 8.ed. McGraw-Hill, 2013.

KITCHENHAM, B. Procedures for Performing Systematic Reviews. Joint Technical Report

Software Engineering Group, **Department of Computer Science Keele University, United King and Empirical Software Engineering, National ICT Australia Ltd**, 2004.

KITCHENHAM, B.; BRETON O.P.; BUDGEN D.; TURNER M.; BAILEY J.; LINKMAN S. Systematic literature reviews in software engineering – A systematic literature review. **Information and Software Technology** 51 (2009) 7–15.

LEIBSON, T.; LIFSHITZ, M. Organophosphate and Carbamate Poisoning: Review of the Current Literature and Summary of Clinical and Laboratory Experience in Southern Israel. **IMAJ**. Vol 10 November 2008.

LI, Y.; TSE M.L.; GAWARAMMANA, I.; BUCKLEY, N.; EDDLESTON, M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. **Clinical Toxicology** (2009) 47, 179–192.

LIMA, M. A.; BEZERRA, E.P.; ANDRADE, L. M.; CAETANO, J. A.; MIRANDA, M.C. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS VÍTIMAS ATENDIDAS NA EMERGÊNCIA COM INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS. **Ciência, Cuidado e Saúde**. 2008 Jul/Set; 7(3):288-294.

MIDIO, A; MARTINS, I: **Toxicologia de alimentos**, 1ª edição; 2000

OGA, S. **Fundamentos De Toxicologia**. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

PETER, J. V.; MORAN, J. L.; PICHAMUTHU, K.; CHACKO, B. Adjuncts and alternatives to oxime therapy in organophosphate poisoning—is there evidence of benefit in human poisoning? A review. **Anaesth Intensive Care** 2008; 36: 339-350.

ROTHER E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. vol.20 no.2 São Paulo Apr./June 2007.

ROSMAN, Y.; MAKAROVKSY, I.; BENTUR, Y.; SHROT, S.; DUSHNISTKY T.; KRIVOY, A. Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. **American Journal of Emergency Medicine** (2009) 27, 1117–1124.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** vol.15 no.3 Ribeirão Preto June 2007.

SINTOX: SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICOFARMACOLÓGICAS.

<http://www.fiocruz.br/sinitox/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=411>. **Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz)**. Acesso em: 05/04/2015.

SWEETMAN, S.C. **Martindale – The Complete Drug Reference**; 36.ed. Pharmaceutical Press, 2009.

SHANNON, M.W.; HADDAD, L.M. The emergency management of poisoning. **In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd edn.** Philadelphia: WBSaunders, 1998: 2–31.

WHO, World Health Organization. The world health report 2003 – Shaping the future. Geneva, World Health Organization, 2003.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K.; The integrative review: updated methodology. **J Adv Nurs.** 2005;52(5):546-53.

WILLIAMS, P. L. **Principles of Toxicology - Environmental and Industrial Applications.** 2.ed. John Wiley & Sons, 2000.