

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTOXICAÇÕES POR CIANETO: RISCOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por
João Samuel Maurício Tereso
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTOXICAÇÕES POR CIANETO: RISCOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por
João Samuel Maurício Tereso
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Vasco Branco

outubro de 2023

Agradecimentos

A todos que contribuíram para a conclusão desta etapa e que sempre acreditaram em mim.

Ao Professor Doutor Vasco Branco, por todo o apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais, que sem eles nada disto seria possível, que proporcionaram a minha formação e sempre me apoiaram.

Aos meus avós e a toda a minha família, por todos os ensinamentos transmitidos e por todo o apoio que me deram.

Ao Afonso, ao Duarte e ao Rui, que sempre me deram força, me acompanharam ao longo desta jornada, e que tornaram estes 5 anos mais divertidos. Obrigado por poder sempre contar convosco.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e proporcionaram bons momentos.

À Alexandra, por sempre estar presente e ser o meu porto seguro, por todo o apoio e amor ao longo destes anos.

À Egas Moniz e a todos os professores que contribuíram para a minha formação profissional.

À Farmácia Almada Fórum e ao Hospital da Luz Lisboa, por terem proporcionado estágios espetaculares onde aprendi muito.

Resumo

Enquadramento teórico: O cianeto (CN^-), é uma substância de ação rápida, que dependendo da via de exposição, pode resultar em sintomas após alguns segundos a minutos ou após algumas horas. É altamente letal podendo levar à morte em alguns minutos a horas. Este composto químico pode ter origem em várias fontes, como em alimentos, água contaminada e produtos industriais. O principal efeito citotóxico do cianeto no corpo é a inibição da cadeia transportadora de eletrões e da fosforilação oxidativa, pela sua ligação à enzima citocromo c oxidase. Esta inibição provoca lesões em vários órgãos.

Objetivos: Esta dissertação foca-se na caracterização química do cianeto, nas vias de exposição a este composto, na sua toxicologia, riscos para a saúde e estratégias terapêuticas atualmente existentes e em desenvolvimento para as intoxicações por cianeto.

Materiais e métodos: A pesquisa de informação foi realizada recorrendo a bases de dados como: *PubMed*, *PubChem*, *ATSDR*, *Medscape* e *UpToDate*.

Resultados: A Terapia de suporte e a administração de antídotos, são as estratégias mais usadas para tratar as intoxicações por cianeto. Atualmente, estão disponíveis seis antídotos para tratar intoxicações por cianeto, cada um deles com um mecanismo de ação específico. A hidroxocobalamina, o edetato de dicobalto, o nitrito de amilo, o nitrito de sódio, o 4-dimetilaminofenol e o tiossulfato de sódio, são os antídotos disponíveis. Apenas a hidroxocobalamina, que atua por ligação irreversível ao cianeto, está disponível em Portugal. Alguns antídotos promissores estão em fase de desenvolvimento para poderem ser usados no tratamento de intoxicações por cianeto.

Conclusão: Apesar da sua letalidade e rapidez para provocar lesões, existem várias estratégias terapêuticas efetivas para tratar as intoxicações por cianeto, e é de esperar que no futuro existam terapêuticas ainda melhores.

Palavras-chave: cianeto; intoxicações; terapêutica; antídotos

Abstract

Background: Cyanide (CN⁻), is a fast-acting substance, which, depending on the route of exposure, can result in symptoms after a few seconds to minutes or after a few hours. It is highly lethal and can lead to death in a few minutes to hours. This chemical compound can originate from different sources, such as food, contaminated water and industrial products. The main cytotoxic effect of cyanide in the body is the inhibition of the electron transport chain and oxidative phosphorylation, through its binding to the enzyme cytochrome c oxidase. This inhibition causes damage to several organs.

Objectives: This dissertation focuses on the chemical characterization of cyanide, the routes of exposure to this compound, its toxicology, health risks and therapeutic strategies currently existing and under development for cyanide poisoning.

Materials and methods: The information search was carried out using databases such as: *PubMed*, *PubChem*, *ATSDR*, *Medscape* and *UpToDate*.

Results: Supportive therapy and administration of antidotes are the main strategies used to treat cyanide poisoning. Currently, six antidotes are available to treat cyanide poisoning, each with a specific mechanism of action. Hydroxocobalamin, dicobalt edetate, amyl nitrite, sodium nitrite, 4-dimethylaminophenol and sodium thiosulfate are the available antidotes. Only hydroxocobalamin, which bind irreversibly to cyanide, is available in Portugal. Some promising antidotes are in the development phase so they can be used to treat cyanide poisoning.

Conclusion: Despite its lethality and speed in causing injuries, there are several effective therapeutic strategies to treat cyanide poisoning, and it is expected that there will be even better therapies in the future.

Keywords: cyanide; intoxications; therapy; antidotes

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas	11
1. Introdução	13
2. Contexto Histórico	15
3. Propriedades Físico-Químicas do Cianeto e alguns dos seus derivados	17
3.1. Cianeto	17
3.2. Cianeto de Hidrogénio	17
3.3. Cianeto de Sódio	18
3.4. Cianeto de Potássio	19
3.5. Cianeto de Cálcio	20
3.6. Cianeto de Cobre (I)	20
4. Toxicologia do Cianeto	23
4.1. Produção e fontes de exposição	23
4.1.1. Cianeto nos alimentos	25
4.2. Toxicocinética do Cianeto	28
4.2.1. Absorção	28
4.2.2. Distribuição	29
4.2.3. Metabolismo	30
4.2.4. Excreção	31
4.3. Toxicodinâmica do Cianeto	32
5. Efeitos na Saúde	35
5.1. Grupos de Risco	35
5.2. Riscos para a Saúde	36
5.2.1. Exposição Aguda	36

5.2.2.	Exposição Crônica	38
5.2.3.	Doses Letais	39
6.	Abordagem Terapêutica	41
6.1.	Terapia de Suporte	41
6.1.1.	Ressuscitação.....	41
6.1.2.	Descontaminação	42
6.2.	Antídotos	42
6.2.1.	Terapêuticas Clássicas	43
6.2.1.1.	Ligação direta ao cianeto.....	43
6.2.1.1.1.	Hidroxocobalamina	44
6.2.1.1.2.	Edetato de Dicobalto.....	48
6.2.1.2.	Indução de metahemoglobinemia	50
6.2.1.2.1.	Nitrito de Amilo	50
6.2.1.2.2.	Nitrito de Sódio	52
6.2.1.2.3.	4-Dimetilaminofenol	53
6.2.1.3.	Doadores de Enxofre.....	55
6.2.1.3.1.	Tiosulfato de Sódio	55
6.2.2.	Terapêuticas em desenvolvimento	57
6.2.2.1.	Trissulfureto de Dimetilo.....	57
6.2.2.2.	Sulfanegen.....	58
6.2.2.3.	Cobinamida.....	60
6.2.2.4.	Alfa-Cetogluturato	61
6.2.2.5.	Dihidroxiacetona	62
6.2.2.6.	Hidroxilamina.....	62
6.2.2.7.	Azure B.....	62
7.	Conclusão	63
	Bibliografia.....	65

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura química do cianeto. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023j).....	17
Figura 2: Fontes de emissão de cianeto. Adaptado de (Jaszczak et al., 2017).....	24
Figura 3: Biossíntese e bioativação de glicosídeos cianogénicos. Retirado de (Gleadow & Møller, 2014).....	25
Figura 4: Estrutura química da amigdalina. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014). 26	
Figura 5: Estrutura química da linamarina e lotaustralina. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014).....	27
Figura 6: Reações que ocorrem durante o processamento da mandioca (Figura original).	27
Figura 7: Reação de desintoxicação do cianeto em tiocianato. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014).....	30
Figura 8: Reação de desintoxicação do cianeto envolvendo a hidroxocobalamina (Figura original).	31
Figura 9: Inibição da fosforilação oxidativa pelo cianeto. Adaptado de (Pereira, 2012).	33
Figura 10: Estrutura química da hidroxocobalamina. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023i).....	44
Figura 11: Estrutura química do edetato de dicobalto. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023m).....	48
Figura 12: Estrutura química do nitrito de amilo. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023l).....	50
Figura 13: Estrutura química do nitrito de sódio. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023f).....	52
Figura 14: Estrutura química do 4-dimetilaminofenol. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023e)	54
Figura 15: Estrutura química do tiosulfato de sódio. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023g)	55
Figura 16: Estrutura química do trissulfureto de dimetilo. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023d).....	57
Figura 17: Estrutura química do sulfanegen. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023h)	59

Figura 18: Estrutura química da cobinamida. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023b)	60
Figura 19: Estrutura química do alfa-cetoglutarato. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023c)	61

Índice de Tabelas

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do HCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006)...	18
Tabela 2: Propriedades físico-químicas do NaCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).	19
Tabela 3: Propriedades físico-químicas do KCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006)...	19
Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Ca(CN) ₂ . Adaptado de (Taylor et al., 2006).	20
Tabela 5: Propriedades físico-químicas do CuCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).	21
Tabela 6: Fontes de Cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).....	24
Tabela 7: Sinais e sintomas das intoxicações por cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).....	37
Tabela 8: Doses letais de cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).	40
Tabela 9: Dose inicial recomendada de hidroxocobalamina em população pediátrica. Retirado de (SERB S.A., 2019).....	45
Tabela 10: Efeitos adversos da hidroxocobalamina (Cyanokit®).....	47
Tabela 11: Posologia dos antídotos de cianeto disponíveis.....	63

Lista de Abreviaturas

CN⁻ - Cianeto

HCN - Cianeto de Hidrogénio

NaCN - Cianeto de Sódio

KCN - Cianeto de Potássio

Ca(CN)₂ - Cianeto de Cálcio

CuCN - Cianeto de Cobre (I)

CCO_x - Citocromo c Oxidase

CNGs - Glicosídeos cianogénicos

SCN⁻ - Tiocianato

Fe³⁺ - Ferro Férrico

FiO₂ - Fração Inspirada de Oxigénio

RCP - Ressuscitação Cardiopulmonar

IV – Intravenoso(a)

RCM - Resumo das características do medicamento

Fe²⁺ - Ferro Ferroso

4-DMAP - 4-Dimetilaminofenol

IM - Intramuscular

DMTS - Trissulfureto de Dimetilo

3-MP - 3-mercaptopiruvato

3-MST - 3-mercaptopiruvato sulfotransferase

1. Introdução

O cianeto (CN⁻), é uma substância de ação rápida, que dependendo da via de exposição, pode gerar sintomas após alguns segundos a minutos ou após algumas horas. Pode provocar intoxicações (acidentais ou intencionais), sendo altamente letal. Devido à sua letalidade, estas intoxicações, são um grande problema em todo mundo (Desai & Su, 2023; Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer et al., 2019).

Neste sentido, não é de estranhar que o cianeto e os seus derivados sejam usados como armas químicas, em operações militares ou ataques terroristas (Graham & Traylor, 2022; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Tshala-Katumbay et al., 2016; Zuhra & Szabo, 2022).

Este composto químico pode ter origem em várias fontes, como em alimentos, água contaminada e produtos industriais. A ingestão de cianeto, é a via de exposição que apresenta mais perigo para a saúde (Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

Perante esta problemática, existem medidas de suporte vital no tratamento de intoxicações, e antídotos específicos que antagonizam os seus efeitos tóxicos (Infarmed, 2006).

Tendo em conta estes aspetos, o estudo das características do cianeto, e de terapêuticas para os envenenamentos provocados pelo mesmo, torna-se essencial, para evitar e poder tratar as intoxicações. Neste sentido, esta dissertação tem como objetivos: i) caracterizar o cianeto do ponto de vista químico; ii) identificar quais as vias pelas quais ocorre exposição por cianeto; iii) efetuar uma caracterização toxicológica do cianeto, nomeadamente a sua toxicocinética e mecanismos de ação; iv) avaliar os riscos para a saúde associados a esta problemática; v) identificar e caracterizar as estratégias terapêuticas atualmente existentes e outras em desenvolvimento para as intoxicações por cianeto.

2. Contexto Histórico

Existem vários compostos químicos derivados do cianeto, um dos quais, é o cianeto de hidrogénio (HCN). O cianeto de hidrogénio (ácido prússico) foi isolado pela primeira vez a partir do corante azul de Prússia, por Carl Wilhelm Scheele em 1786. Por volta do ano 1800, o cianeto foi extraído pela primeira vez a partir de amêndoas (Graham & Traylor, 2022; West, 2014; Zuhra & Szabo, 2022).

Durante a segunda guerra mundial, o cianeto (na forma de HCN) foi usado de forma intencional, em câmaras de gás, como forma de genocídio (Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Nagler, 2006).

Entre 1970 e 2015 foram relatados na “*Global Terrorism Database*” 292 ataques terroristas envolvendo agentes químicos, dos quais 24 (8,2%) envolveram a utilização de cianeto. A região mais afetada por incidentes de terrorismo envolvendo cianeto foi a América do Sul (Santos et al., 2019).

De acordo com um relatório de estudo do Serviço Nacional de Criminalística em Seul na Coreia do Sul, entre 2010 e 2015 foram registadas 255 mortes por envenenamento por cianeto. Outros casos de intoxicações e de suicídios utilizando cianeto foram registados em diversos países. Há também relatos da utilização de cianeto de hidrogénio como asfixiante químico, devido à sua facilidade de libertação de sais de cianeto. O cianeto é assim, uma grande ameaça para todo mundo por poder ser potencialmente usado como arma química em atentados terroristas (Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Tshala-Katumbay et al., 2016).

3. Propriedades Físico-Químicas do Cianeto e alguns dos seus derivados

3.1. Cianeto

O cianeto é um composto iónico, cuja fórmula molecular é CN^- . O seu peso molecular é de 26,017 g/mol. Este ião, consiste num átomo de carbono ligado por uma ligação covalente tripla a um átomo de azoto, como se verifica na Figura 1 (Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; National Center for Biotechnology Information, 2023j).



Figura 1: Estrutura química do cianeto. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023j).

O cianeto, pode originar-se da dissociação do cianeto de hidrogénio (HCN) formando o ião CN^- , ou estar associado a sais inorgânicos (derivados do cianeto). O CN^- é a base conjugada do cianeto de hidrogénio (National Center for Biotechnology Information, 2023j).

A pH fisiológico, cerca de 98% deste composto existe na forma não dissociada conhecida como cianeto de hidrogénio, que é volátil (Zuhra & Szabo, 2022).

Alguns dos sais de cianeto são também muito importantes no estudo de intoxicações, como é o caso do cianeto de sódio, cianeto de potássio, cianeto de cálcio e cianeto de cobre. Estes compostos de cianeto, assim como o HCN, são aqueles que mais frequentemente levam a intoxicações (Taylor et al., 2006). Por este motivo, serão seguidamente discutidos mais detalhadamente.

3.2. Cianeto de Hidrogénio

O cianeto de hidrogénio é um composto derivado do cianeto, cuja fórmula molecular é HCN. Este composto existe sob a forma de gás ou líquido e possui um odor característico a amêndoas amargas. A presença de HCN no estado gasoso no meio ambiente, pode ser resultado de atividades industriais ou de incêndios (Li et al., 2021;

National Center for Biotechnology Information, 2023n; Tabian et al., 2021; Yang et al., 2022).

O cianeto de hidrogênio é um ácido fraco que apresenta um pKa de 9,2 (National Center for Biotechnology Information, 2023n; Taylor et al., 2006). Algumas das propriedades físico-químicas do HCN encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do HCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).

