



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.115, DE 19 DE OUTUBRO DE 2015.

Aprova o Protocolo de uso da hidoxocobalamina na intoxicação aguda por cianeto.

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa;

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

Considerando a Portaria nº 1.678/GM/MS, de 02 de outubro de 2015, que institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimentos de saúde integrantes da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do SUS; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS e das Coordenação-Geral de Urgência e Emergência - CGUE/DAHU/SAS, Coordenação-Geral da Força Nacional do SUS – CGFNS/DAHU/SAS e Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, da hidoxocobalamina na intoxicação aguda por cianeto.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA KENNEDY VIANA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

PROTOCOLO DE USO DA HIDROXOCOBALAMINA NA INTOXICAÇÃO AGUDA POR CIANETO

1. INTRODUÇÃO

As intoxicações são causas comuns de procura por atendimento de emergência ou urgência nos serviços de saúde. Em 2014, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN registrou um total de 89.587 atendimentos por intoxicação (excluindo-se acidentes com animais peçonhentos), com quase 1% (n = 837) de óbitos relacionados à intoxicação [1]. Do total dessas intoxicações, apenas 3,4% foram relacionadas à exposição a produtos químicos. Da mesma forma, a intoxicação por cianeto pode ser considerada uma intoxicação rara, porém de extrema gravidade, ressaltando-se que tal intoxicação se apresenta mais comumente do que o esperado devido à escassez de registro e subnotificação [2].

O cianeto de hidrogênio (HCN) é um gás incolor, miscível em água e solúvel em etanol, menos denso que o ar, com dispersão rápida e com odor característico de amêndoas amargas (embora a ausência desse odor não exclua a presença de cianeto)[2,5]. Caracterizado como um potente asfixiante químico, que produz hipóxia grave devido à impossibilidade de utilização do oxigênio pelos tecidos por inibição da citocromo-oxidase, sua absorção ocorre rapidamente por via inalatória, oral e dérmica que, por sua vez, causa a lesão aos órgãos mais sensíveis devido à ausência de oxigênio (coração e cérebro) [3,4,5]. Uma vez absorvido, é rapidamente distribuído a todos os tecidos, ligando-se às proteínas plasmáticas em uma taxa de 60%, com meia-vida de 20 a 60 minutos.

A intoxicação por cianeto pode ocorrer por exposição aguda ou crônica. A fonte mais comum de exposição aguda se refere à inalação de fumaça em incêndios, em que se estima que dois terços das vítimas destes acidentes sejam atribuídos ao envenenamento por cianeto [2,3,6]. Tal acidente ocorre como resultado da inalação de fumaça proveniente da combustão incompleta de material carbonáceo e nitrogenado — algodão, seda, madeira, papel, plásticos, esponjas, acrílicos e polímeros sintéticos em geral [3]. Como exemplo, na tragédia ocorrida em Santa Maria-RS, em 27 de janeiro de 2013, os 242 óbitos observados foram relacionados em sua maioria à intoxicação combinada por monóxido de carbono e cianeto, como produto da combustão de plásticos e outros materiais sintéticos de revestimento interno da boate Kiss [3,7].

Embora menos frequentes, outras circunstâncias de intoxicação aguda dizem respeito à ingestão e inalação de sais de cianeto, geralmente em tentativas de suicídio, que, apesar de raras, são, da mesma forma, circunstância de alta letalidade [2]. Em alguns vegetais e sementes de frutas o cianeto está presente na forma de glicosídeos cianogênicos que liberam a molécula de cianeto (mandioca brava, amêndoas amargas, sementes de pera, maçã, pêssego e ameixa) e em compostos que podem liberá-lo por decomposição térmica ou espontânea [2,5]. Alguns medicamentos, como o nitroprussiato de sódio, de administração comum nos serviços de urgência e emergência, também podem ser fonte de intoxicação por cianeto. Intoxicação em exposição ocular e dérmica também pode ocorrer. Essas circunstâncias são menos frequentes e em geral de menor gravidade [2,5].

Apesar de a maioria dos pacientes com intoxicação aguda morrer ou se recuperar completamente, escassos relatos de sequelas neurológicas após a sobrevivência às exposições ao cianeto estão disponíveis [2,3,5,8]. Os efeitos incluem deterioração intelectual, confusão mental e parkinsonismo [3,8].

A intoxicação crônica é comumente relacionada a exposições ocupacionais devido à utilização do cianeto e seus sais alcalinos em processos químicos na metalurgia e galvanoplastia, na extração mineral, na fabricação de nylon, acrilatos, acrilonitrilas e acetonitrilas, nos laboratórios de pesquisa e de fotografia, na impressão e em tingimentos, na composição de determinados agrotóxicos e como polidores de metais livres [2,5].

