



Antídotos para o tratamento de intoxicação por Cianeto

A tragédia ocorrida em Santa Maria traz a discussão o tratamento das intoxicações e os antídotos disponíveis no país para tratá-las. Considerando a possibilidade, conforme veiculado na mídia, de exposição humana ao cianeto presente na fumaça gerada no incêndio da boate na referida cidade, o Centro de Estudos em Toxicologia da Universidade Federal do Ceará pretende contribuir com informações pertinentes sobre o tema.

A exposição ao cianeto pode ocorrer durante incêndios domésticos, acidentes industriais e em tentativas de suicídio. Inalação de fumaça é uma das fontes mais comuns de exposição ao cianeto nos EUA. Exposição a altas concentrações de cianeto ocorre entre trabalhadores nas indústrias têxtil, de ouro e joias, onde os sais de cianeto são frequentemente usados. As tentativas de suicídio envolvem a ingestão de sais de cianeto comercialmente disponíveis. Além disso, o cianeto é um potencial agente de guerra química.

Exposição ao cianeto causa rapidamente efeitos tóxicos agudos, sistêmicos e rápido colapso cardiovascular. Por não haver um teste rápido para o diagnóstico da intoxicação por cianeto, uma elevada concentração plasmática de lactato (>8 mmol/L ou 72mg/dL) e sangue venoso com alta pressão parcial de oxigênio e alta saturação de oxigênio são, em um contexto clínico apropriado, altamente sugestivos de intoxicação por cianeto e justificam o uso empírico de antídoto na terapia.



Figura 1. Local da tragédia em Santa Maria. (Foto: Germano Roratto, Ag. RBS)

Cianeto liga-se ao íon férrico na citocromo oxidase e interrompe bruscamente a cadeia de transporte de elétrons e a respiração aeróbica, produzindo efeitos tóxicos extremos. Cianeto também se liga preferencialmente ao íon férrico da metemoglobina, entretanto as concentrações endógenas de metemoglobina são muito baixas.

Nos EUA, existem atualmente disponíveis dois tipos de antídotos para o cianeto. O Cyanide Antidote Kit[®] da Lilly foi o primeiro e, por muitos anos, o único disponível. Ele continha nitrito de amila, nitrito de sódio e tiosulfato de sódio. Essa combinação de agentes é atualmente disponível como a marca Cyanide Antidote Package[®] ou como o genérico Cyanide Antidote Kit, e os componentes são vendidos separadamente por vários fabricantes. Nithiodote[®], recentemente aprovado pela FDA, contém nitrito de sódio e tiosulfato de sódio. Em 2006, a FDA aprovou hidroxibalamina, um novo antídoto para cianeto, disponível como a marca Cyanokit[®].

No Brasil, constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), edição 2010, somente o nitrito de sódio solução injetável 30 mg/mL e o tiosulfato de sódio solução injetável 250 mg/mL como antídotos específicos. No entanto, na RENAME edição 2012, tais antídotos não são listados.

Em pesquisa realizada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foi verificado que não há registro dos antídotos nitrito de amila, nitrito de sódio e tiosulfato de sódio. A hidroxicoalamina tem registro, porém sem indicação para uso como antídoto, já que a dose preconizada para este uso é de 5g e as apresentações comerciais registradas são em concentração bem menor e/ou em associação com outros princípios ativos.



ANTÍDOTOS PARA O CIANETO

1. Nitrito de amila e Nitrito de sódio

O mecanismo de ação do nitrito de amila e nitrito de sódio como antídotos na intoxicação por cianeto é a produção de metemoglobina e vasodilatação. Nitrito de sódio intravenoso produz metemoglobinemia significativa. A ligação do cianeto a metemoglobina, preferencialmente a citocromo oxidase, resulta em formação de cianometemoglobina. Por sua vez, a rodanase, uma enzima endógena, facilita a formação do tiocianato, um metabólito do cianeto muito menos tóxico, o qual é excretado pelos rins.