Propriedade	
Peso Molecular	27,03 g/mol
Cor	Incolor ou Azul-claro
Estado Físico	Gasoso ou Líquido
Ponto de Fusão	-13,4 °C
Ponto de Ebulição	25,6 °C
Densidade	0,6884 g/cm ³
Odor	Leve odor de amêndoa amarga
Ponto de Inflamação	-17,8 °C
Solubilidade em Água	Miscível
Solubilidade em Solventes Orgânicos	Miscível em Etanol e Éter
pKa	9,2

3.3. Cianeto de Sódio

O cianeto de sódio é um composto derivado do cianeto, cuja fórmula molecular é NaCN. É um sólido cristalino branco, inodoro quando seco, mas quando húmido emite um odor típico do HCN (leve odor a amêndoa amarga). Intoxicações por este composto podem ocorrer por absorção pela pele através de feridas abertas, por ingestão ou por inalação de poeiras (National Center for Biotechnology Information, 2023o). Algumas das propriedades físico-químicas do NaCN encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Propriedades físico-químicas do NaCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).

Propriedade	
Peso Molecular	49,01 g/mol
Cor	Branco
Estado Físico	Sólido
Ponto de Fusão	563,7 °C
Ponto de Ebulição	1496 °C
Densidade	1,60 g/cm ³
Odor	Inodoro quando seco, emite odor de cianeto de hidrogénio quando húmido (leve odor de amêndoa amarga)
Solubilidade em Água	40 g/100 mL a 10 °C 82g/ 100 mL a 35 °C
Solubilidade em Solventes Orgânicos	Ligeiramente Solúvel em Etanol e Formamida

3.4. Cianeto de Potássio

O cianeto de potássio é um composto derivado do cianeto, cuja fórmula molecular é KCN. É um sólido cristalino branco ou incolor com um leve odor de amêndoa amarga. Este composto é utilizado como inseticida, pesticida e também em processos industriais. Intoxicações por KCN podem ocorrer por absorção cutânea ou por ingestão (National Center for Biotechnology Information, 2023p). Algumas das propriedades físico-químicas do KCN encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Propriedades físico-químicas do KCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).

Propriedade	
Peso Molecular	65,12 g/mol
Cor	Branco ou Incolor
Estado Físico	Sólido
Ponto de Fusão	634,5 °C
Ponto de Ebulição	1625 °C

Densidade	1,553 g/cm ³
Odor	Leve odor de amêndoa amarga
Solubilidade em Água	71,6 g/100 mL a 25 °C
Solubilidade em Solventes Orgânicos	Ligeiramente Solúvel em Etanol e Metanol

3.5. Cianeto de Cálcio

O cianeto de cálcio é um composto derivado do cianeto, cuja fórmula molecular é Ca(CN)₂. É um sólido cristalino branco ou incolor (também pode ser encontrado sob a forma de pó cinzento ou preto) com leve odor de amêndoa amarga. Intoxicações por Ca(CN)₂ podem ocorrer por exposição dérmica, ingestão ou inalação (National Center for Biotechnology Information, 2023k; Taylor et al., 2006). Algumas das propriedades físico-químicas do Ca(CN)₂ encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Ca(CN)₂. Adaptado de (Taylor et al., 2006).

Propriedade	
Peso Molecular	92,12 g/mol
Cor	Branco ou Incolor
Estado Físico	Sólido
Ponto de Fusão	Decompõe-se a >350 °C
Densidade	1,9 g/cm ³
Odor	Leve odor de amêndoa amarga
Solubilidade em Água	Solúvel em Água com libertação gradual de HCN
Solubilidade em Solventes Orgânicos	Solúvel em Etanol

3.6. Cianeto de Cobre (I)

O cianeto de cobre (I) é um composto derivado do cianeto, cuja fórmula molecular é CuCN. O CuCN consiste num pó que pode apresentar cor branca, creme ou verde. Intoxicações por este composto podem ocorrer por exposição dérmica, ingestão ou

inalação (National Center for Biotechnology Information, 2023a). Algumas das propriedades físico-químicas do CuCN encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Propriedades físico-químicas do CuCN. Adaptado de (Taylor et al., 2006).

Propriedade	
Peso Molecular	89,56 g/mol
Cor	Branco, Creme ou verde
Estado Físico	Sólido
Ponto de Fusão	474 °C
Ponto de Ebulição	Decompõe-se
Densidade	2,92 g/cm ³
Solubilidade em Água	2,6 mg/L a 25 °C
Solubilidade em Solventes Orgânicos	Insolúvel

4. Toxicologia do Cianeto

4.1. Produção e fontes de exposição

O cianeto é produzido por diversos seres vivos, como bactérias, fungos, artrópodes e plantas, onde desempenha um papel de regulador biológico. Nas plantas, desempenha um papel duplo, dependendo da sua concentração. Em concentrações elevadas atua na defesa contra herbívoros, e em concentrações reduzidas atua como regulador biológico, na diminuição de stress biótico ou abiótico, e na estimulação da germinação de sementes (Siegień & Bogatek, 2006; Zuhra & Szabo, 2022).

No meio ambiente, o cianeto é por norma, considerado uma toxina ou veneno e pode ser encontrado na forma de solução, sólido inorgânico e gás ou vapor (National Center for Biotechnology Information, 2023j; Zuhra & Szabo, 2022).

Tanto na forma de solução aquosa, como na forma de sólido inorgânico, a exposição a compostos de cianeto pode ocorrer por: i) absorção cutânea através de feridas abertas; ii) por ingestão; iii) por inalação de cianeto de hidrogénio resultante da decomposição dos compostos cianídricos (CAMEO Chemicals, 2022; National Center for Biotechnology Information, 2023j).

O cianeto encontrado no meio ambiente tem como fontes, vários processos industriais e de fabrico (pesticidas, plásticos e borrachas), fumo e incêndios, e certos alimentos, como amêndoas, feijão, sementes, frutas e vegetais contendo glicosídeos cianogénicos (CNGs) (Graham & Traylor, 2022; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Tshala-Katumbay et al., 2016; Zuhra & Szabo, 2022).

A combustão incompleta de alguns materiais de fabrico (plásticos, acrílicos, borrachas, nylon, seda, entre outros) resulta na formação de cianeto. Assim, as intoxicações por cianeto podem resultar da exposição a fumos de incêndio, a processos industriais, ou pelo consumo de alimentos contendo cianetos (Graham & Traylor, 2022; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Tshala-Katumbay et al., 2016; Zuhra & Szabo, 2022).

Outra causa de intoxicações por cianeto é o nitroprussiato de sódio, um potente vasodilatador usado no tratamento de emergências hipertensivas, que contém cianeto. O seu uso prolongado pode levar a uma acumulação do mesmo provocando intoxicação (Graham & Traylor, 2022; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Tshala-Katumbay et al., 2016; Zuhra & Szabo, 2022).

Atualmente, mais precisamente desde 2002, o fármaco nitroprussiato de sódio ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), o qual apresentava o nome comercial de Nitropress Add Vantage®, já não é comercializado em Portugal (Deliberação N° 1071/2002, de 5 de Julho Do Ministério Da Saúde - Instituto Nacional Da Farmácia e Do Medicamento, 2002).

Algumas fontes de cianeto, podem ser encontradas na Figura 2 e na Tabela 6.

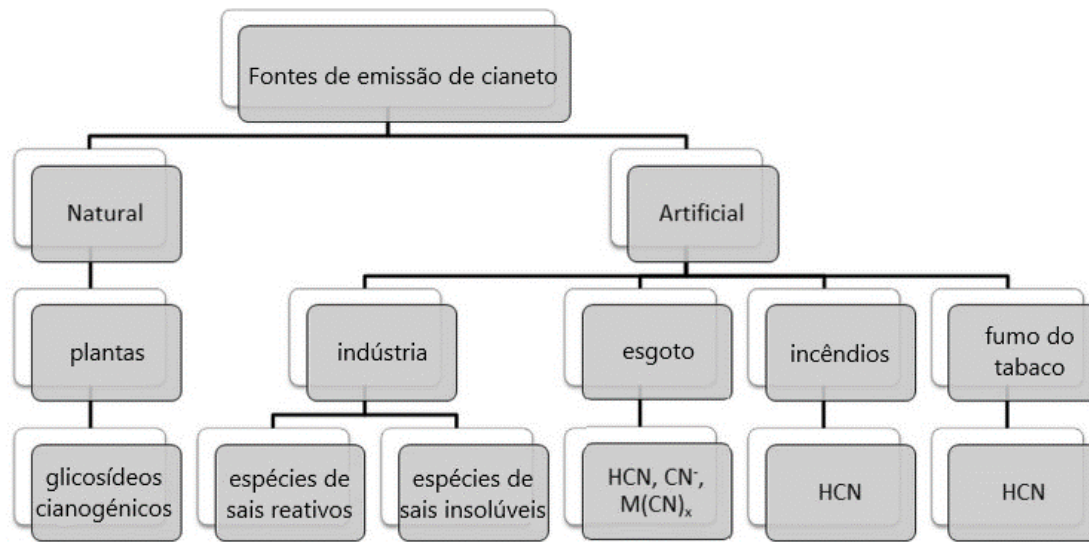


Figura 2: Fontes de emissão de cianeto. Adaptado de (Jaszczak et al., 2017).

Tabela 6: Fontes de Cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).

Exposição Industrial	
Produção de Plástico	Produção de Fertilizantes
Fotografia	Polimento de Metal
Fumigação	Galvanoplastia
Pesticidas/Raticidas	Metalurgia
Produção de Borracha Sintética	
Plantas e Frutos	
Broto de Bambu	Hortênsia
Nozes de Macadâmia	Família das Rosáceas: Ameixa, Pêssego, Pera, Maçã, Amêndoa Amarga, Cereja
Diversos	
Fumo de Cigarro	Removedor de Cola de Unhas Artificiais
Síntese de Fenciclidina	Adulteração de Produtos

Ataques Terroristas	
Fármacos	
Nitroprussiato de Sódio	Amigdalina
Combustão	
Lã	Nylon
Seda	Resinas de Melamina
Poliuretano	Plástico
Poliacrilonitrila	

4.1.1. Cianeto nos alimentos

Como já referido anteriormente, o cianeto pode ser encontrado em determinados alimentos (Tabela 6). Alimentos que contêm glicosídeos cianogénicos, são a causa de muitas intoxicações por cianeto, sendo um exemplo os damascos (Desai & Su, 2023; EFSA, 2019; Schrenk et al., 2019; Zuhra & Szabo, 2022).

Os CNGs são sintetizados a partir de aminoácidos, através de várias reações químicas catalisadas pelos citocromos P450aa e P450ox e por uma molécula de UDP-glicosiltransferase. Após a formação de um CNG, pode ocorrer cianogénese, que consiste na libertação de HCN dos CNGs endógenos. A cianogénese é uma medida de defesa contra herbívoros. Estes processos estão representados de forma esquemática na Figura 3 (Gleadow & Møller, 2014).

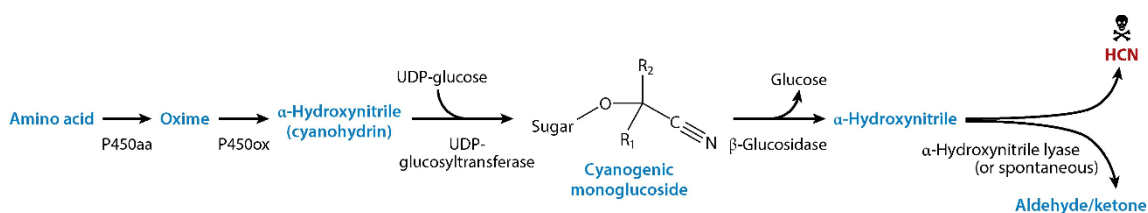


Figura 3: Biossíntese e bioativação de glicosídeos cianogénicos. Retirado de (Gleadow & Møller, 2014).

O consumo normal de damascos não apresenta risco para a saúde, no entanto, o consumo do interior dos caroços de damasco conhecido como amêndoas de damasco, pode levar a intoxicações, por conterem glicosídeos cianogénicos, sendo o principal a amigdalina (EFSA, 2016a, 2016b; EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM), 2015).

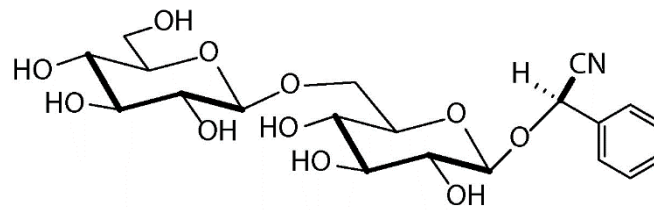


Figura 4: Estrutura química da amigdalina. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014).

Após a ingestão, através da moagem ou mastigação destes caroços, a amigdalina é convertida em HCN, que posteriormente é absorvido para a corrente sanguínea. A degradação de 1g de amigdalina liberta 59 mg de HCN. A metabolização de amigdalina em cianeto também pode ocorrer no trato intestinal (EFSA, 2016a, 2016b; EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM), 2015).

A toxicidade em adultos é relatada pelo consumo de vinte ou mais amêndoas e em crianças acima de cinco amêndoas. Na União Europeia, foram adotadas medidas restritivas a estes alimentos, devido à presença de HCN, visto que, este é um potencial risco para a saúde dos consumidores (EFSA, 2016a, 2016b; EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM), 2015).

Outros alimentos, como amêndoas de pêsego, linhaça e mandioca também contêm CNGs. A mandioca é um alimento bastante consumido em países africanos, a sua raiz é usada tanto na alimentação humana, como para a alimentação animal. As raízes de mandioca contêm CNGs na sua composição, por este motivo, antes do seu consumo devem ser utilizados métodos de processamento para remover os CNGs. Quando estas raízes com alto teor de cianeto, não são processadas corretamente, ocorre exposição ao cianeto através da sua ingestão (Gibb et al., 2015; Imakumbili et al., 2020; Prachumchai et al., 2021; Tshala-Katumbay et al., 2016).

Os CNGs presentes na raiz de mandioca incluem a linamarina ($C_{10}H_{17}NO_6$) e a lotaustralina ($C_{11}H_{19}NO_6$). Estes compostos são produzidos através de um processo de hidrólise, assim quanto mais hidrólise ocorrer, mais tóxica será a raiz de mandioca. Um dos métodos de processamento da mandioca, consiste na imersão da mandioca em água até 4 dias. Quando ocorre a quebra da integridade dos tecidos da mandioca (através da ação da água), a linamarina entra em contacto com a β -glicosidase linamarase (uma enzima presente nas paredes celulares da mandioca) e é hidrolisada em glicose e

cianoidrinas. Após este processo, na presença de pH superior a 5, as cianoidrinas acabam por se decompor espontaneamente em cetonas e HCN, sendo assim, libertado o cianeto presente na mandioca (Prachumchai et al., 2021; Tshala-Katumbay et al., 2016). Este processo encontra-se representado de forma esquemática na Figura 6.

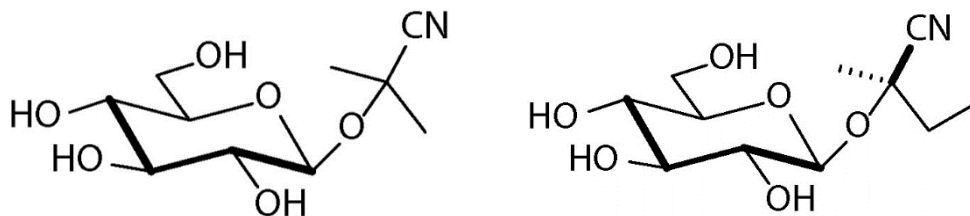


Figura 5: Estrutura química da linamarina e lotaustralina. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014).