Dentre os antídotos disponíveis (hidroxocobalamina, nitrito de amila, nitrito de sódio, tiosulfato de sódio, 4-dimetilaminofenol e edetato de dicobalto), a hidroxocobalamina é apontada como o antídoto de primeira linha em variadas diretrizes clínicas e sínteses de evidências [11–14]. Ela substitui seu grupamento hidroxila pelo cianeto livre no plasma formando a cianocobalamina, que é excretada na urina. Quando administrada a pacientes intoxicados por cianeto, melhora rapidamente a frequência cardíaca e a pressão sanguínea sistólica e reduz a acidemia, sendo o prognóstico melhor quando a hidroxocobalamina é administrada precocemente, antes da parada cardiopulmonar [2,15].

Quando comparado à terapia com outros agentes, a hidroxocobalamina apresenta como principal vantagem a não interferência na oxigenação tecidual, efeito observado com os antídotos a base de nitritos e 4-dimetilaminofenol (4-DMAP), que podem induzir a metemoglobinemia. Nos acidentes com inalação de fumaça, onde há intoxicação mista (monóxido de carbono e cianeto), o uso desses agentes pode ser prejudicial ou mesmo letal pela concorrente carboximoglobinemia ou injúria pulmonar. Apesar do tiosulfato de sódio poder ser administrado individualmente, há suspeita de perda da efetividade, além de apresentar início lento da ação, sendo a melhor opção considerá-lo apenas como uma terapia coadjuvante, em conjunto com a hidroxocobalamina [10,16].

Este Protocolo de Uso tem como objetivo orientar quanto ao uso da hidroxocobalamina no tratamento de pacientes expostos ou intoxicados por cianeto de forma aguda.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- T57.3 Efeito tóxico do cianeto de hidrogênio (ácido cianídrico)
- T65.0 Efeito tóxico de cianetos

3. DIAGNÓSTICO

Exames clínicos

Devido à rápida ação do cianeto, o diagnóstico da intoxicação é feito baseado na avaliação clínica, nos sintomas, nas circunstâncias do acidente e na história de exposição. Além dos sinais clínicos e sintomas, critérios biológicos ou analíticos podem ser utilizados para prever a intoxicação por cianeto.

Os primeiros sinais e sintomas de casos leves por qualquer via de exposição incluem cefaleia, náusea, vertigem, tonturas e ansiedade, seguida por confusão, sonolência, taquicardia, palpitações, estado mental alterado, taquipneia e hipertensão arterial. A inalação de cianeto produz sintomas em poucos segundos e pode levar a morte por parada respiratória em poucos minutos [3-5,13].

Casos moderados podem incorrer com dispnéia, bradicardia, hipotensão e arritmia e, nos casos graves, as manifestações incluem coma profundo, pupilas fixas, não reativas, colapso cardiovascular, depressão respiratória, isquemia do miocárdio, arritmias cardíacas e edema pulmonar. A cianose é muitas vezes um sinal tardio e pode não ocorrer, mesmo em pacientes com colapso

cardiovascular [3-5]. Virtualmente, todos os casos com intoxicação grave morrem imediatamente na ausência de um tratamento específico [4].

Exames laboratoriais

Uma série de investigações técnicas deve ser realizada, incluindo a verificação dos níveis séricos de lactato, carboxihemoglobina e gasometria arterial. No contexto da inalação de fumaça, a concentração plasmática de lactato maior que 90 mg/dL ou 10 micromol/L correlaciona-se com envenenamento por cianeto, tornando a dosagem de lactato um importante marcador [2-5]. A análise laboratorial irá apenas confirmar o diagnóstico e auxiliar na classificação da gravidade, devendo o tratamento ser iniciado sem a necessidade de aguardar o resultado desse exame [4,9,10-12].

A toxicidade decorrente da exposição cutânea exige uma grande área de superfície, e o início das manifestações pode ser adiado por várias horas [3-5].

Nos casos de intoxicações em geral, incluindo os por cianeto, a conduta é orientada por meio de contato com os Centros de Informação e Assistência Toxicológica – CIATox, um serviço gratuito, público, mantido com escalas de plantonistas prontos a orientar o atendimento às vítimas dos variados acidentes com agentes tóxicos [14].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com história ou suspeita de exposição ao cianeto e que apresentem alteração do nível de consciência de acordo com a Escala de Coma de Glasgow (GCS abaixo de 14) ou alterações dos sinais vitais.

Para receber a hidroxocobalamina, os pacientes, além dos critérios citados, devem apresentar sintomas moderados e graves conforme a GCS.

5. TRATAMENTO

Nos casos de suspeita ou intoxicação confirmada, qualquer que seja a substância nociva, todos os pacientes devem receber como primeira linha de tratamento a desobstrução das vias aéreas superiores associada aos cuidados de suporte clínico. Além disso, todos os pacientes devem receber suplementação de alto fluxo com oxigênio e medidas de manutenção cardiovasculares [2,12,13,15]. O pronto atendimento e a precocidade na administração da hidroxocobalamina são essenciais para diminuir as chances de morte do paciente. Diante disso, o tratamento deve ser iniciado mesmo antes dos resultados de exames laboratoriais [3].