A produção de metemoglobina usando nitrito na intoxicação por cianeto acarreta algum risco e, em particular, pode ser prejudicial, ou mesmo letal para um paciente após inalação de fumaça e que apresente concomitantemente carboxihemoglobinemia ou lesão pulmonar. Nem a carboxihemoglobina, nem a metemoglobina é capaz de transportar o oxigênio, então tais pacientes podem desenvolver hipóxia funcional.

Portanto, a administração do nitrito deve ser evitada em pacientes que tenham inalado fumaça, a menos que o nível de carboxihemoglobina demonstrado seja insignificante.

No contexto da intoxicação por cianeto, as diferenças entre os nitritos residem na via de administração e no grau de metemoglobinemia que eles produzem. Nitrito de amila é inalado, produz uma quantidade mínima de metemoglobina, e deve ser administrado à espera do estabelecimento do acesso intravenoso, que sempre acontece em ambiente pré-hospitalar. Nitrito de sódio é administrado por via intravenosa e resulta em uma concentração de metemoglobina de aproximadamente 15%. A concentração de metemoglobina acima de 20% deve impedir a administração adicional de nitrito.

2. Tiosulfato de sódio

O cianeto é metabolizado pela enzima rodanase, gerando tiocianato. Entretanto, essa via metabólica tem capacidade limitada. Tiosulfato aumenta a atividade da enzima doando um átomo de enxofre, assim aumentando a quantidade de tiocianato produzida. Tiosulfato de sódio é relativamente bem tolerado, mas pode provocar náusea, vômitos e hipotensão.

Vitamina B12a ou hidroxicoalamina destoxifica o cianeto e forma cianocobalamina, que é excretada pela via renal. Hidroxicoalamina é um atraente antídoto para o cianeto, pois é relativamente seguro, não compromete a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue e, diferente dos nitritos ou tiosulfato de sódio, não causa hipotensão. Essas características fazem da hidroxicoalamina um agente ideal para o uso empírico em pacientes após a inalação de fumaça, que são suspeitos de ter intoxicação por cianeto.

Devido a seu perfil com efeitos adversos não significativos, o tiosulfato de sódio deve ser administrado para todos os pacientes com suspeita de intoxicação por cianeto, incluindo aqueles após inalação de fumaça.



3. Hidroxicobalamina

O uso de hidroxicobalamina tem sido associado a cromatúria, eritema dose-dependente, dor de cabeça, distúrbios gastrintestinais, prurido, disfagia e reações no local da infusão. Reações alérgicas são menos frequentes, mas ocasionalmente são graves o suficiente para necessitar intervenção. Alterações na pressão sanguínea foram atribuídas aos efeitos da hidroxicobalamina devido a inativação de óxido nítrico.

Hidroxicobalamina confere à urina uma coloração avermelhada (cromatúria), que tipicamente se resolve dentro de 48 horas. Portanto, uma vez administrada, interfere em testes laboratoriais que dependem de técnicas colorimétricas.

Este texto demonstra que a hidroxicobalamina deve ser disponibilizada como antídoto para o tratamento das intoxicações por cianeto, particularmente nos casos de inalação de fumaça.

A administração de antídotos para o cianeto pode recuperar um paciente apenas se esses agentes forem administrados antes do desenvolvimento de danos irreversíveis. Deste modo, antídotos para cianeto devem estar imediatamente disponíveis nos serviços de emergência.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Antidotes for toxicological emergencies: A practical review. Jeanna M. Marraffa, Victor Cohen, and Mary Ann Howland. Am J Health-Syst Pharm—Vol 69 Feb 1, 2012.
2. Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care. Dart et al. Annals of Emergency Medicine. Volume 54:3; pag 386-394.
3. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de Produtos – Medicamentos. 2013. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp>. Acesso em: 6 de fevereiro de 2013.