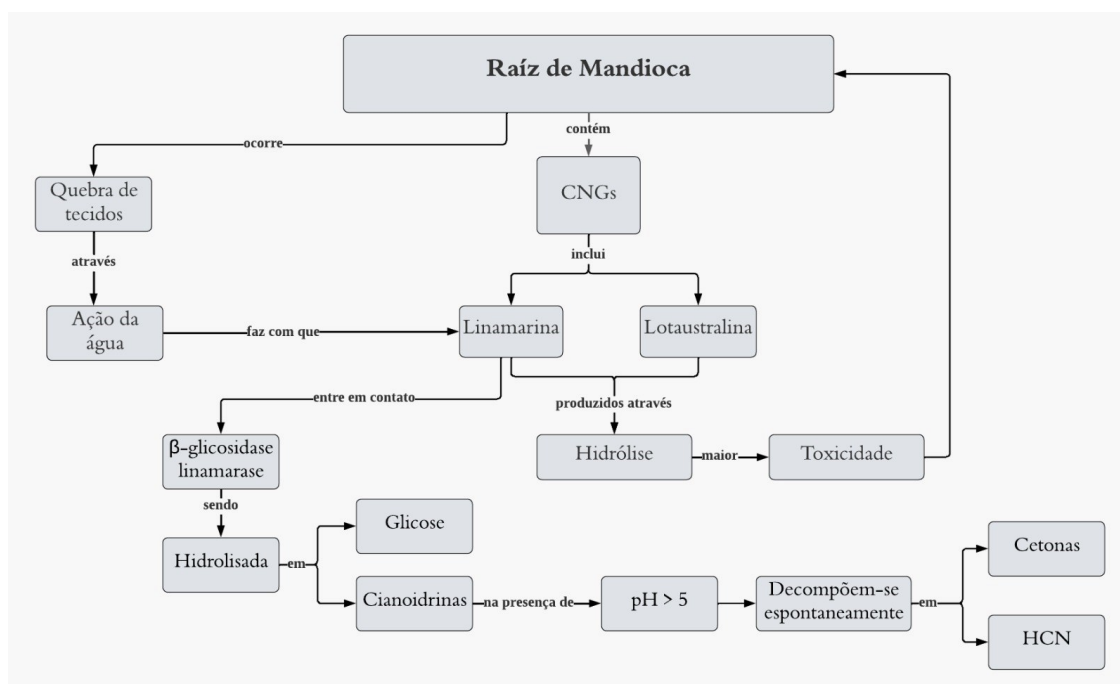


Figura 6: Reações que ocorrem durante o processamento da mandioca (Figura original).

As intoxicações por cianeto através desta fonte, são comuns em regiões onde a mandioca é muito consumida (especialmente em países africanos). Para além de poderem levar à morte, estas intoxicações podem resultar em défices neurológicos, como a doença de konzo, a qual consiste numa paraplegia espástica irreversível de início súbito, e que afeta principalmente crianças e mulheres em idade reprodutiva (principalmente aquelas com uma alimentação pobre em proteína animal) (Gibb et al., 2015; Imakumbili et al., 2020; Prachumchai et al., 2021; Tshala-Katumbay et al., 2016).

Em suma, diversos alimentos têm cianeto presente na sua composição, sendo que a sua ingestão excessiva pode levar a intoxicações e em casos extremos ser fatal (EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM), 2015; Imakumbili et al., 2020; Prachumchai et al., 2021; Schrenk et al., 2019; Zuhra & Szabo, 2022).

4.2. Toxicocinética do Cianeto

4.2.1. Absorção

O CN⁻ ou os seus derivados, podem entrar no organismo através de diferentes vias, sejam elas por inalação, ingestão ou contacto dérmico (Sauer & Keim, 2001; Taylor et al., 2006).

O cianeto no estado gasoso, assim como alguns sais, como o cianeto de potássio e cianeto de sódio, são absorvidos rapidamente por inalação ou ingestão, no entanto apresentam uma absorção lenta por exposição dérmica (Taylor et al., 2006).

A absorção por inalação é a via de absorção mais rápida. Nesta via, o cianeto presente no meio ambiente sob a forma de gás é rapidamente inalado chegando aos pulmões. No caso do HCN, este é absorvido em questão de segundos. Cerca de 58% do gás de HCN, é retido nos pulmões após inalação. A superfície pulmonar, contém uma grande quantidade de vasos sanguíneos, assim uma vez nos pulmões, o cianeto devido à lipossolubilidade atravessa rapidamente as membranas alveolares, sendo absorvido instantaneamente (EFSA, 2016a; Taylor et al., 2006).

A ingestão, é outra das vias pelas quais o cianeto pode ser absorvido. Nesta via, são absorvidos rapidamente pelo trato gastrointestinal, sais de cianeto, ou alimentos contaminados por este composto, que tenham sido ingeridos (Nelson, 2006; Taylor et al., 2006).

Como referido anteriormente, algumas plantas e sementes contêm na sua composição cianeto, pelo que após a sua ingestão, o cianeto presente na sua composição, passa pelo trato gastrointestinal, sendo absorvido através das células intestinais para a corrente sanguínea (EFSA, 2016a; Gibb et al., 2015; Nelson, 2006; Taylor et al., 2006).

A absorção através da mucosa gastrointestinal, é dependente de vários fatores, como o pH do intestino, o pKa e a lipossolubilidade do composto de cianeto ingerido (Taylor et al., 2006).

A absorção por exposição dérmica, é geralmente mais lenta em comparação com as outras vias. Este tipo de absorção ocorre por contato direto do composto com a pele, sendo que a capacidade de absorção é dependente da concentração do composto, da duração do contato e da integridade da pele (Taylor et al., 2006) .

O cianeto de potássio, tem um efeito corrosivo na pele, o que leva à perda de integridade da pele, e assim, a um aumento da taxa de absorção percutânea (Taylor et al., 2006).

Após absorção por qualquer uma das vias de exposição, o cianeto entra na corrente sanguínea (Taylor et al., 2006).

4.2.2. Distribuição

Depois de absorvido, o cianeto chega à corrente sanguínea e é então distribuído rapidamente por todo o corpo, tendo um volume de distribuição médio de 1,5 L/kg. A via de administração, assim como a dose absorvida, influenciam o volume de distribuição de cianeto. Quanto maior a dose absorvida, maior o volume de distribuição (Desai & Su, 2023; Sauer & Keim, 2001; Shepherd & Velez, 2008).

Na corrente sanguínea, o cianeto é distribuído por todo o corpo, chegando a vários tecidos e órgãos. Aproximadamente 60% do cianeto liga-se à hemoglobina. Este composto, atravessa facilmente as membranas celulares e difunde-se, especialmente em tecidos e órgãos altamente metabólicos. Como tal, o cianeto tende a concentrar-se mais em órgãos como o coração, fígado, cérebro e músculos (ATSDR, 2006a; Desai & Su, 2023; Sauer & Keim, 2001; Taylor et al., 2006).

Após exposição por inalação, em seres humanos, foi possível detetar cianeto no sangue, pulmões, cérebro, rins, coração e fígado. O mesmo foi observado em animais após inalação de cianeto (ATSDR, 2006a; Bhandari et al., 2014; Taylor et al., 2006).

Num caso de um homem que morreu após exposição por inalação a HCN, foi possível detetar níveis crescentes de cianeto (mg/100 g de tecido), no cérebro (0,32 mg), rins (0,33 mg), sangue (0,41 mg), coração (0,42 mg) e pulmões (0,75 mg), respetivamente (Taylor et al., 2006).

De igual modo, noutros casos fatais por ingestão de cianeto, foi possível verificar após distribuição, concentrações crescentes de cianeto foram encontradas, respetivamente, na urina, rins, cérebro, fígado, sangue, baço e estômago. Um padrão semelhante foi verificado em animais (Shepherd & Velez, 2008; Taylor et al., 2006).

O cianeto ingerido sofre um efeito de primeira passagem, resultando em concentrações hepáticas mais altas comparativamente à exposição por via inalatória (Shepherd & Velez, 2008).

Relativamente à exposição dérmica, são raros os estudos ou casos relatados em seres humanos, no entanto, existem alguns estudos em animais que permitem tirar conclusões à cerca da distribuição de cianeto. Estudos em cães, expostos por via cutânea a HCN, permitiram verificar a presença de níveis de cianeto no sangue, soro, fígado, rins, cérebro, coração, pulmões e baço (Shepherd & Velez, 2008; Taylor et al., 2006).

4.2.3. Metabolismo

O metabolismo e a neutralização (destoxificação) do cianeto no corpo, envolvem vários mecanismos. Cada uma destas vias metabólicas, é capaz de desintoxicar diferentes percentagens de cianeto presente no corpo (Alzhrani, 2018; Graham & Traylor, 2022).

O cianeto é metabolizado principalmente no fígado. O principal mecanismo endógeno de desintoxicação, envolve a rodanase (enzima presente no fígado e nos músculos), que metaboliza cianeto em tiocianato, utilizando como molécula precursora o tiosulfato (Figura 7). O tiosulfato atua como doador de enxofre na reação catalisada pela rodanase que converte cianeto em tiocianato (Desai & Su, 2023; Nelson, 2006; Sauer & Keim, 2001; Taylor et al., 2006).



Figura 7: Reação de desintoxicação do cianeto em tiocianato. Adaptado de (Gleadow & Møller, 2014).

Durante a reação, um átomo de enxofre é transferido do dador (tiosulfato) para a enzima (rodanase), formando persulfureto de enxofre, um composto intermédio. O persulfureto de enxofre é posteriormente transferido para o cianeto, formando tiocianato, sendo esta reação irreversível (Desai & Su, 2023; Taylor et al., 2006).

O tiocianato é um composto não tóxico que é posteriormente excretado na urina. Este composto tem uma semivida plasmática, que varia entre vinte minutos a uma hora. A capacidade do organismo metabolizar o cianeto em tiocianato, pode ser limitada em

casos de exposição excessiva e/ou prolongada, resultando na sua acumulação no organismo (ATSDR, 2006a; Nelson, 2006; Taylor et al., 2006).

Outra via de desintoxicação do cianeto, envolve a hidroxocobalamina ($C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$), um precursor da vitamina B12. A ligação de cianeto à hidroxocobalamina forma cianocobalamina, a qual é posteriormente excretada na urina (Figura 8) (ATSDR, 2006a; Desai & Su, 2023; Nelson, 2006; Taylor et al., 2006).

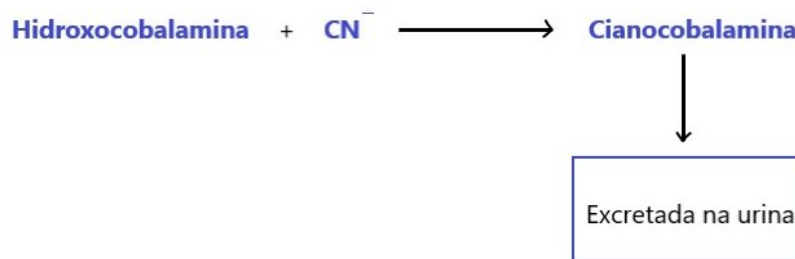


Figura 8: Reação de desintoxicação do cianeto envolvendo a hidroxocobalamina (Figura original).

4.2.4. Excreção

Relativamente à excreção, os metabolitos de cianeto são excretados principalmente na urina, porém pequenas quantidades de metabolitos podem também ser excretadas pelos pulmões (Taylor et al., 2006).

A via renal, é a principal via de eliminação de cianeto do organismo. O tiocianato (previamente metabolizado) é solúvel em água, e assim, é facilmente filtrado pelos glomérulos renais e eliminado através da urina (Desai & Su, 2023; Nelson, 2006; Taylor et al., 2006).

A via pulmonar, é outra via de eliminação de cianeto do organismo. Esta via, é utilizada para eliminar quantidades mais reduzidas de cianeto (Taylor et al., 2006).

Tanto a excreção renal, como a pulmonar, são vias essenciais para a eliminação de cianeto do organismo, ajudando a reduzir a sua toxicidade (Taylor et al., 2006).

Através de estudos realizados em fumadores, foi possível concluir que o tabaco contribui para níveis mais elevados de tiocianato excretados na urina, comparativamente a não fumadores. Este aspeto foi mais evidente em fumadores de países desenvolvidos, o que poderá estar relacionado com a diferente composição dos cigarros nestes países (Mathiapparanam et al., 2023; Taylor et al., 2006).

Pequenas quantidades de cianeto que não foram desintoxicadas, podem ser excretadas através do suor, da respiração ou através da urina, sem sofrer metabolização. Dependendo da via de exposição, o cianeto não metabolizado, deixa um cheiro a amêndoa amarga na respiração ou no conteúdo gástrico (Desai & Su, 2023; Nelson, 2006).

4.3. Toxicodinâmica do Cianeto

As intoxicações agudas por cianeto, podem induzir paragem respiratória, inconsciência, convulsões, tremores, e podem ainda levar à morte. A exposição a longo prazo a doses não letais deste composto, pode afetar o sistema endócrino, causar problemas neurológicos e problemas congénitos. Estes efeitos citotóxicos do cianeto, são derivados principalmente da inibição da respiração mitocondrial (cadeia transportadora de eletrões e fosforilação oxidativa), tendo como principal alvo a enzima citocromo c oxidase (Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Zuhra & Szabo, 2022).

Como tal, o principal efeito da toxicidade do cianeto, está relacionado principalmente com a cessação do metabolismo celular aeróbio, por inibição da fosforilação oxidativa. Quando o cianeto é absorvido no organismo, este pode atravessar as membranas celulares (o HCN, é uma forma de cianeto que atravessa facilmente a membrana celular e bloqueia o metabolismo aeróbico da mitocôndria), inibindo várias enzimas como a citocromo c oxidase (CCOx), ou complexo IV da cadeia transportadora de eletrões da mitocôndria (Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Jaszczak et al., 2017; Katzung et al., 2016).

Nos humanos, a citocromo c oxidase, é composta por 13 subunidades diferentes. Entre elas, 3 subunidades (I, II e III) estão envolvidas no bombeamento de protões responsável pela geração do potencial de membrana das mitocôndrias ($D\Psi_m$), essencial à produção de ATP (Zuhra & Szabo, 2022).

Desde o século XVIII, é possível associar a citocromo c, com o efeito do cianeto sobre a respiração celular. No início do século XX, Battelli e Stern realizaram os primeiros estudos sobre a inibição da respiração celular com cianeto em extratos de tecidos animais, na presença de oxigénio, onde observaram que este composto inibia o processo de respiração celular. Através de estudos *in vivo*, foi possível concluir que o cianeto provoca uma mudança de metabolismo aeróbio para anaeróbio, interferindo na utilização de oxigénio (Zuhra & Szabo, 2022). O facto do cianeto (CN^-) possuir uma alta afinidade para o ferro férrico (Fe^{3+}) da citocromo c oxidase, permite que o cianeto se ligue

reversivelmente ao Fe^{3+} dentro das mitocôndrias, promovendo a formação de um complexo que leva à inibição da cadeia transportadora de elétrons e por conseguinte, à inibição da respiração celular aeróbia (Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Katzung et al., 2016).