A hidroxocobalamina é o antídoto de primeira linha [15-18]. Sendo um congênera da vitamina B12 é bem tolerada e com leves efeitos adversos (descoloração da pele, cromatúria, urticária, alergia). Seu efeito de desintoxicação é por quelação do cianeto para forma de cianocobalamina, ou vitamina B12, que é excretada pela via renal [4,11,19-23]. Sabe-se que 5g de hidroxocobalamina neutralizarão aproximadamente 40 micromol (1,04 mg) de cianeto por litro de sangue [36].

MEDIDAS DE SUPORTE

É necessário observar a extrema gravidade e rápida instalação da intoxicação por gás cianídrico, sendo importante garantir o mais rápido possível a desobstrução das vias aéreas superiores, oxigenoterapia adequada e medidas de suporte vital, antes mesmo da administração venosa da hidroxocobalamina.

Recomenda-se a administração de alto fluxo de oxigênio a 100% em todas as vítimas de inalação de fumaça e a transferência imediata para um serviço de emergência. É proposta a coleta de sangue para dosagem de lactato, contanto que essa coleta não atrase o tratamento, nem tampouco a espera pelo resultado do exame.

USO DA HIDROXOCOBALAMINA

FÁRMACO

- Frasco com 5 g de hidroxocobalamina. Após reconstituição com 200 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, cada ml de solução reconstituída contém 25 mg de hidroxocobalamina. Após reconstituído, o medicamento pode ser armazenado por até 6 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A hidroxocobalamina não deve ser misturada com outros diluentes além das soluções injetáveis de cloreto de sódio a 0,9%, Ringer Lactato ou glicose a 5%.

USO PRÉ-HOSPITALAR

Administração e doses - Infundir 5g (crianças: 70mg/kg) por via venosa durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 5g (crianças: 70mg/kg) poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 horas. [11,25-36].

De acordo com o consenso Europeu, os pacientes podem ser divididos em dois grupos a depender do grau de intoxicação por cianeto, classificado pela *Glasgow Coma Scale* (GCS) e pelos sinais vitais. A intoxicação grave é caracterizada por GCS inferior a 9 ou instabilidade hemodinâmica grave (definido como frequência cardíaca de 40 bpm ou tensão sistólica abaixo de 90 mmHg). Intoxicação intermediária apresenta um GCS entre 10 e 13 com ou sem sinais vitais anormais. A ausência de toxicidade significativa por cianeto é definida por um GCS de pelo menos 14 pontos. O uso da GCS como principal determinante de intoxicação pode resultar em um excesso de indicações de tratamento, mas para os autores do consenso Europeu este é o único parâmetro clínico pré-hospitalar confiável para caracterizar o envenenamento por cianeto [20].

A administração precoce de 5g de hidroxocobalamina (70 mg/kg em crianças) é definida para todos os pacientes intermediários ou gravemente intoxicados. Se a vítima apresentar parada cardiorrespiratória ou instabilidade hemodinâmica, até 10g de hidroxocobalamina devem ser administrados imediatamente, mesmo durante a ressuscitação cardiopulmonar. Dada à importância do rápido tratamento, nos casos em que haja múltiplos pacientes com intoxicação intermediária, recomenda-se a administração de 2,5g de hidroxocobalamina, mesmo sabendo-se que esta é uma dose insuficiente, desde que seja imediatamente completada até 5g ao serem os doentes hospitalizados [20].

USO HOSPITALAR

Administração e doses - Infundir 5g (crianças: 70mg/kg) por via venosa durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 5g (crianças: 70mg/kg) poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 horas. [11,25-36].

Caso ainda não tenha sido realizada, a administração de oxigênio a 100% é obrigatória [20]. Os pacientes com intoxicação por cianeto que apresentam elevado nível de lactato devem receber 5g de hidroxocobalamina (70 mg/kg, se crianças), independentemente de terem ou não recebido a dose pré-hospitalar. Caso os níveis de lactato permaneçam elevados, ou se permanecerem outros sinais de intoxicação, deve ser administrada uma segunda dose de hidroxocobalamina, sem exceder a dose máxima de 10 g, incluindo a eventual dose pré-hospitalar.

Todos os pacientes que receberem hidroxocobalamina ou apresentarem sintomas de intoxicação por cianeto devem ser hospitalizados e monitorados. Pacientes considerados expostos por inalação, porém assintomáticos, sem uso de terapia de antídoto, com lactato negativo podem receber alta hospitalar após 3 horas de observação. Nos casos de ingestão de alimentos ou compostos contendo glicosídeos cianogênicos (como mandioca crua ou mal cozida), ou dependentes de metabolização para liberação do cianeto (inalação de acrilonitrila, por exemplo), o tempo de observação deverá ser mais prolongado, de 6 a 24 horas [20, 41].

EVENTOS ADVERSOS

O uso de hidroxocobalamina cursa com uma coloração vermelha reversível da pele e mucosas, que pode durar até um máximo de 15 dias após a administração desse medicamento. Todos os doentes apresentarão uma coloração vermelho-escura da urina bastante acentuada durante os três dias que se seguem à administração, coloração essa que pode persistir até um máximo de 35 dias após a administração da hidroxocobalamina.

Também se podem observar manifestações alérgicas (inclusive edema angioneurótico, erupção cutânea, urticária e prurido); alterações cardíacas e de pressão arterial; dores de cabeça ou tonturas; agitação; derrame pleural; dispneia; sensação de aperto na garganta; garganta seca; desconforto torácico; desconforto abdominal; dispepsia; diarreia; náusea; vômitos; disfagia; alterações oculares (edema, irritação, hiperemia); exantemas pustulares (que podem durar várias semanas e afetam principalmente a face e o pescoço); inflamação no local da injeção; agitação; alterações da memória; edema periférico; linfocitopenia; coloração do plasma, que pode causar elevação ou diminuição artificial dos níveis de certos parâmetros laboratoriais.

Embora se tenha observado teratogenicidade em animais e inexistam dados suficientes sobre a utilização de hidroxocobalamina em mulheres grávidas, desconhecendo-se o risco potencial para o ser humano, o uso desse medicamento durante a gestação justifica-se pelo máximo de administração de duas doses de hidroxocobalamina, a condição grave que é a intoxicação pelo cianeto e a falta de alternativa terapêutica. Porém, há necessidade de acompanhamento rigoroso da gestação, caso uma mulher tenha recebido hidroxocobalamina estando sabidamente grávida ou tido a sua gravidez identificada *a posteriori*.

Inexistem estudos sobre interação medicamentosa.

6. MONITORIZAÇÃO

Pacientes que apresentam apenas exposição à inalação ou manifestação clínica leve devem ser observados e monitorados rigorosamente durante o tratamento quanto à evolução ou agravamento dos sintomas, que podem ser apresentados com até 1 dia após o evento[21]. Exposições de alto risco ou mesmo o agravamento sutil dos sintomas devem ser interpretados como maus sinais prognósticos, e o período de observação e monitoramento deve ser aumentado[22].

O monitoramento para avaliação da eficácia e segurança do tratamento deve fazer parte do tratamento das vítimas de intoxicação por cianeto. Entre os parâmetros laboratoriais para avaliação da terapêutica estão: hemograma completo, gasometria arterial e venosa, eletrólitos, glicemia, e lactato sérico e teste de função renal. Para o monitoramento dos achados físicos, recomenda-se a realização de eletrocardiograma e, para os casos de exposição por inalação, radiografia simples do tórax [23].

7. DISPONIBILIDADE E IMPLEMENTAÇÃO DO USO DA HIDROXOCOLAMINA

A aquisição e distribuição de *kits* de hidroxocobalamina devem observar os seguintes critérios:

- a obrigatoriedade de que todos os pacientes devem receber como primeira linha de tratamento a desobstrução das vias aéreas superiores, suplementação de alto fluxo com oxigênio a 100%, medidas de manutenção cardiovasculares e outros cuidados de suporte clínico;

- a gravidade da intoxicação inalatória por cianeto, e a sua meia-vida média de 1 hora, com indicação de emprego imediato da hidroxocobalamina nos casos considerados moderados e graves;

- as raridade e imprevisibilidade da ocorrência de incêndios com produção de cianeto e o número de *kits* adquiridos pelo Ministério da Saúde, pela baixa oferta no mercado internacional;

- as maiores incidências e consequências de incêndios – e consequentemente a possível intoxicação cianídrica - nos locais de maior concentração populacional; e

- o alto custo desse fármaco, associado à sua termolabilidade se não conservado em condições ideais de temperatura até 25° C. [O produto pode ser exposto durante curtos períodos às seguintes variações de temperatura: transporte normal (15 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 40°C); transporte no deserto (4 dias submetidos a temperaturas entre 5°C e 60°C); e ciclos de congelamento/descongelamento (15 dias submetidos a temperaturas entre -20°C e 40°C)].

Assim, Ministério da Saúde distribuirá a hidroxocobalamina a todos os estados brasileiros e Distrito Federal. A disponibilidade e quantitativos seguirão os critérios técnicos específicos estabelecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS e o Departamento de Atenção Hospitalar e Urgência – DAHU/SAS/MS.

A gestão do medicamento é de responsabilidade da Assistência Farmacêutica (AF) das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), e será armazenado nas Centrais de Abastecimento Farmacêutico (CAF) até ocorrer a sua disponibilização aos seguintes serviços/unidades de saúde:

- Serviços de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU 192) com Unidades de Suporte Avançado (USA), com estoque proporcional à sua população de abrangência;

- Hospitais públicos com pronto-atendimento, proporcional à sua população de abrangência, levando em consideração a seguinte priorização:

1- hospitais do Programa SOS Emergências com Centro de Toxicologia em funcionamento;

2- hospitais públicos com pronto atendimento e Centros de Toxicologia;

3- hospitais do programa SOS Emergências com orientações telefônicas pelos Centros de Toxicologia; e

4- demais Hospitais ou Pronto Atendimentos públicos com orientação telefônica de Centros de Toxicologia.