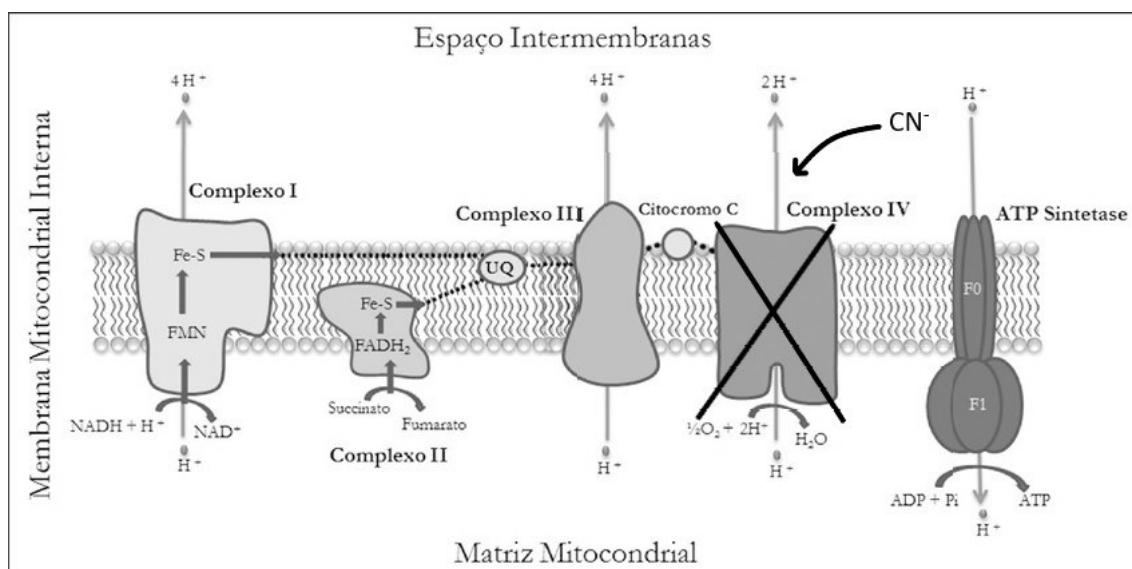


Figura 9: Inibição da fosforilação oxidativa pelo cianeto. Adaptado de (Pereira, 2012).

Mecanicamente, o cianeto liga-se ao grupo prostético Heme a3 no complexo IV da CCOx, tanto na forma oxidada ($\text{a}3^{3+}$), como na forma reduzida ($\text{a}3^{2+}$). Porém, apenas a interação entre o cianeto e o grupo heme $\text{a}3^{2+}$, apresenta relevância fisiológica, pois a interação entre o cianeto e o grupo heme $\text{a}3^{3+}$ acontece muito lentamente. Esta ligação ao grupo heme, impede a fixação de O_2 (Zuhra & Szabo, 2022).

Assim, o cianeto ao interferir na utilização de oxigênio molecular (O_2) pela formação de um complexo com o grupo heme, faz com o oxigênio no sangue não possa ser utilizado para gerar ATP, interrompendo o metabolismo aeróbio. O impedimento da geração de ATP aeróbio é considerado o modo primário da ação citotóxica do cianeto em eucariotas. Ao verem bloqueada a formação de ATP, as células procuram obter energia através de outras fontes, nomeadamente, através da glicólise levando a hipoxia celular e acidose láctica. Esta fonte de energia não pode ser sustentada por alguns órgãos, nomeadamente, o coração e cérebro, sendo que em última análise, ocorre necrose celular (Katzung et al., 2016; Randi et al., 2021).

A intensidade das interações toxicodinâmicas do cianeto pode variar com a dose, via e velocidade de absorção, duração da exposição e outras características fisiológicas, como a idade e o sexo (Randi et al., 2021).

5. Efeitos na Saúde

5.1. Grupos de Risco

Como já referido anteriormente, as intoxicações por cianeto, podem ocorrer pela exposição a este composto através de diversas fontes. Através da inalação de fumo ou vapores, através da sua ingestão, a qual pode ocorrer de forma acidental através da alimentação, e ainda através de feridas abertas (ATSDR, 2006b; Centers for Disease Control and Prevention, 2023; National Center for Biotechnology Information, 2023j).

Dependendo do tipo de exposição ao cianeto, existem diferentes grupos de risco. Certos indivíduos podem ser considerados como grupo de risco dependendo do grau de exposição ao cianeto ou aos seus derivados, ou da gravidade dos efeitos nocivos na saúde, aquando da sua exposição (ATSDR, 2006b; Centers for Disease Control and Prevention, 2023; Simeonova, F. P., Fishbein, L., 2004).

O cianeto é utilizado em diversas indústrias, por este motivo, indivíduos que trabalham na indústria metalúrgica, na indústria de fotografia, no fabrico de plástico, em fumigação (controlo de pragas através do uso de pesticidas), são considerados grupos de risco por estarem em risco de exposição acidental ao cianeto. Os químicos, também são considerados grupos de risco, pois os derivados de cianeto são usados como reagentes químicos em laboratórios (ATSDR, 2006b; Centers for Disease Control and Prevention, 2023; Desai & Su, 2023; Simeonova, F. P., Fishbein, L., 2004).

As crianças, podem ser expostas acidentalmente ao cianeto, especialmente pela ingestão de caroços de frutas ou de outros alimentos contendo cianeto. A exposição de crianças ao cianeto, pode ser mais grave comparativamente à exposição por adultos, como é o caso de intoxicação por ingestão de amêndoas de damasco, em que a toxicidade em adultos é relatada pelo consumo de vinte ou mais amêndoas de damasco enquanto, em crianças é relatada pelo consumo de cinco ou mais amêndoas (como referido anteriormente no ponto 4.1.1.). Assim sendo, crianças são consideradas como um grupo de risco (ATSDR, 2006b; EFSA, 2016a; EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM), 2015; Simeonova, F. P., Fishbein, L., 2004).

Em grávidas, a exposição ao cianeto pode levar a intoxicações, não só na mãe, como também no bebé. O cianeto pode atravessar a placenta expondo o feto a este composto. Estudos em animais, mostraram que o cianeto pode ser transferido para o leite

materno, e através da amamentação passar para os filhos, sugerindo que o mesmo poderá ocorrer em humanos (ATSDR, 2006b; Simeonova, F. P., Fishbein, L., 2004).

Pessoas que comem mandioca com muita frequência, são mais suscetíveis a intoxicações por cianeto (comum em regiões onde a mandioca é muito consumida), podendo desenvolver défices neurológicos. Nestas regiões, crianças nascem com doenças da tiroide, devido à exposição das mães a este composto durante a gravidez. Indivíduos que ingerem grandes quantidades de alimentos que contenham cianeto, como mandioca ou caroços de certas frutas, são assim considerados grupos de risco a intoxicações por cianeto (ATSDR, 2006b; Gibb et al., 2015; Imakumbili et al., 2020; Prachumchai et al., 2021; Simeonova, F. P., Fishbein, L., 2004; Tshala-Katumbay et al., 2016).

5.2. Riscos para a Saúde

5.2.1. Exposição Aguda

A gravidade das intoxicações por CN^- mostrou estar diretamente relacionada com os níveis de exposição, assim sendo, o início dos sintomas assim como a sua gravidade, é dependente da dose, via, fonte e duração de exposição (Desai & Su, 2023; Dhas et al., 2011).

O cianeto facilmente provoca intoxicações, aquando da sua exposição, quer por via inalatória, digestiva ou dérmica. Alguns miligramas deste composto podem induzir o aparecimento de sintomas, em questão de minutos ou até segundos após a exposição, sendo que o tempo de aparecimento de sintomas, é dependente da via de exposição. A exposição a grandes quantidades, por via inalatória resulta em sintomas após alguns segundos, enquanto a exposição por ingestão ou por via dérmica, resulta em sintomas após alguns minutos a horas (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Morningstar et al., 2019).

Depois de absorvido pelo organismo, ao inibir a CCOx, o CN^- bloqueia a utilização de oxigénio, impedindo a produção de ATP. O seu défice, pode provocar lesões, especialmente em tecidos e órgãos que necessitam de um grande aporte de ATP, como o coração, o cérebro e os pulmões (Kim et al., 2021; Morningstar et al., 2019). A hipoxia tecidual e a cianose resultantes da falta de oxigénio, resultam numa respiração rápida e profunda, sufocamento, convulsões e perda de consciência (Utembe et al., 2015).

Alguns sinais e sintomas, resultantes de intoxicações por cianeto, podem ser encontrados na Tabela 7.

Tabela 7: Sinais e sintomas das intoxicações por cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).

Classes de sistemas de órgãos	Sinais e sintomas
Sistema Nervoso Central	Dor de Cabeça
	Ansiedade
	Confusão
	Vertigens
	Perda de consciência
	Convulsões
Sistema Cardiovascular	Inicialmente Taquicardia seguida de Bradicardia
	Inicialmente Hipertensão seguida de Hipotensão
	Disritmias
Sistema Respiratório	Inicialmente Taquipneia seguida de Bradipneia
	Edema pulmonar
Sistema Gastrointestinal	Náuseas e Vômitos
	Dor abdominal
Pele	Rubor
	Cianose
	Dermatite
Nível Renal	Insuficiência Renal
Nível Hepático	Necrose Hepática
Outros	Rabdomiólise
	Vênulas vermelhas nos olhos
	Odor incomum ou a amêndoa amarga

Tendo em conta as características clínicas destas intoxicações, alguns sinais e sintomas podem ser dependentes da dose de cianeto. Exposições a cianeto, incluem sintomas como: dor de cabeça, tonturas, confusão, cólicas, náuseas e vômitos. No caso

do HCN, uma exposição a quantidades reduzidas, manifesta-se através de um odor a amêndoa amarga, dor de cabeça, ansiedade, náuseas e gosto metálico. Exposições a doses elevadas podem levar a lesões irreversíveis em órgãos e tecidos, dispneia, apneia, depressão respiratória, hipotensão, arritmias, convulsões, coma ou até mesmo morte (Abraham et al., 2016; Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

Lactato sanguíneo elevado, níveis elevados de oxigénio venoso e níveis reduzidos de oxigénio arterial, são consequências comumente observados em intoxicações por CN⁻ (Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019). Os níveis elevados de oxigénio venoso, resultam numa elevada concentração venosa de oxi-hemoglobina. Devido a estas concentrações elevadas de oxi-hemoglobina, o sangue venoso tem uma aparência vermelha brilhante, o que em certos doentes pode se manifestar como uma cor vermelho-cereja na pele (Desai & Su, 2023).

Indivíduos curados de intoxicações graves, podem sofrer sequelas neurológicas tardias entre as quais parkinsonismo (Desai & Su, 2023).

5.2.2. Exposição Crónica

A exposição a cianeto, pode não resultar em sintomas imediatos, no entanto, a exposição prolongada a baixas concentrações, pode afetar o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular, o sistema respiratório, assim como, órgãos e tecidos sensíveis a hipoxia (Kim et al., 2021).

Alguns dos possíveis sintomas resultantes de intoxicações crónicas são: dor de cabeça, alteração do paladar, dor no peito, dor abdominal, vômitos e ansiedade (Desai & Su, 2023).

Como referido anteriormente, indivíduos que trabalham em certas indústrias são um grupo de risco, por poderem ser expostos ao cianeto ou aos seus derivados (ATSDR, 2006b). Num estudo com trabalhadores envolvidos em processos industriais ou de mineração, realizado durante um período superior a 5 anos, a exposição crónica a HCN, levou ao aparecimento de diversos sintomas. Os sintomas relatados após exposição crónica foram os seguintes: dor de cabeça, fadiga, letargia, irritação ocular, lacrimejamento, dor de garganta, alterações de paladar e olfato, náuseas e vômitos, cólicas, perda de apetite, perda de peso, erupções cutâneas, dermatite, comichão, falta de ar, obstrução nasal, irritação nasal, tosse, palpitações, hemorragias, dor no peito,

confusão, tonturas, desmaios, perda de consciência e paragem cardíaca (Dhas et al., 2011; Gold & Perera, 2023; Kwaansa-Ansah et al., 2017).

Para além dos diversos sintomas associados a este tipo de exposições, são conhecidas três neuropatias resultantes da exposição crónica a baixas concentrações de cianeto: a ambliopia do tabaco, a neuropatia óptica hereditária de Leber e a neuropatia atáxica tropical (Desai & Su, 2023).

O fumo do tabaco, contém diversos compostos químicos tóxicos. Dentre eles o HCN, o qual é formado, a partir da combustão de compostos proteicos e de nitrato existentes no tabaco. Nos Estados Unidos da América, as marcas de cigarros, contêm níveis entre 10 a 400 µg de HCN por cigarro. O HCN provoca hipóxia tecidual, por consequente, a exposição crónica a este composto, pode causar problemas neurológicos, respiratórios, cardiovasculares e da tiroide (Dhas et al., 2011; Mahernia et al., 2015). A ambliopia do tabaco é uma neuropatia que se manifesta através da perda visual progressiva, especialmente em fumadores do sexo masculino (Desai & Su, 2023).

A neuropatia óptica hereditária de Leber, é outra neuropatia associada ao cianeto, a qual resulta na perda gradual e rara da visão central (Desai & Su, 2023).

A neuropatia atáxica tropical, é um distúrbio neurológico, relacionado ao consumo excessivo de mandioca. Esta neuropatia, é caracterizada como uma condição desmielinizante, a qual pode provocar parestesias, ataxia, perda auditiva e atrofia ótica. A doença de konzo, como já referido anteriormente, também é um distúrbio neurológico, associado ao consumo de mandioca, a qual consiste, numa paraplegia espástica irreversível de início súbito (Desai & Su, 2023; Gibb et al., 2015; Imakumbili et al., 2020; Prachumchai et al., 2021; Tshala-Katumbay et al., 2016).

A exposição a longo prazo, ao HCN libertado no processamento de mandioca, leva a um aumento do risco de doença arterial coronária e a uma captação insuficiente de iodo pela glândula tiroide (Dhas et al., 2011).

A exposição a CN⁻ libertado de *Pseudomonas aeruginosa*, pode levar ao aparecimento de doença pulmonar crónica e insuficiência respiratória (Kim et al., 2021).

5.2.3. Doses Letais

A dose letal de cianeto, é dependente da via de exposição. As doses letais médias de cianeto, estão presentes na Tabela 8 (Desai & Su, 2023).

Tabela 8: Doses letais de cianeto. Adaptado de (Desai & Su, 2023).

Via de Exposição	Dose Letal
Inalação	100 ppm x 30 min
	300 ppm x 5 min
Oral	1,52 mg/kg
Dérmica	100 mg/kg
Intravenosa	5-10 µg/kg por minuto x 3-10 h

Na Europa, níveis de cianeto no sangue iguais ou superiores a 1 mg/L são considerados fatais (Barillo, 2009).

Relativamente ao HCN, a inalação de 200 ppm deste composto geralmente resulta em morte instantânea, no entanto, a exposição a concentrações mais baixas também pode resultar em sintomas graves ou morte (Desai & Su, 2023).

6. Abordagem Terapêutica

Se uma intoxicação por cianeto não for rapidamente tratada poderá ser letal. Em caso de confirmação de intoxicação, deve ser administrado rapidamente um antídoto. O tratamento de intoxicações por cianeto, deve incluir cuidados de suporte de vida e terapia com antídoto. A terapia de suporte inclui ressuscitação e descontaminação (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

6.1. Terapia de Suporte

A terapia de suporte após intoxicação, consiste na: i) administração de oxigénio a 100%; ii) administração de carvão ativado; iii) lavagem gástrica. Além da terapia de suporte também é administrado um antídoto de forma a tratar a intoxicação (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

6.1.1. Ressuscitação

O primeiro passo da terapia de suporte é estabilizar as vias aéreas, a respiração e a circulação do doente (Desai & Su, 2023).

A ressuscitação deve ser realizada através da administração de oxigénio de alto fluxo com uma fração inspirada de oxigénio (FiO_2) de 1,0 (oxigénio a 100%). Apesar da sua baixa absorção, e da sua toxicidade pulmonar, este tipo de oxigénio melhora a eficácia dos antídotos usados no tratamento. A sua administração deve ser independente dos valores de oximetria de pulso registados, e tem por objetivo proporcionar uma alcalose respiratória leve (pH 7,45-7,55), com o objetivo de limitar a possível penetração de cianeto no sistema nervoso central. As vias aéreas do doente devem ser protegidas conforme necessário, de forma a evitar possíveis lesões (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Reade et al., 2012).