O Apêndice traz a relação dos telefones dos Centros de Informações e Assistência Toxicológica no Brasil.

8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Acesso em 20/02/2015. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>
2. Hamel J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. Crit Care Nurse [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Feb 25];31(1):72–81; quiz 82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285466>.
3. Antonio ACP, Castro PS, Freire LO. Smoke inhalation injury during enclosed-space fires: an update. J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia [Internet]. [cited 2015 Feb 23];39(3):373–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4075838&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
4. Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation--a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Feb 25];19:14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058018&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
5. Filho A de A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. 2nd ed. Floium; 2013.
6. Borron SW, Baud FJ. Antidotes for acute cyanide poisoning. Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Feb 23];13(10):1940–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352728>.
7. Ceretta T. Perícia confirma que espuma da Kiss liberou cianeto durante incêndio. RBS TV [Internet]. 2013; Available from: <http://glo.bo/ZYxHA3>.

8. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Feb 23];49(6):794–801, 801.e1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481777>.
9. Fortin J-L, Desmettre T, Manzon C, Judic-Peureux V, Peugeot-Mortier C, Giocanti J-P, et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Feb 23];38(4):467–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185266>.
10. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Engl J Med* 2004;350:800–808.
11. Lawson-Smith P, Jansen EC, Hilsted L, Hyldegaard O. Effect of hyperbaric oxygen therapy on whole blood cyanide concentrations in carbon monoxide intoxicated patients from fire accidents. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010; 18:32.
12. Stamy K, Nord P, Johanson G. Washout kinetics of inhaled hydrogen cyanide in breath. *Toxicol Lett* 2008; 179:59–62.
13. MICROMEDEX solutions. POISINDEX®. CYANIDE [Internet]. 2013. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
14. Abracit. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos [Internet]. Available from: <http://www.abracit.org.br/>
15. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Feb 23];20(1):2–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828651>.
16. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Feb 23];54(3):386–394.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406507>.
17. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticciello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. Pediatr Emerg Care* [Internet].
18. Galvão TF, Bucarechi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades. *Cad Saude Publica* [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2013 [cited 2015 Feb 25];29:s167–s177. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001300015&lng=en&nrn=iso&tln=pt.
19. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med* 2007; 49:794–801.
20. Bebart VA, Tanen DA, Lairet J, Dixon PS, Valtier PS, Bush A. Hydroxocobalamin and sodium thiosulfate versus sodium nitrite and sodium thiosulfate in the treatment of acute cyanide toxicity in a swine (Sus scrofa) model. *Ann Emerg Med* 2010; 55:345–351.
21. Borron SW, Stonerook M, Reid F. Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. *Clin Toxicol* 2006; 44 (Suppl 1):5–15.
22. Borron SW, Baud F, Megarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *Am J Emerg Med* 2007;25:551–558.
23. Forsyth JC, Mueller PD, Becker CE, Osterloh J, Benowitz NL, Rumack BH, et al. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote: safety, efficacy, and pharmacokinetics in heavily smoking normal volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31:277–294.
24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers JM, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Jan;7:10.
25. Shepherd G, Velez LI. Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008 May [cited 2015 Feb 23];42(5):661–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397973>.
26. Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1358–1365.
27. Toon MH, Maybauer MO, Greenwood JE, Maybauer DM, Fraser JF. Management of acute smoke inhalation injury. *Crit Care Resusc* 2010;12:53–61.
28. Fortin JL, Giocanti JP, Ruttimann M, Kowalski JJ. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol* 2006; 44:37–44.
29. Hall AH, Rumack BH. Hydroxocobalamin/sodium thiosulfate as a cyanide antidote. *J Emerg Med* 1987; 5:115–121.
30. Johnson JD, Meisenheimer TL, Isom GE. Cyanide-induced neurotoxicity: role of neuronal calcium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 84:464–469.
31. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med*. England, n. 20, v.1, p.2-9, feb, 2013.
32. BMJ – Best Practice. Ministério da Saúde. Portal da Saúde Baseada em Evidências. Disponível em: periodicos.saude.gov.br. Acesso em: 02 de abril de 2015.
33. Rabinowitz, PM, Siegel MD. Acute inhalational injury. *Clin Chest Med*. 2002;23:707-715.
34. Uhl W, Nolting A, Golor G, Rost KL, Kovar A. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol* 2006; 44:17–28.
35. Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Resp Med* 2009; 3:283–297.
36. Merck Santé S.A. Cyanokit® Package Insert: Prescribing Information. [Internet]. 2011. Available from: http://www.cyanokit.com/files/Single_5-g_Vial_PI.pdf
37. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Feb 23];24(3):225–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672162>.
38. CADTH. Hydroxocobalamin for cyanide poisoning in the pre-hospital setting: a review of the comparative clinical effectiveness and safety [Internet]. 2012 p. 1–6. Available from: http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0365_Tx_4_Smoke_Inhalation_Final.pdf
39. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticciello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Feb 23];29(11):1234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24196100>.
40. Galvao TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):507–14.
41. Holstege CP, Kirk MA. Cyanide and hydrogen sulfide. In: Hoffman S, Howland, MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Editors, *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies*, 10th Ed, 2015. p.1602-1611.

APÊNDICE - CENTROS DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DO BRASIL

Amazonas – Manaus
Pop: 3.873.743 - CIATs:1
Telefone de Emergência: (92) 3305.4702
Responsável: Amanda Mamed de Gusmão Lobo
Universidade Federal do Amazonas - Hospital Universitário Getúlio Vargas
Serviço de Farmácia do HUGV
Av. Apuriná, 4 - Praça 14 de janeiro, 69020-170 - Manaus/AM
Fone: (92) 3305 4702 - Site: www.cit.ufam.edu.br / E-mail: cit@ufam.edu.br

Bahia - Salvador
Pop: 15.126.371 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800.284.4343
Responsável: Daniel Santos Rebouças e CIT
Hospital Geral Roberto Santos - Estrada do Saboeiro s/n, Cabula – CEP 41 150-000 – Salvador – BA
Fones: (71) 3387.3414/3387-4343 e 0800 284 43 43 - Fax: (71) 3387.3414 - Site: www.saude.ba.gov.br/ciave/
E-mail: ciave.bahia@saude.ba.gov.br

Ceará - Fortaleza
Pop: 8.842.791 - CIATs:2
Telefone de Emergência: (85) 3255 5050
Responsável: Dr. Sanlio Cirne de Oliveira Filho
Instituto Dr. José Frota
Rua Barão do Rio Branco,1816 – Centro - 60016-061 – Fortaleza - CE
Telefone: (85)3255 5012
E-mail: socorroverasijf@yahoo.com.br

Distrito Federal - Brasília
Pop: 2.852.372 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 644 6774
Responsável: Sandra Márcia da Silva
SGAN Quadra 601 Lotes “O e P” - 70830-010 – Brasília – DF
Telefone: (61) 3225 6512
E-mail: df.ciat@gmail.com

Espírito Santo - Vitória
Pop: 3.885.049 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 283 9904
Responsável: Nixon Souza Sesse
Hosp. Infantil Nossa Senhora da Glória
Alameda Mary Ubirajara, 205 - Santa Lúcia - CEP 29056-030 – Vitória – ES
Telefones: (27) 3636 7575, 3636 7503
E-mail: toxcen@saude.es.gov.br

Goiás - Goiânia
Pop: 6.523.222 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800.646.4350
Responsável: Dilza Diniz Dias
Superintendência de Vigilância Sanitária
Av. Anhanguera, 5195- Setor Coimbra - 74043-001 – Goiânia – GO
Telefone: (62) 3201.4111, 3201.4110 Fax: (62) 3291-4350
Site: www.visa.goias.gov.br - E-mail: cit@visa.goias.gov.br

Minas Gerais - Belo Horizonte
Pop: 20.734.097 - CIATs:1
Telefone de Emergência: (31) 3224.4000
Responsável: Délio Campolina
Santa Efigênia Hospital João XXIII
Av. Professor Alfredo Balena, 400 - 1º andar - CEP - 30130-100 - Belo Horizonte – MG
CIATBH: (31) 3239-9308 / 3224-4000 / Secretaria: (31) 3239-9224 / Lab. Toxicologia: (31) 3239-9223 Fax: (31) 3239.9260
E-mail: servitoxmg@hotmail.com e ciatbh@gmail.com

Mato Grosso do Sul - Campo Grande
Pop: 2.619.657 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: KarystonAdriel Machado da Costa
Rua Joel Dibo, 267 - CEP 79002-060, Campo Grande – MS
Telefone: (67) 3386 8655
E-mail: civitox@saude.ms.gov.br e cva@saude.ms.gov.br

Paraíba - Campina Grande
Pop: 3.766.528 - CIATs:2
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Sayonara Maria Lia Fook
Hospital de Trauma e Emergência Dom Luiz Gonzaga Fernandes

Avenida Floriano Peixoto, 4700 - CEP: 58432809 – Campina Grande – PB
Fone: (83) 3310 5853 / (83) 3321 18555
E-mail: ceatoxcg@gmail.com

Paraíba - João Pessoa
Pop: 3.943.885
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Hemersonlury F. Magalhães
Hospital Universitário Lauro Wanderley, Campus I - CEP 58039-900, João Pessoa - PB
Telefones: (83) 3224 6688 e (83) 3216 7007
Site: www.ufpb.br/ceatox - E-mail: ceatoxpb@yahoo.com.br