Devido ao alto risco de intoxicação por parte dos profissionais de saúde durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP), a respiração de resgate (respiração boca a boca), está contraindicada como forma de ventilação dos doentes envenenados por cianeto (Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012).

Em alguns casos, a sobrevivência dos doentes é possível apenas com cuidados de suporte, mesmo naqueles expostos a doses letais de cianeto (Reade et al., 2012).

6.1.2. Descontaminação

No caso de exposição por via dérmica ou por inalação, os doentes devem ser afastados da fonte de exposição e as suas roupas descartadas, e no caso de exposição dérmica, as feridas devem ser limpas com água e sabão de forma a evitar uma exposição prolongada. Os profissionais de saúde responsáveis por estas tarefas devem estar protegidos adequadamente (Desai & Su, 2023).

No caso de ingestão de cianeto deve ser realizada uma descontaminação gastrointestinal usando carvão ativado. Deve ser administrada uma dose única de carvão ativado de 50 g em adultos e de 1 g/kg em crianças (até um máximo de 50 g) (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

Outra etapa da descontaminação é a lavagem gástrica, a qual apenas deverá ser realizada após uma ingestão recente de grandes quantidades de cianeto, e desde que o composto se encontre no trato gastrointestinal superior (Desai & Su, 2023).

6.2. Antídotos

Em casos confirmados ou sugestivos de intoxicações por cianeto, a administração de antídotos deve ser realizada de imediato (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012).

Um antídoto ideal é definido como: “a drug whose mechanisms of action have been determined, which is able to modify either the toxicokinetics and/or the toxicodynamics of the poison and whose administration to the poisoned patient reliably induces a significant benefit” (Borron & Baud, 2012, p. 4).

Um antídoto ideal também deve possuir várias características como: um custo razoável; um início de ação rápido; não ser nefasto para indivíduos não envenenados; não interferir com a utilização nem com o transporte de oxigénio no organismo; ser fácil de administrar; ter um perfil de segurança e tolerabilidade adequado, mesmo quando administrado em casos de múltiplas intoxicações concomitantes (Borron & Baud, 2012; Hall et al., 2009; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Patterson et al., 2016).

É difícil desenvolver um antídoto com todas as características ideais, por isso, existem poucos antídotos ideais para tratar as intoxicações por cianeto (Borron & Baud, 2012).

No desenvolvimento de antídotos, um dos objetivos pretendidos, é que existam antídotos capazes de tratar intoxicações por qualquer via de exposição. Outro objetivo pretendido, é que existam formulações farmacêuticas, que possam ser administradas por diferentes vias: oral; sublingual; nebulizada; intramuscular; subcutânea (Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

Doentes intoxicados por cianeto, podem apresentar diferentes graus de toxicidade. O tratamento com antídotos, deve ser realizado com base no grau de toxicidade. Doentes expostos a mínimas ou desconhecidas quantidades de cianeto podem ser tratados com um antídoto profilático oral. Doentes com intoxicações graves (expostos a grandes quantidades de cianeto), podem ser tratados com um autoinjeter para administração intramuscular de antídoto (Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

A administração por via intramuscular utilizando um autoinjeter, é vantajosa por ter melhor absorção, facilidade de administração, padronização da dose e facilidade de armazenamento e transporte, comparativamente à administração com agulha e seringa (Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Hill et al., 2016).

Existem 3 estratégias terapêuticas com antídotos para as intoxicações por cianeto. As 3 estratégias consistem em: i) ligação direta ao cianeto; ii) indução de metahemoglobinemia; iii) uso de doadores de enxofre (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019; Reade et al., 2012).

6.2.1. Terapêuticas Clássicas

6.2.1.1. Ligação direta ao cianeto

A ligação direta ao cianeto, é uma estratégia terapêutica que consiste na neutralização de cianeto através da sua ligação direta a um fármaco específico (Desai & Su, 2023).

Os fármacos usados no tratamento de intoxicações por cianeto, que atuam através da ligação direta ao cianeto são a hidroxocobalamina e o edetato de dicobalto (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Petrikovics et al., 2015; Reade et al., 2012).

6.2.1.1.1. Hidroxocobalamina

A hidroxocobalamina (vitamina B12a) é um precursor da vitamina B12, utilizado no tratamento de deficiência desta vitamina. A hidroxocobalamina também é usada, há mais de 30 anos, como primeira linha no tratamento de intoxicações por cianeto (Desai & Su, 2023; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Meillier & Heller, 2015; Ramezanzpour Ahangar & Annamaraju, 2023).

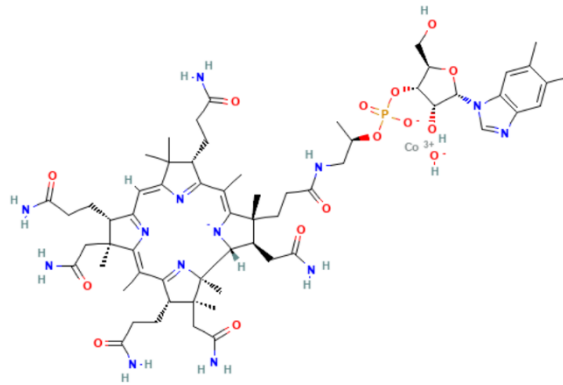


Figura 10: Estrutura química da hidroxocobalamina. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023i).

A hidroxocobalamina apresenta o nome comercial de Cyanokit® e é usada na Europa desde 1980. Está disponível em Portugal com o mesmo nome comercial. Esta vitamina, é um pó cristalino vermelho, solúvel em água e etanol, e praticamente insolúvel em acetona. Quando utilizada como solução injetável, é apresentada na forma de um líquido vermelho (Purvis et al., 2017; SERB S.A., 2019; Shepherd & Velez, 2008; J. P. Thompson & Marrs, 2012).

Este antídoto, possui um átomo de cobalto que se liga irreversivelmente ao cianeto intracelular. Isto ocorre pela substituição do grupo hidroxilo ligado ao ião trivalente de cobalto (Co³⁺) por um ião de cianeto. A ligação ocorre rapidamente formando cianocobalamina, uma molécula estável e segura, que é posteriormente eliminada na urina. Esta ligação, ocorre porque o cianeto tem maior afinidade para se ligar à hidroxocobalamina do que à citocromo c oxidase (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Meillier & Heller, 2015; Purvis et al., 2017; SERB S.A., 2019; Shepherd & Velez, 2008).

Como a ligação da hidroxocobalamina ao cianeto ocorre rapidamente, esta não afeta negativamente a capacidade de transporte de oxigénio (piorando a hipoxia e acidose

celular provocadas pelo cianeto), ao contrário de outros antídotos. Por este motivo, sempre que disponível, a hidroxocobalamina é usada como antídoto de primeira linha no tratamento de intoxicações por cianeto (Desai & Su, 2023; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023).

A quantidade de cianocobalaminas excretadas na urina está relacionada com a dose administrada de hidroxocobalamina. Pelo menos 60 a 70% da dose administrada é eliminada através da urina (SERB S.A., 2019).

Devido à alta toxicidade do cianeto, estudos controlados de antídotos em humanos são muito difíceis de realizar (Shepherd & Velez, 2008).

Em estudos realizados tanto em humanos como animais vítimas de intoxicações por cianeto, a administração de hidroxocobalamina, melhorou a estabilidade hemodinâmica das vítimas. A hidroxocobalamina mostrou ser bem tolerada, não exibindo efeitos adversos graves. A função hepática e renal de doentes humanos não foi afetada (Borron et al., 2006, 2007; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009).

Num estudo realizado em cães adultos, os quais foram envenenados com cianeto de potássio, a administração de 150 mg/kg de hidroxocobalamina após o início de sinais de dificuldade respiratória, levou a uma taxa de sobrevivência de 100% (Hall et al., 2009).

Quando disponível, a hidroxocobalamina é a terapia empírica para intoxicações por cianeto (Desai & Su, 2023).

A dose inicial recomendada em adultos é de 5 g, administrada por perfusão intravenosa (IV) durante 15 minutos. Pode ser administrada mais lentamente caso surjam problemas relacionados com a velocidade de perfusão. Esta dose de hidroxocobalamina parece ser capaz de neutralizar todos os iões de cianeto no organismo (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; DesLauriers et al., 2006; Hall et al., 2009; SERB S.A., 2019; Shepherd & Velez, 2008).

Na população pediátrica, a dose inicial recomendada é de 70 mg/kg do peso corporal, não excedendo 5 g. A sua administração é feita da mesma forma que nos adultos (Desai & Su, 2023; SERB S.A., 2019; Shepherd & Velez, 2008).

Tabela 9: Dose inicial recomendada de hidroxocobalamina em população pediátrica. Retirado de (SERB S.A., 2019).

Peso corporal em kg	5	10	20	30	40	50	60
Dose inicial em g	0,35	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50	4,20
em ml	14	28	56	84	112	140	168

Se os pacientes não melhorarem com a dose inicial, é recomendado a administração de uma dose subsequente. Esta segunda dose, pode ser administrada 10 a 15 minutos após a conclusão da primeira dose. Deve ser administrada em função do doente, dependendo da gravidade da intoxicação e da resposta clínica ao tratamento (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; SERB S.A., 2019).

A dose subsequente é igual à dose inicial. Nos adultos, a segunda dose é de 5 g, enquanto na população pediátrica é de 70 mg/kg de peso corporal, não excedendo 5 g. A velocidade de administração desta dose, pode ir de 15 minutos a 2 horas, dependendo do estado clínico do doente (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; SERB S.A., 2019; J. P. Thompson & Marrs, 2012).

A dose máxima total recomendada é de 10 g nos adultos e de 140 mg/kg de peso corporal (não excedendo 10 g) na população pediátrica (SERB S.A., 2019).

Em casos extremos que não ocorre melhoria clínica após a administração de duas doses, pode ser administrada uma terceira dose. Esta terceira dose é composta por hidroxocobalamina e por uma solução a 25% de tiosulfato de sódio 50 mL. Nestes casos, a dose é de 12,5 g para adultos e de 1,65 mL/kg (não excedendo 12,5 g) para população pediátrica. O tiosulfato de sódio tal como a hidroxocobalamina é administrado por perfusão IV (Desai & Su, 2023).

Nas doses recomendadas a hidroxocobalamina é um antídoto seguro e eficaz com poucos efeitos adversos. Apesar de os efeitos adversos não serem frequentes, este antídoto pode levar ao aparecimento de alguns efeitos como: coloração vermelha da pele, reações alérgicas, erupção cutânea, hipertensão transitória (duração inferior a 4 horas), bradicardia, dor de cabeça, coloração vermelha da urina, desconforto gastrointestinal, náuseas e diminuição da percentagem de linfócitos (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; DesLauriers et al., 2006; Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Meillier & Heller, 2015; Reade et al., 2012; Shepherd & Velez, 2008).

Apesar de os efeitos adversos mais registados serem aqueles referidos anteriormente, de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM), a hidroxocobalamina apresenta outros efeitos adversos (Tabela 10) (SERB S.A., 2019).

Tabela 10: Efeitos adversos da hidroxocobalamina (Cyanokit®).

	Efeitos Adversos
Sistema Nervoso	Alteração de memória
	Tonturas
Sistema Imunitário	Edema angioneurótico
	Erupção cutânea
	Urticária
	Prurido
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação
Afeções oculares	Edema
	Irritação
	Hiperemia ocular
Doenças do sangue e do sistema linfático	Diminuição da percentagem de linfócitos
Cardiopatias	Extrassístoles ventriculares
Vasculopatias	Hipertensão arterial transitória
	Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Derrame pleural
	Dispneia
	Aperto na garganta
	Garganta seca
	Desconforto torácico
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal
	Dispepsia
	Diarreia
	Náuseas
	Vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Coloração vermelha reversível da pele e das membranas mucosas
	Exantemas cutâneos pustulares
	Falha renal aguda com necrose tubular
	Falha renal

Doenças renais e urinárias	Presença de cristais de oxalato de cálcio na urina
	Cromatúria (coloração vermelha)
	Cefaleia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção
	Edema periférico

6.2.1.1.2. Edetato de Dicobalto

O edetato de dicobalto ($C_{10}H_{12}Co_2N_2O_8 \cdot 6H_2O$), é um antídoto que atua por ligação direta ao cianeto. Este antídoto tem o nome comercial de Kelocyanor®, e é usado principalmente no Reino Unido. Este antídoto não está disponível em Portugal (Desai & Su, 2023; Marrs & Thompson, 2016).

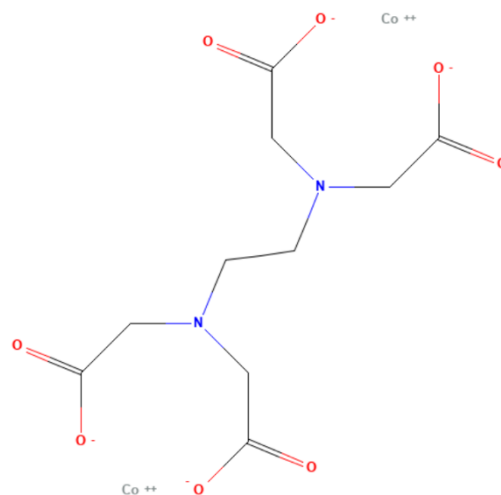


Figura 11: Estrutura química do edetato de dicobalto. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023m).

Este antídoto atua como agente quelante, através da ligação direta do seu átomo de cobalto ao cianeto. Após a ligação, é formado um complexo de cianeto de cobalto, o qual é muito menos tóxico (Borron & Baud, 2012; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).

Estudos realizados em cães expostos a cianeto por inalação, que posteriormente foram tratados com edetato de dicobalto, mostraram resultados positivos com este antídoto. Houve uma sobrevivência de 62% dos cães com a administração de uma dose de 12 a 20 mg/kg, e de 71% com uma dose de 25 mg/kg (Marrs & Thompson, 2016).

Outro estudo realizado em cães, os quais foram expostos a KCN, mostrou que o edetato de dicobalto, quando administrado na fase de apneia secundária (causada pela intoxicação) melhorava a sobrevivência dos cães (Hall et al., 2009).

Num caso em que sete pacientes humanos foram expostos a doses letais de cianeto, a administração de edetato de dicobalto proporcionou a sobrevivência de quatro destes pacientes (Marrs & Thompson, 2016).

O edetato de dicobalto, deve ser usado apenas em casos confirmados de intoxicação por cianeto. Devido à possível toxicidade do átomo de cobalto livre presente neste antídoto, o mesmo deve ser usado apenas em intoxicações graves, como por exemplo, em casos de perda de consciência (Borron & Baud, 2012; Reade et al., 2012).

A dose recomendada para adultos é de 300 mg administrada por perfusão IV durante 1 minuto. Imediatamente após esta perfusão é administrada uma solução IV de 50 mL de glucose a 50%, a qual pode ser repetida dentro de 5 minutos, caso seja necessário. A glicose é coadministrada com edetato de dicobalto, por proteger os doentes contra a toxicidade do átomo de cobalto livre. Não está estabelecida uma dose recomendada para população pediátrica (Borron & Baud, 2012; Hall et al., 2009; Marrs & Thompson, 2016; Reade et al., 2012; A. Thompson et al., 2020).

O edetato de dicobalto não é tão utilizado como outros antídotos, devido aos seus efeitos adversos graves. Alguns dos efeitos adversos que este antídoto pode provocar são: vômitos, urticária, erupções cutâneas, edema facial, edema laríngeo, edema das vias aéreas superiores, taquipneia, dor torácica, hipotensão, arritmias cardíacas, taquicardia ventricular, convulsões e choque anafilático (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).