Pará - Belém
Pop: 8.073.924 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Maria Apolônia da Costa Gadelha
Hospital Univ. João de Barros Barreto Rua dos Mundurucus, 4487 - Bairro Guamá, CEP 66073-000 - Belém – PA
Telefones: (91) 3201 6622 , (91) 3249 6370, (91) 3259 3748
E-mail: cithujbb@ufpa.br

Pernambuco - Recife
Pop: 9.277.727 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Maria Lucineide Porto Amorim
Praça Osvaldo Cruz, s/n. Boa Vista – Recife – PE
Fones: (81) 3181.6452, (81) 3181.6453, (81) 3181.6454, (81) 3181.6455
E-mail: ceatox@saude.pe.gov.br

Piauí - Teresina
Pop: 3.194.718 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 280 3661
Responsável: Maria da Glória de Melo Gomes Andrade
Rua 19 de Novembro, 1865. Bairro Primavera - CEP: 64002-570 – Teresina/PI
Telefones: 0800 280 3661 (CITOX) (86) 3216 3661 (86) 3216-3662
E-mail: visapiaui@yahoo.com.br

Paraná - Curitiba
Pop: 11.081.692 - CIATs:4
Telefone de Emergência: 0800 410148
Responsável: Dr Daniel Emilio Dalledone Siqueira
Supervisora: Drª Marlene Entres
Hospital de Clínicas
Rua General Carneiro, nº 181 - Centro - CEP 80060-900 – Curitiba – PR
Telefone: (41) 3264-8290
E-mail: cce@sesa.pr.gov.br

Paraná – Cascavel
Pop: 300.000 / 11.081.692
Telefone de Emergência: 0800.6451.148
Responsável: Ana Maria Itinose
Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)
Av. Tancredo Neves, 3224 – Bairro Santo Onofre - 85806-470 – Cascavel – PR
Fone: (45) 3321.5261 - Fax: (45) 3326.9385
E-mail: hu-ceatox@unioeste.br

Paraná – Londrina
Pop: 2.500.000 / 11.081.692
Telefone de Emergência: (43) 3371.2244
Responsável: Camilo Molino Guidoni
Hospital Universitário/ Hospital Universidade Estadual de Londrina
Av. Robert Kock, 60 – Vila Operária - CEP 86035-350 – Londrina – PR
Fone: (43) 3371.2244/3371.2668/3371.2669- Fax: (43) 3371.2422
E-mail: cit.londrina@uel.br

Paraná – Maringá
Telefone de Emergência: (44) 2101.9127
Responsável: Magda Lucia Felix de Oliveira
Hospital Universitário Regional de Maringá
Av. Mandacaru, 1590 - 87080-000 – Maringá – PR
Telefone: (44) 2101.9127 – Fone/Fax: (44) 2104.9431
E-mail: sec-cci@uem.br

Rio de Janeiro – Niterói
Pop: 16.461.173 - CIATs:1
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Ana Cláudia Moraes

Hospital Universitário Antonio Pedro
Avenida Marques do Paraná, 303 – Centro - Prédio da emergência do HUAP - 2º andar - 24033-900 – Niterói - RJ
Telefone: (21) 2629 9253 / 2629 9251 / 2629 9021
E-mail: ccin@huap.uff.br

Rio Grande do Norte - Natal
Pop: 3.408.510 - CIATs: 1
Telefone de Emergência: (84) 3232.7969
Responsável: Maria Margareth Teixeira Gomes
Hospital Giselda Trigueiro - Rua Cônego Monte 110 - CEP 59062 440 – Natal – RN
Telefone: (84) 3232-7969 Fax: (84) 3232-7909
E-mail: cithgt@rn.gov.br

Rio Grande do Sul - Porto Alegre
Pop: 11.207.274 - CIATs:1
Telefone de Emergência : 0800 721 3000
Responsável: Alberto Nicolella
Av. Ipiranga, 5400 - 90610-000 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 2139 9200 e 2139 9230
Site: www.cit.rs.gov.br - E-mail: cit@fepps.rs.gov.br e citdoc@fepps.rs.gov.br

Santa Catarina - Florianópolis
Pop: 6.727.148 - CIATs:1
Telefone de Emergência : 0800.643.5252
Responsável: Marlene Zannin
Hospital Universitário – Campus Universitário – UFSC
Bairro Trindade - Caixa Postal 5199 - 88036-800 – Florianópolis – SC
Telefones: (48) 3721.9535/ 3721.9173 Fax: (48) 3721.9083 (CIT)
Site: www.cit.sc.gov.br - E-mail: cit@hu.ufsc.br

São Paulo - São Paulo
Pop: 19.956.590 / 44.035.304 - CIATs:10
Telefone de Emergência : 0800 7713733
Responsável: Edna Maria Miello Hernandez
Hospital Municipal Dr. Artur Ribeiro de Saboya
Av. Francisco de Paula Quintanilha Ribeiro, 860 4.º andar - Jabaquara 04330-020 - São Paulo – SP
Telefones: (11) 5012 5311 e 5012 2399 (administração)
E-mail: smscci@prefeitura.sp.gov.br

São Paulo - São Paulo
Telefone de Emergência: 0800 0148 110
Responsável: Anthony Wong e Eliane de Castro
Instituto da Criança, Hosp. das Clínicas / Faculdade de Med. da USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - Cerqueira César 05403-900 - São Paulo – SP
Telefones: (11) 2661 8800 , 2661 8571
Site: www.ceatox.org.br - E-mail: ceatox@icr.usp.br

São Paulo – Butantan
Telefone de Emergência: (11) 2627 9529
Responsável: Dr. Carlos Roberto de Medeiros
Hospital Vital Brazil
Av. Vital Brazil, 1500 - CEP: 05503-900 - São Paulo - SP
Fone: (11) 2627 9528 (administração)
Site: <http://www.butantan.gov.br> - E-mail: administracaohvb@butantan.gov.br

São Paulo – Campinas
Pop: 6.548.374 / 44.035.304
Telefone de Emergência: (19) 3521-7555
Coordenação: Fábio Bucarechi & Eduardo Mello De Capitani
Faculdade de Ciências Médicas - Cidade Universitária - Zeferino Vaz
Hospital das Clínicas – UNICAMP - 13083-970 – Campinas – SP
Fones: 24h 019-3521-7555 - Secretaria: 19-3521-7573 - Laboratório: 19-3521-7373
E-mail: cci@fcm.unicamp.br / smscci@prefeitura.sp.gov.br

São Paulo – Botucatu
Pop: 5.010.831 / 44.035.304
Telefone de Emergência: (14) 3815 3048
Responsável: Carlos Alan Candido Dias Junior, PhD
Instituto de Biociências UNESP
Distrito de Rubião Júnior, s/n - CEP 18618-970 – Botucatu- SP
Telefones: (14) 3880 0676, 3880 0678, 3880 0675
Site: <http://www.ibb.unesp.br/>
Email: ceatox@ibb.unesp.br

São Paulo – Ribeirão Preto
Pop: 3.363.849 / 44.035.304

Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Palmira Cupo
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP
Av. Bernardino de Campos, 1000 Bairro Higienópolis - 14015-130 Ribeirão Preto – SP
Telefones: (16) 3602 1190, 3602 1290, 3602 1154
E-mail: citrp@hcrp.fmrp.usp.br

São Paulo – São José do Rio Preto
Pop: 2.222.578 / 44.035.304
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Carlos Alberto Caldeira Mendes
Hospital de Base da FUNFARME – Av. Brigadeiro Faria Lima, 5544, Vila São Pedro - CEP 15090-000 – São José do Rio Preto – SP
Telefones: (17) 3201 5000, 3201 5175
E-mail: ceatox@hospitaldebase.com.br

São Paulo – São José dos Campos
Pop: 2.305.758 / 44.035.304
Telefone de Emergência: 0800 722 6001
Responsável: Otávio Monteiro Becker Júnior
Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence
Rua Saigiro Nakamura, 800 - Vila Industrial
CEP 12232-090 - São Jose dos Campos-SP
Telefone: (12) 3901 3509
E-mail: nhehm@sjc.sp.gov.br

São Paulo – Santos
Pop: 1.966.489 / 44.035.304
Telefone de Emergência : (13) 3222.2878
Responsável: Eunice Prieto
Hospital Guilherme Álvaro
Rua Dr. Oswaldo Cruz, 197 – Boqueirão – Sala 134
CEP 11045-904 - Santos-SP
Telefone: (13) 3222-2878 – Fax: (13) 3222-2654
E-mail: cci@santos.sp.gov.br

São Paulo – Taubaté
Pop: 2.305.758 / 44.035.304
Telefone de Emergência : (12) 3632-6565
Responsável: Ana Claudia Gonçalves Contreira
Fundação Universitária de Saúde de Taubaté
Universidade de Taubaté - Hospital Escola
Rua Benedito Cursino dos Santos, 101 – Centro
CEP 12031-550 – Taubaté – SP
Telefones: (12) 3632-6565/3621-3800 – Fax: (12) 3632.6565
E-mail: dranacontre@yahoo.com.br

Sergipe - Aracaju
Pop: 2.219.574
CIATs:1
Telefone de Emergência: (79) 3259-3645
Responsável: Antonio Medeiros Venâncio
Avenida Tancredo Neves, S/N
Hospital Governador João Alves Filho
Anexo Oncologia - Ala 700 - Sala 704
CEP 49000-000 - Aracaju – SE
Telefones: (79) 3259-3645 - (79) 3216-2600 – Ramal 2677
E-mails: sescit@hgjaf.se.gov.br e sescit@saude.se.gov.br

Fonte: Sítio eletrônico da Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica – ABRACIT (www.abracit.org.br). Acesso em junho de 2015.