O edetato de dicobalto é mais propenso a causar reações adversas, em pacientes não intoxicados ou que não estão substancialmente intoxicados. O cobalto é tóxico para o organismo, assim na ausência de cianeto para se ligar a este átomo, podem ocorrer reações adversas por toxicidade do cobalto. Por este motivo, como já referido, a administração de edetato de dicobalto apenas deve ser realizada quando há confirmação de intoxicação por cianeto (Hall et al., 2009; Marrs & Thompson, 2016; Reade et al., 2012).

6.2.1.2. Indução de metahemoglobinemia

A indução de metahemoglobinemia, é uma estratégia terapêutica que envolve a oxidação da porção ferrosa (Fe^{2+}) da hemoglobina à forma férrica (Fe^{3+}), formando metahemoglobina. O cianeto tem uma maior afinidade ao Fe^{3+} da metahemoglobina do que ao Fe^{3+} da citocromo c oxidase. Assim, o cianeto liga-se à metahemoglobina e forma cianometahemoglobina, um composto menos tóxico. Com a formação de metahemoglobina e posteriormente cianometahemoglobina, há uma diminuição da capacidade de transporte de oxigênio no sangue (Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall, 2015; MacLennan & Moiemmen, 2015).

Níveis excessivos de metahemoglobina, podem ser revertidos pela administração de azul de metileno (Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009).

Os fármacos usados no tratamento de intoxicações por cianeto, que atuam através da indução da metahemoglobinemia são o nitrito de amilo, o nitrito de sódio e o 4-dimetilaminofenol (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012).

6.2.1.2.1. Nitrito de Amilo

O nitrito de amilo ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$) é um antídoto indutor de metahemoglobinemia, usado no tratamento de intoxicações por cianeto. Até 2006, nos Estados Unidos da América, o nitrito de amilo era utilizado em combinação com nitrito de sódio e tiosulfato de sódio, num kit de antídotos para cianeto (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).



Figura 12: Estrutura química do nitrito de amilo. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023).

Num estudo realizado em 30 cães expostos a cianeto e que apresentavam problemas cardíacos e respiratórios, a administração de nitrito de amilo reverteu estes problemas em 24 cães (Reade et al., 2012).

A inalação de nitrito de amilo, resultou na formação de 60% metahemoglobina em ratos, e de 30 a 70% em gatos. Em cães que inalaram 0,3 mL deste antídoto durante três minutos, obteve-se uma concentração de metahemoglobina até 32% (Lavon & Bentur, 2010).

Contrariamente aos resultados obtidos em animais, em humanos são obtidas baixas concentrações de metahemoglobina, através da inalação deste antídoto. Em 6 indivíduos saudáveis que inalaram 0,1 mL de nitrito de amilo, foram obtidas concentrações de metahemoglobina entre 3,45% a 6% (Lavon & Bentur, 2010).

O nitrito de amilo está disponível em ampolas de vidro de 0,3 mL e pode ser administrado por inalação. As ampolas devem primeiramente ser quebradas numa gaze, e posteriormente aplicadas no nariz, na boca, ou no tubo endotraqueal (caso esteja ventilado) do doente durante 15 a 30 segundos, e voltar a repetir ao fim de alguns segundos, até toda a ampola ser administrada (Borron & Baud, 2012; Lavon & Bentur, 2010; MacLennan & Moiemmen, 2015; Medscape, 2023a).

Através da sua inalação, é produzida apenas uma concentração de cerca de 7% de metahemoglobina, a qual é insuficiente para neutralizar todo o cianeto presente no organismo. Por este motivo, este antídoto não costuma ser utilizado isoladamente, pois é necessário aproximadamente 15% de metahemoglobina para neutralizar o cianeto eficazmente através da sua ligação (Cope, 2020; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).

O nitrito de amilo deve ser administrado como terapia alternativa, quando a hidroxocobalamina não está disponível. Este antídoto, assim como outros nitritos, deve ser evitado em grávidas (Desai & Su, 2023; Lavon & Bentur, 2010).

Este antídoto pode provocar vários efeitos adversos como: dor de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, vasodilatação, taquicardia, hipotensão, síncope, irritação nos olhos e na pele, aumento da pressão intraocular (pode agravar casos de glaucoma) e diminuição da capacidade de transporte de oxigénio no sangue (Hall et al., 2009; Lavon & Bentur, 2010; MacLennan & Moiemmen, 2015).

A formação excessiva de metahemoglobina através do uso deste antídoto, pode ser perigoso para os pacientes, por reduzir a capacidade de transporte de oxigénio no sangue. Pode levar a reações adversas graves ou até mesmo ser fatal. Assim, este antídoto

não deve ser usado como terapêutica empírica no tratamento de intoxicações por cianeto (Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009).

6.2.1.2.2. Nitrito de Sódio

O nitrito de sódio (NaNO_2), assim como o nitrito de amilo, é um nitrito indutor de metahemoglobinemia, usado como antídoto no tratamento de intoxicações por cianeto (Bebarta et al., 2017; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).

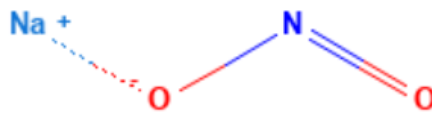


Figura 13: Estrutura química do nitrito de sódio. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023f).

Além da indução de metahemoglobinemia, o nitrito de sódio também atua através da formação de óxido nítrico que compete com o cianeto pela ligação à CCOx (Bebarta et al., 2017; Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023).

Em cães este antídoto mostrou ser eficaz no tratamento dos efeitos do cianeto, com uma dose de 5 mg/kg. Em coelhos o mesmo ocorreu, mas como uma dose de 200 mg/kg (Reade et al., 2012).

O nitrito de sódio deve ser administrado como terapia alternativa, quando a hidroxocobalamina não está disponível (Desai & Su, 2023).

A utilização de nitrito de sódio em conjunto com tiosulfato de sódio, tem um efeito sinérgico no tratamento de intoxicações por cianeto. Assim devido a este efeito, estes dois antídotos devem ser usados em conjunto. Esta combinação é comercializada nos Estados Unidos da América com o nome comercial de Nithiodote® (Bebarta et al., 2017; Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Petrikovics et al., 2015).

Em adultos, é recomendada a administração de uma solução a 3% de nitrito de sódio 10 mL (300 mg) por perfusão IV, a uma velocidade de 2,5 a 5 mL por minuto (75 a 100 mg por minuto). Imediatamente após esta administração, deve ser administrada uma

solução a 25% de tiosulfato de sódio 50 mL (12,5 g) por perfusão IV (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012).

Em pediatria, é recomendada a administração de uma solução a 3% de nitrito de sódio 0,2 mL/kg (6 mg/kg) por perfusão IV, a uma velocidade de 2,5 a 5 mL por minuto, não excedendo 10 mL (300 mg). Imediatamente após esta administração, deve ser administrada uma solução a 25% de tiosulfato de sódio 1,65 mL/kg (412,5 mg/kg) por perfusão IV, não excedendo 50 mL (12,5 g) (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023).

A dose recomendada pode induzir a formação de uma concentração de metahemoglobina de 15% a 40%, dependendo do tempo a que foi feita a administração (Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012).

Em pacientes com anemia, a dose de nitrito de sódio deve ser ajustada em função da hemoglobina. As doses recomendadas são as seguintes (Desai & Su, 2023):

- Hemoglobina 7 g/dL → 0,19 mL/kg de nitrito de sódio a 3%;
- Hemoglobina 8 g/dL → 0,22 mL/kg de nitrito de sódio a 3%;
- Hemoglobina 9 g/dL → 0,25 mL/kg de nitrito de sódio a 3%;
- Hemoglobina 10 g/dL → 0,27 mL/kg de nitrito de sódio a 3%;
- Hemoglobina 11 g/dL → 0,30 mL/kg de nitrito de sódio a 3%.

Os efeitos adversos mais frequentes relatados para este antídoto são: náuseas, vômitos, tonturas, síncope, artralguas, mialgias, taquicardia, vasodilatação, hipotensão e diminuição da capacidade de transporte de oxigênio no sangue (Bebarta et al., 2017; Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; MacLennan & Moiemmen, 2015; Reade et al., 2012).

Este antídoto, tal como o nitrito de amilo, deve ser evitado em grávidas (Desai & Su, 2023).

6.2.1.2.3. 4-Dimetilaminofenol

O 4-Dimetilaminofenol (4-DMAP) é um antídoto indutor de metahemoglobinemia, utilizado sobretudo na Alemanha e na Áustria. É considerado o indutor de metahemoglobinemia mais potente e mais rápido, comparativamente com o nitrito de amilo e o nitrito de sódio, atingido níveis máximos de metahemoglobina, cinco minutos após administração (Borron & Baud, 2012; Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall et al., 2009; Reade et al., 2012).

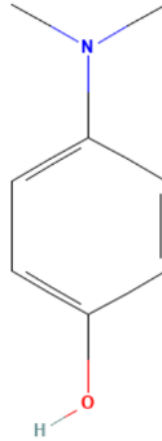


Figura 14: Estrutura química do 4-dimetilaminofenol. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023e).

Em estudos realizados em cães expostos a cianeto, foram obtidos resultados positivos sobre o 4-DMAP (Hall et al., 2009; Reade et al., 2012). Num estudo, a administração intramuscular (IM) de 5 mg/kg, dois a três minutos após a exposição a NaCN, resultou numa taxa de sobrevivência de 100% dos cães (Hall et al., 2009). Outro estudo em que cães foram expostos a doses letais de KCN, obteve-se uma taxa de sobrevivência de 100%, através da administração de 4-DMAP um minuto após a exposição (Reade et al., 2012).

Num estudo realizado em ratos, também foi possível comprovar a eficácia do 4-DMAP (Hall, 2015).

O 4-DMAP tem a vantagem de poder ser administrado por via intramuscular ou intravenosa, ao contrário de outros antídotos que apenas são administrados por via intravenosa (Borron & Baud, 2012; Hall et al., 2009).

O 4-DMAP deve ser administrado como terapia alternativa, quando a hidroxocobalamina não está disponível. A dose recomendada em adultos é de 5 mL de solução IV a 5% administrada durante um minuto, ou 3,25 mg/kg (250 mg quando não se sabe o peso do doente) administrado por via IV. A dose pediátrica recomendada não está estabelecida (Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall, 2015; Zilker & Eyer, 2016).

Os efeitos adversos relatados para este antídoto são: reações cutâneas no local de injeção, dor no local de injeção, febre, nefrotoxicidade, reticulocitose, hemólise, diminuição da capacidade de transporte de oxigênio no sangue, vasodilatação, hipotensão e aumento das enzimas hepáticas. Em alguns casos, há formação excessiva de

metahemoglobina (Borron & Baud, 2012; Cope, 2020; Desai & Su, 2023; Hall, 2015; Hall et al., 2009; MacLennan & Moiemmen, 2015; Zilker & Eyer, 2016).

Deve ser sempre administrada a dose recomendada, e apenas em casos confirmados de intoxicação por cianeto, de modo a evitar a formação excessiva de metahemoglobina. Alguns minutos após a sua administração, o 4-DMAP produz níveis de concentração de metahemoglobina entre 30% a 50%. Estes níveis de metahemoglobina podem provocar reações adversas graves, ou até mesmo ser fatais (Cope, 2020; Hall, 2015; Hall et al., 2009; Zilker & Eyer, 2016).

Tendo em conta o perfil de segurança, este antídoto não é adequado como terapêutica empírica em intoxicações por cianeto (Hall et al., 2009).

6.2.1.3. Doadores de Enxofre

Outra estratégia terapêutica usada em intoxicações por cianeto, é a utilização de doadores de enxofre. Esta estratégia consiste em aumentar a disponibilidade de enxofre, para que a rodanase (enzima presente no metabolismo do cianeto), metabolize o cianeto em tiocianato. O tiocianato é um composto não tóxico que é posteriormente excretado na urina (Brenner et al., 2017; Desai & Su, 2023; Ng et al., 2021).

O fármaco de escolha utilizado como doador de enxofre é o tiosulfato de sódio (Desai & Su, 2023).

6.2.1.3.1. Tiosulfato de Sódio

O tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) é um antídoto doador de enxofre, usado no tratamento de intoxicações por cianeto. Este antídoto tem um início de ação lenta, de cerca de 30 minutos (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; MacLennan & Moiemmen, 2015; Reade et al., 2012).



Figura 15: Estrutura química do tiosulfato de sódio. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023g).

O mecanismo de excreção natural de cianeto do corpo utiliza tiosulfato (como referido no ponto 4.2.3.). O tiosulfato de sódio atua doando enxofre para que a enzima rodanase converta o cianeto em tiocianato. Assim a utilização deste antídoto, aumenta a excreção de cianeto do organismo. Para haver desintoxicação completa de cianeto no organismo, é necessária uma proporção de 3:1 de tiosulfato de sódio para cianeto (Borron & Baud, 2012; Brenner et al., 2017; Desai & Su, 2023; MacLennan & Moiemmen, 2015; Ng et al., 2021; Reade et al., 2012).

Em animais o tiosulfato de sódio reverte eficazmente os efeitos do cianeto e aumenta a sua dose necessária para que haja morte. Em combinação com nitritos, estas características foram aumentadas significativamente, mostrando um efeito sinérgico entre o tiosulfato de sódio e nitritos. A maior desvantagem verificada, foi o início de ação lento do antídoto, que em alguns casos só apresentou resultados uma hora após administração (Desai & Su, 2023; MacLennan & Moiemmen, 2015).

Estudos realizados em porcos e em coelhos que ingeriram cianeto, mostraram que a combinação de tiosulfato de sódio com glicina, melhorou a sobrevivência. Esta combinação levou a uma recuperação rápida dos animais e a uma taxa de sobrevivência de 100%. Assim estes estudos, indicam que a combinação de tiosulfato de sódio com glicina oral, apresenta potencial para tratar intoxicações por ingestão de cianeto, no entanto, são necessários mais estudos sobre esta combinação (Brenner et al., 2017; Ng et al., 2019, 2021).

O tiosulfato de sódio pode ser administrado isoladamente ou em conjunto com outros antídotos, nomeadamente nitrito de sódio, sendo comercializado nos Estados Unidos da América, com o nome de Nithiodote®, como referido acima (ponto 6.2.1.2.2.) (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; MacLennan & Moiemmen, 2015; Petrikovics et al., 2015).

Este antídoto deve ser utilizado como alternativa em monoterapia, quando a hidroxocobalamina não está disponível, ou em caso de contraindicação de nitritos. Quando usado em monoterapia, em adultos, a dose recomendada são 50 mL (12,5 g) de uma solução a 25% de tiosulfato de sódio administrada por perfusão IV (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023).

Em pediatria, a dose recomendada em monoterapia é de 1,65 mL/kg (412,5 mg/kg), não excedendo 50 mL (12,5 g), administrada por perfusão IV (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023).

Geralmente, o tiosulfato de sódio é seguro e bem tolerado, no entanto pode causar alguns efeitos adversos como: dor no local de administração, dor de cabeça, artralgias, mialgias, zumbidos, desorientação, agitação, visão turva, alucinações, psicose, náuseas e vômitos (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; MacLennan & Moiemmen, 2015; Reade et al., 2012).

Apesar do bom perfil de segurança, o lento início de ação limita o uso deste antídoto em intoxicações por cianeto (MacLennan & Moiemmen, 2015).

6.2.2. Terapêuticas em desenvolvimento

6.2.2.1. Trissulfureto de Dimetilo

O trissulfureto de dimetilo (DMTS) é um composto natural, usado como intensificador de sabor em alimentos. Pode ser encontrado em alguns alimentos e álcoois fermentados como: cebola, alho, repolho, brócolos, cerveja, sake e whisky escocês. Este composto tem vindo a ser testado como antídoto de cianeto (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Witeof, et al., 2019; Rice et al., 2019; Rockwood et al., 2016).

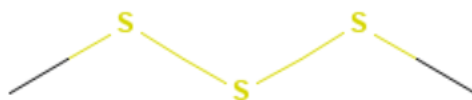


Figura 16: Estrutura química do trissulfureto de dimetilo. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023d).

O DMTS, assim como, o tiosulfato de sódio, atua como doador de enxofre para eliminar o cianeto do corpo (Desai & Su, 2023; Hendry-Hofer, Witeof, et al., 2019; Rice et al., 2019; Rockwood et al., 2016).

Estudos mostram que este composto é eficaz no tratamento de intoxicações por cianeto em animais, sendo um potencial antídoto para uso em humanos (Hendry-Hofer, Witeof, et al., 2019; Rice et al., 2019; Rockwood et al., 2016).

Num estudo realizado em ratos que foram expostos a NaCN, um minuto após a exposição, foi administrada uma dose de DMTS de 6,25 a 200 mg/kg IM a diferentes

ratos. A dose de 25 mg/kg foi a mais eficaz, pois originou efeitos adversos mínimos (os quais foram resolvidos em 24 a 72 horas) e aumentou a sobrevivência dos ratos até 75% (Rice et al., 2019).

Uma dose de 25 mg/kg de DMTS administrada por via IM, mostrou ser a mais eficaz no tratamento de intoxicações por cianeto (Hendry-Hofer, Witeof, et al., 2019; Rice et al., 2019).

In vitro, o DMTS na presença de rodanase, mostrou ser 40 vezes mais eficaz que o tiosulfato de sódio, enquanto na ausência de rodanase mostrou ser 80 vezes mais eficaz (Kiss et al., 2017; Rockwood et al., 2016).

In vivo, o DMTS mostrou ser 3 vezes mais eficaz que o tiosulfato de sódio (Kiss et al., 2017).

Pouca informação existe sobre os efeitos adversos deste composto, apenas que estes são mínimos (Desai & Su, 2023; Rice et al., 2019; Rockwood et al., 2016).

O DMTS é um composto altamente lipofílico, com baixa solubilidade em água (cerca de 0,3 mg/mL), pelo que, para administração IM deve ser solubilizado. Uma solução aquosa de 15% de polissorbato 80, solubiliza eficazmente o DMTS numa formulação para administração IM (Kiss et al., 2017, 2018; Kovacs et al., 2017).

Uma formulação de DMTS e polissorbato 80 está atualmente patenteada (Rockwood et al., 2016).

6.2.2.2. Sulfanegen

O sulfanegen é um pró-fármaco do 3-mercaptopiruvato (3-MP), solúvel em água e que atua como doador de enxofre no tratamento de intoxicações por cianeto (Belani et al., 2012; Petrikovics et al., 2015).

O mecanismo de ação deste composto para desintoxicar o cianeto do organismo, consiste na utilização da enzima 3-mercaptopiruvato sulfotransferase (3-MST). O 3-MP atua doando enxofre para que a enzima 3-MST converta o cianeto em tiocianato, um composto não tóxico, que é posteriormente excretado na urina (Belani et al., 2012; Borron & Baud, 2012; Patterson et al., 2016; Petrikovics et al., 2015).

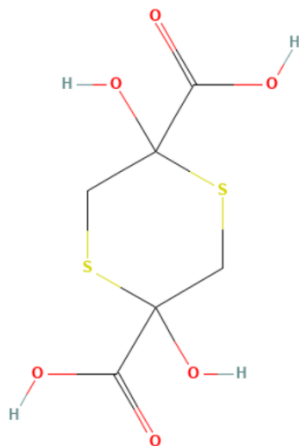


Figura 17: Estrutura química do sulfanegen. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023h).

A enzima 3-MST está presente no citoplasma e nas mitocôndrias de vários órgãos como, o cérebro, coração, fígado e rins. Uma grande quantidade desta enzima está presente no cérebro, o que proporciona uma vantagem deste antídoto comparativamente a outros antídotos que usam a enzima rodanase. Esta vantagem deve-se ao facto do cianeto provocar danos a nível cerebral, e assim, a presença de grandes quantidades desta enzima no cérebro, vai aumentar a eficácia do tratamento e da reversão de lesões causadas por cianeto a nível cerebral (Belani et al., 2012; Patterson et al., 2016; Petrikovics et al., 2015).

O sulfanegen apresenta outras vantagens como poder ser administrado por via IM, e exercer efeitos terapêuticos em menos de três minutos. Estas vantagens foram demonstradas em modelos animais (Borron & Baud, 2012; Patterson et al., 2016; Petrikovics et al., 2015).

Tanto em coelhos, como em porcos, o sulfanegen mostrou reverter eficazmente os efeitos do cianeto (Belani et al., 2012; Borron & Baud, 2012; Petrikovics et al., 2015).

A eficácia e segurança deste novo antídoto, ainda está para ser testada em humanos. Os sais de sulfanegen necessitam de avaliação adicional antes de passarem às fases de desenvolvimento pré-clínico e clínico (Borron & Baud, 2012; Patterson et al., 2016).

6.2.2.3. Cobinamida

A cobinamida é um precursor da vitamina B12, promissor para o tratamento de intoxicações por cianeto (Borron & Baud, 2012; Brenner, Mahon, et al., 2010; Lee et al., 2016).

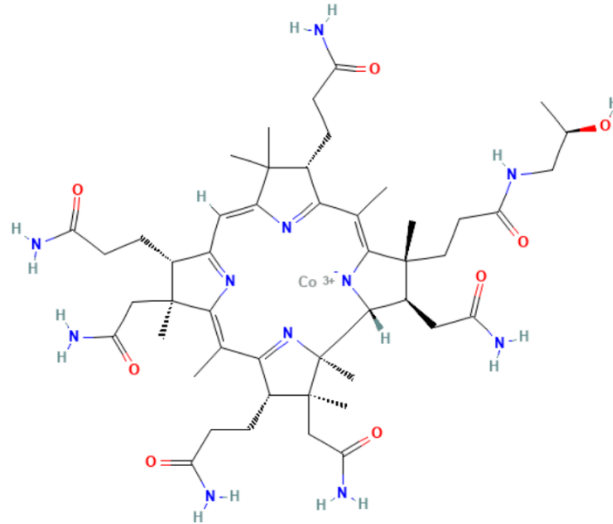


Figura 18: Estrutura química da cobinamida. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023b).

O mecanismo de ação da cobinamida é semelhante ao da hidroxocobalamina. Porém, ao contrário da hidroxocobalamina, que apenas possui um local de ligação ao cianeto, a cobinamida possui dois, o que lhe permite ligar-se a duas moléculas de cianeto. A cobinamida liga-se diretamente ao cianeto para formar um composto seguro, que posteriormente é eliminado na urina (Bebarta et al., 2014; Borron & Baud, 2012; Brenner, Kim, et al., 2010; Brenner, Mahon, et al., 2010).

Além dos dois locais de ligação ao cianeto, a cobinamida apresenta algumas vantagens em relação à hidroxocobalamina. A cobinamida tem maior afinidade pelo cianeto e também uma maior solubilidade. Este composto é 5 vezes mais solúvel que a hidroxocobalamina (Bebarta et al., 2014; Brenner, Mahon, et al., 2010; Petrikovics et al., 2015).

A eficácia deste antídoto no tratamento de intoxicações por cianeto, tem sido mostrada em vários estudos em animais (Bebarta et al., 2014; Brenner, Kim, et al., 2010; Brenner, Mahon, et al., 2010; Chan et al., 2010; Lee et al., 2016; Petrikovics et al., 2015).

Num estudo realizado em coelhos, os quais foram expostos a NaCN, a cobinamida foi eficaz quando administrada até 5 minutos após a exposição e também quando usada como profilaxia, administrada pré-exposição ao cianeto (Petrikovics et al., 2015).

Em ratos que foram expostos a uma dose letal de cianeto, e que se encontravam em apneia há mais de 2 minutos, a administração IM de cobinamida levou à recuperação dos mesmos. Doses administradas até 2000 mg/kg não apresentaram toxicidade clínica (Petrikovics et al., 2015).

A eficácia e segurança deste novo antídoto, ainda está para ser testada em humanos (Borron & Baud, 2012).

6.2.2.4. Alfa-Cetogluturato

O alfa-cetogluturato é um composto que está a ser estudado como antídoto oral no tratamento de intoxicações por cianeto (Bhattacharya et al., 2014; Mitchell et al., 2013).

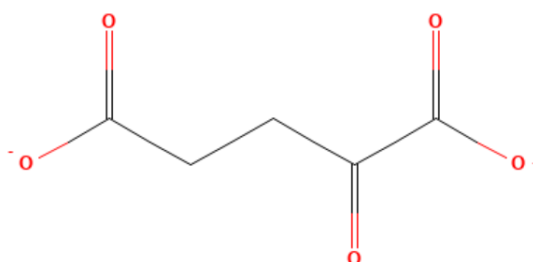


Figura 19: Estrutura química do alfa-cetogluturato. Retirado de (National Center for Biotechnology Information, 2023c).

O seu mecanismo de ação consiste na ligação do seu grupo carbonilo ao cianeto, formando cianidrina de cetogluturato (KgCN), um composto menos tóxico (Bhattacharya et al., 2014; Mitchell et al., 2013).

Em animais a administração oral de 2,0 g/kg de alfa-cetogluturato, foi eficaz no tratamento de intoxicações por cianeto. Apesar de ser eficaz em animais, esta dose é demasiado elevada para administração humana (Bhattacharya et al., 2014).

Os efeitos adversos relatados para este antídoto incluem, náuseas, vômitos e taquicardia (Bhattacharya et al., 2014; Borron & Baud, 2012).

6.2.2.5. Dihidroxiacetona

Pouca informação há sobre a dihidroxiacetona, no entanto, este composto mostrou ser eficaz ao tratar ratos e coelhos que foram expostos a cianeto. A dihidroxiacetona atua através da sua ligação ao cianeto (Borron & Baud, 2012).

6.2.2.6. Hidroxilamina

Pouca informação há sobre a hidroxilamina, no entanto, demonstrou ser eficaz quando usada em combinação com nitrito de sódio, no tratamento de ratos envenenados por cianeto. A hidroxilamina atua através da indução de metahemoglobinemia (Borron & Baud, 2012).

6.2.2.7. Azure B

O azure B é um metabolito do azul de metileno (composto proposto no tratamento de intoxicações por cianeto, no século XX). Pouca informação há sobre o azure B, não havendo informação sobre o seu mecanismo de ação no tratamento de intoxicações por cianeto, nem sobre a sua segurança (Haouzi et al., 2020).

Num estudo pré-clínico, realizado em ratos expostos a doses letais de cianeto, a administração de doses de 4 mg/kg e de 10 mg/kg de azure B, três minutos após a exposição, levou a uma taxa de sobrevivência de 100%, sem sequelas clínicas. Este estudo mostrou potencial para o azure B ser um antídoto de cianeto, no entanto, são necessários mais estudos, para ser possível tirar conclusões sobre este antídoto (Haouzi et al., 2020).

7. Conclusão

O cianeto é um composto tóxico e altamente letal que provocar sintomas ao fim de alguns segundos ou minutos após exposição. Tem origem em várias fontes e a exposição a este composto pode ocorrer por ingestão, inalação ou por absorção cutânea através de feridas abertas (Desai & Su, 2023; Graham & Traylor, 2022; Hendry-Hofer, Ng, et al., 2019).

O principal efeito citotóxico do cianeto no corpo é a inibição da cadeia transportadora de eletrões e da fosforilação oxidativa, pela sua ligação à enzima citocromo c oxidase. Esta inibição está associada a vários riscos para a saúde, como lesões em órgãos que necessitam de um grande aporte de ATP, como o coração, o cérebro e os pulmões (Hanley & Murphy-Lavoie, 2023; Kim et al., 2021; Morningstar et al., 2019; Zuhra & Szabo, 2022).

A terapêutica do cianeto inclui a terapia de suporte e a utilização de antídotos. Atualmente, estão disponíveis seis antídotos para tratar intoxicações por cianeto, cada um deles com um mecanismo de ação específico. Os antídotos disponíveis são: a hidroxocobalamina e o edetato de dicobalto que atuam por ligação direta ao cianeto; o nitrito de amilo, o nitrito de sódio e o 4-dimetilaminofenol, que atuam por indução de metahemoglobinemia; e o tiossulfato de sódio que atua como doador de enxofre (Borron & Baud, 2012; Desai & Su, 2023; Reade et al., 2012). A hidroxocobalamina é o único destes antídotos que está disponível em Portugal (SERB S.A., 2019).

A posologia destes antídotos encontra-se na Tabela 11 (Desai & Su, 2023; Medscape, 2023b, 2023a; SERB S.A., 2019; A. Thompson et al., 2020).

Tabela 11: Posologia dos antídotos de cianeto disponíveis.

Antídoto	Posologia	
	Adultos	Pediatria
Hidroxocobalamina	5 g IV durante 15 minutos	70 mg/ kg IV durante 15 minutos
Edetato de Dicobalto	300 mg IV durante 1 minuto +	—

	50 mL de glicose a 50% IV	
Nitrito de Amilo	0,3 mL inalado durante 15 a 30 segundos	—————
Nitrito de Sódio	10 mL IV + 50 mL de tiosulfato de sódio IV	0,2 mL/kg IV + 1,65 mL/kg de tiosulfato de sódio IV
4-Dimetilaminofenol	5 mL IV ou 3,25 mg/kg IV	—————
Tiosulfato de Sódio	Monoterapia: 50 mL IV Combinação: 10 mL de nitrito de sódio IV + 50 mL IV	Monoterapia: 1,65 mL/kg IV Combinação: 0,2 mL/kg de nitrito de sódio IV + 1,65 mL/kg IV

Para além destes antídotos, existem outros em desenvolvimento como possíveis candidatos para tratar intoxicações por cianeto. O trissulfureto de dimetilo, o sulfanegen, a cobinamida, o alfa-Cetoglutarato, a dihidroxiacetona, a hidroxilamina e o azure B, são antídotos que estão em desenvolvimento (Borron & Baud, 2012; Haouzi et al., 2020).

Concluindo, apesar da sua letalidade e rapidez para provocar lesões, existem várias estratégias terapêuticas efetivas para tratar as intoxicações por cianeto, e é de esperar que no futuro existam terapêuticas ainda melhores. O trissulfureto de dimetilo, o sulfanegen e a cobinamida, parecem ser as terapêuticas em desenvolvimento com maior potencial, devido aos seus resultados de estudos em animais e às suas vantagens em comparação com os antídotos atualmente disponíveis.

Bibliografia

- Abraham, K., Buhrke, T., & Lampen, A. (2016). Bioavailability of cyanide after consumption of a single meal of foods containing high levels of cyanogenic glycosides: a crossover study in humans. *Archives of Toxicology*, *90*(3), 559–574. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1479-8>
- Alzhrani, E. (2018). Development of a High Performance Liquid Chromatography Method for the Analysis of Next-generation Cyanide Antidote , 3-mercaptopyruvate , in Plasma. *Electronic Theses and Dissertations*.
- ATSDR. (2006a). *IP FOR CYANIDE, FLUORIDE, NITRATE, AND URANIUM*. 120–182.
- ATSDR. (2006b). Public Health Statement for Cyanide. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 1–8. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp8-c1-b.pdf>
- Barillo, D. J. (2009). Diagnosis and treatment of cyanide toxicity. *Journal of Burn Care & Research : Official Publication of the American Burn Association*, *30*(1), 148–152. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181923b91>
- Bebarta, V. S., Brittain, M., Chan, A., Garrett, N., Yoon, D., Burney, T., Mukai, D., Babin, M., Pilz, R. B., Mahon, S. B., Brenner, M., & Boss, G. R. (2017). Sodium Nitrite and Sodium Thiosulfate Are Effective Against Acute Cyanide Poisoning When Administered by Intramuscular Injection. *Annals of Emergency Medicine*, *69*(6), 718-725.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.09.034>
- Bebarta, V. S., Tanen, D. A., Boudreau, S., Castaneda, M., Zarzabal, L. A., Vargas, T., & Boss, G. R. (2014). Intravenous cobinamide versus hydroxocobalamin for acute treatment of severe cyanide poisoning in a swine (*Sus scrofa*) model. *Annals of Emergency Medicine*, *64*(6), 612–619. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.02.009>
- Belani, K. G., Singh, H., Beebe, D. S., George, P., Patterson, S. E., Nagasawa, H. T., & Vince, R. (2012). Cyanide toxicity in juvenile pigs and its reversal by a new prodrug, sulfanegen sodium. *Anesthesia and Analgesia*, *114*(5), 956–961. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824c4eb5>
- Bhandari, R. K., Oda, R. P., Petrikovics, I., Thompson, D. E., Brenner, M., Mahon, S. B., Bebarta, V. S., Rockwood, G. A., & Logue, B. A. (2014). Cyanide toxicokinetics: The behavior of cyanide, thiocyanate and 2-amino-2-thiazoline-4-carboxylic acid in multiple animal models. *Journal of Analytical Toxicology*, *38*(4), 218–225.

- <https://doi.org/10.1093/jat/bku020>
- Bhattacharya, R., Gopalan, N., Singh, A. K., Singh, P., Yadav, S. K., Rao, P., & Shrivastava, S. (2014). Accelerated stability and bioassay of a new oral α -ketoglutarate formulation for treating cyanide poisoning. *Pharmaceutical Biology*, 52(2), 137–143. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.818040>
- Borron, S. W., & Baud, F. J. (2012). Antidotes for acute cyanide poisoning. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(10), 1940–1948. <https://doi.org/10.2174/138920112802273182>
- Borron, S. W., Baud, F. J., Mégarbane, B., & Bismuth, C. (2007). Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *The American Journal of Emergency Medicine*, 25(5), 551–558. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.10.010>
- Borron, S. W., Stonerook, M., & Reid, F. (2006). Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 44 Suppl 1, 5–15. <https://doi.org/10.1080/15563650600811672>
- Brenner, M., Azer, S. M., Oh, K.-J., Han, C. H., Lee, J., Mahon, S. B., Du, X., Mukai, D., Burney, T., Saidian, M., Chan, A., Straker, D. I., Bebartha, V. S., & Boss, G. R. (2017). Oral Glycine and Sodium Thiosulfate for Lethal Cyanide Ingestion. *Journal of Clinical Toxicology*, 7(3). <https://doi.org/10.4172/2167-7972.1000355>
- Brenner, M., Kim, J. G., Mahon, S. B., Lee, J., Kreuter, K. A., Blackledge, W., Mukai, D., Patterson, S., Mohammad, O., Sharma, V. S., & Boss, G. R. (2010). Intramuscular cobinamide sulfite in a rabbit model of sublethal cyanide toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 55(4), 352–363. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.12.002>
- Brenner, M., Mahon, S. B., Lee, J., Kim, J., Mukai, D., Goodman, S., Kreuter, K. A., Ahdout, R., Mohammad, O., Sharma, V. S., Blackledge, W., & Boss, G. R. (2010). Comparison of cobinamide to hydroxocobalamin in reversing cyanide physiologic effects in rabbits using diffuse optical spectroscopy monitoring. *Journal of Biomedical Optics*, 15(1), 17001. <https://doi.org/10.1117/1.3290816>
- CAMEO Chemicals. (2022). *CYANIDES, INORGANIC, SOLID, N.O.S.* <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/486>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Cyanide: Exposure, Decontamination, Treatment.* <https://www.cdc.gov/chemicalemergencies/factsheets/cyanide.html>

- Chan, A., Balasubramanian, M., Blackledge, W., Mohammad, O. M., Alvarez, L., Boss, G. R., & Bigby, T. D. (2010). Cobinamide is superior to other treatments in a mouse model of cyanide poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, *48*(7), 709–717. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.505197>
- Cope, R. B. (2020). Acute cyanide toxicity and its treatment: The body is dead and may be red but does not stay red for long. In *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819090-6.00025-8>
- Deliberação nº 1071/2002, de 5 de Julho do Ministério da Saúde - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Pub. L. No. Diário da República n.º 153/2002, Série II de 2002-07-05 (2002).
- Desai, S., & Su, M. K. (2023). *Cyanide poisoning*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/cyanide-poisoning>
- DesLauriers, C. A., Burda, A. M., & Wahl, M. (2006). Hydroxocobalamin as a cyanide antidote. *American Journal of Therapeutics*, *13*(2), 161–165. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000174349.89671.8c>
- Dhas, P. K., Chitra, P., Jayakumar, S., & Mary, A. R. (2011). Study of the effects of hydrogen cyanide exposure in Cassava workers. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *15*(3), 133–136. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.93204>
- EFSA. (2016a). Acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw apricot kernels and products derived from raw apricot kernels. *EFSA Journal*, *14*(4), 1–47. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2016.4424>
- EFSA. (2016b). *Apricot kernels pose risk of cyanide poisoning*. <https://www.efsa.europa.eu/pt/press/news/160427>
- EFSA. (2019). Outcome of a public consultation on the draft scientific opinion on the health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in foods other than raw apricot kernels. *EFSA Supporting Publications*, *16*(4), 1–20. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2019.en-1601>
- EFSA Unit on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM). (2015). *Acute health risks related to consumption of raw apricot kernels and products thereof*. April 2015, 4. www.efsa.europa.eu
- Gibb, H., Devleeschauwer, B., Bolger, P. M., Wu, F., Ezendam, J., Cliff, J., Zeilmaker, M., Verger, P., Pitt, J., Baines, J., Adegoke, G., Afshari, R., Liu, Y., Bokkers, B., van Loveren, H., Mengelers, M., Brandon, E., Havelaar, A. H., & Bellinger, D. (2015). World Health Organization estimates of the global and regional disease

- burden of four foodborne chemical toxins, 2010: A data synthesis. *F1000Research*, 4, 1–14. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7340.1>
- Gleadow, R. M., & Møller, B. L. (2014). Cyanogenic glycosides: Synthesis, physiology, and phenotypic plasticity. *Annual Review of Plant Biology*, 65, 155–185. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050213-040027>
- Gold, A., & Perera, T. B. (2023). *EMS Asphyxiation And Other Gas And Fire Hazards*.
- Graham, J., & Traylor, J. (2022). Cyanide Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Hall, A. H. (2015). Cyanide Antidotes in Clinical Use: 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP). *Toxicology of Cyanides and Cyanogens: Experimental, Applied and Clinical Aspects*, 288–291. <https://doi.org/10.1002/9781118628966.ch22>
- Hall, A. H., Saiers, J., & Baud, F. (2009). Which cyanide antidote? *Critical Reviews in Toxicology*, 39(7), 541–552. <https://doi.org/10.1080/10408440802304944>
- Hanley, M. E., & Murphy-Lavoie, H. M. (2023). Hyperbaric Evaluation and Treatment Of Cyanide Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Haouzi, P., McCann, M., & Tubbs, N. (2020). Azure B as a novel cyanide antidote: Preclinical in-vivo studies. *Toxicology Reports*, 7, 1459–1464. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.10.015>
- Hendry-Hofer, T. B., Ng, P. C., Witeof, A. E., Mahon, S. B., Brenner, M., Boss, G. R., & Bebarta, V. S. (2019). A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Diagnostics, and Treatment Challenges. *Journal of Medical Toxicology*, 15(2), 128–133. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0688-y>
- Hendry-Hofer, T. B., Witeof, A. E., Lippner, D. S., Ng, P. C., Mahon, S. B., Brenner, M., Rockwood, G. A., & Bebarta, V. S. (2019). Intramuscular dimethyl trisulfide: efficacy in a large swine model of acute severe cyanide toxicity. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 57(4), 265–270. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1511800>
- Hill, R. L., Wilmot, J. G., Belluscio, B. A., Cleary, K., Lindisch, D., Tucker, R., Wilson, E., & Shukla, R. B. (2016). Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh. *Medical Devices (Auckland, N.Z.)*, 9, 257–266. <https://doi.org/10.2147/MDER.S83406>
- Imakumbili, M. L. E., Semu, E., Semoka, J. M. R., Abass, A., & Mkamilo, G. (2020). Plant tissue analysis as a tool for predicting fertiliser needs for low cyanogenic glucoside levels in cassava roots: An assessment of its possible use. *PLoS ONE*,

- 15(2), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228641>
- Infarmed. (2006). *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos*.
- Jaszczak, E., Polkowska, Ż., Narkowicz, S., & Namieśnik, J. (2017). Cyanides in the environment—analysis—problems and challenges. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(19), 15929–15948. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9081-7>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2016). *BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY* (12th ed.).
- Kim, M., Jee, S.-C., Kim, S., Hwang, K.-H., & Sung, J.-S. (2021). Identification and Characterization of mRNA Biomarkers for Sodium Cyanide Exposure. *Toxics*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/toxics9110288>
- Kiss, L., Bocsik, A., Walter, F. R., Ross, J., Brown, D., Mendenhall, B. A., Crews, S. R., Lowry, J., Coronado, V., Thompson, D. E., Sipos, P., Szabó-Révész, P., Deli, M. A., & Petrikovics, I. (2017). From the Cover: In Vitro and In Vivo Blood-Brain Barrier Penetration Studies with the Novel Cyanide Antidote Candidate Dimethyl Trisulfide in Mice. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, 160(2), 398–407. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx190>
- Kiss, L., Duke, A., Kovacs, K., Barcza, T., Kiss, M., Petrikovics, I., & Thompson, D. E. (2018). Sealing Effects on the Storage Stability of the Cyanide Antidotal Candidate, Dimethyl Trisulfide. *Drugs in R&D*, 18(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0220-x>
- Kovacs, K., Duke, A. C., Shifflet, M., Winner, B., Lee, S. A., Rockwood, G. A., & Petrikovics, I. (2017). Parenteral dosage form development and testing of dimethyl trisulfide, as an antidote candidate to combat cyanide intoxication. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(8), 958–963. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1125923>
- Kwaansa-Ansah, E. E., Amenorfe, L. P., Armah, E. K., & Opoku, F. (2017). Human health risk assessment of cyanide levels in water and tuber crops from Kenyasi, a mining community in the Brong Ahafo region of Ghana. *International Journal of Food Contamination*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40550-017-0061-y>
- Lavon, O., & Bentur, Y. (2010). Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning? *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 48(6), 477–484. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.505573>
- Lee, J., Mahon, S. B., Mukai, D., Burney, T., Katebian, B. S., Chan, A., Beberta, V. S.,

- Yoon, D., Boss, G. R., & Brenner, M. (2016). The Vitamin B(12) Analog Cobinamide Is an Effective Antidote for Oral Cyanide Poisoning. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 12(4), 370–379. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0566-4>
- Li, Z., Chen, B., Li, J., Qu, G., Ning, P., Ma, X., & Xie, R. (2021). Efficient purification of hydrogen cyanide by synergistic effects of electrochemical and liquid phase catalysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 225. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112784>
- MacLennan, L., & Moiemmen, N. (2015). Management of cyanide toxicity in patients with burns. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*, 41(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.06.001>
- Mahernia, S., Amanlou, A., Kiaee, G., & Amanlou, M. (2015). Determination of hydrogen cyanide concentration in mainstream smoke of tobacco products by polarography. *Journal of Environmental Health Science & Engineering*, 13, 57. <https://doi.org/10.1186/s40201-015-0211-1>
- Marrs, T. C., & Thompson, J. P. (2016). The efficacy and adverse effects of dicobalt edetate in cyanide poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(8), 609–614. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1186804>
- Mathiapparanam, S., Gill, B., Sathish, T., Paré, G., Teo, K. K., Yusuf, S., & Britz-McKibbin, P. (2023). Validation of Urinary Thiocyanate as a Robust Biomarker of Active Tobacco Smoking in the Prospective Urban and Rural Epidemiological Study. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 25(7), 1291–1301. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad027>
- Medscape. (2023a). *amyl nitrite (Rx)*. <https://reference.medscape.com/drug/amyl-nitrite-342274>
- Medscape. (2023b). *sodium thiosulfate & sodium nitrite (Rx)*. <https://reference.medscape.com/drug/nithiodote-sodium-thiosulfate-sodium-nitrite-999622#0>
- Meillier, A., & Heller, C. (2015). Acute Cyanide Poisoning: Hydroxocobalamin and Sodium Thiosulfate Treatments with Two Outcomes following One Exposure Event. *Case Reports in Medicine*, 2015, 217951. <https://doi.org/10.1155/2015/217951>

- Mitchell, B. L., Bhandari, R. K., Bebarta, V. S., Rockwood, G. A., Boss, G. R., & Logue, B. A. (2013). Toxicokinetic profiles of α -ketoglutarate cyanohydrin, a cyanide detoxification product, following exposure to potassium cyanide. *Toxicology Letters*, 222(1), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.07.008>
- Morningstar, J., Lee, J., Hendry-Hofer, T., Witeof, A., Lyle, L. T., Knipp, G., MacRae, C. A., Boss, G. R., Peterson, R. T., Davisson, V. J., Gerszten, R. E., Bebarta, V. S., Mahon, S., Brenner, M., & Nath, A. K. (2019). Intramuscular administration of hexachloroplatinate reverses cyanide-induced metabolic derangements and counteracts severe cyanide poisoning. *FASEB BioAdvances*, 1(2), 81–92. <https://doi.org/10.1096/fba.1024>
- Nagler, J. (2006). *Cyanides BT - Handbook of Bioterrorism and Disaster Medicine* (R. E. Antosia & J. D. Cahill (eds.); pp. 177–181). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-32804-1_39
- National Center for Biotechnology Information. (2023a). *PubChem Compound Summary for CID 11009, Copper(I) cyanide*. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Copper_I_-cyanide
- National Center for Biotechnology Information. (2023b). *PubChem Compound Summary for CID 11528127, Cobinamide*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cobinamide>
- National Center for Biotechnology Information. (2023c). *PubChem Compound Summary for CID 164533, alpha-Ketoglutarate*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Ketoglutarate>
- National Center for Biotechnology Information. (2023d). *PubChem Compound Summary for CID 19310, Dimethyl trisulfide*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-trisulfide>
- National Center for Biotechnology Information. (2023e). *PubChem Compound Summary for CID 22174, 4-(Dimethylamino)phenol*. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Dimethylamino_phenol
- National Center for Biotechnology Information. (2023f). *PubChem Compound Summary for CID 23668193, Sodium nitrite*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-nitrite>
- National Center for Biotechnology Information. (2023g). *PubChem Compound Summary for CID 24477, Sodium Thiosulfate*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-Thiosulfate>

National Center for Biotechnology Information. (2023h). *PubChem Compound Summary for CID 24830990, Sulfanegen.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfanegen>

National Center for Biotechnology Information. (2023i). *PubChem Compound Summary for CID 44475014, Cyanokit.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyanokit>

National Center for Biotechnology Information. (2023j). *PubChem Compound Summary for CID 5975, Cyanide ion.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyanide-ion>

National Center for Biotechnology Information. (2023k). *PubChem Compound Summary for CID 6093192, Calcium cyanide.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcium-cyanide>

National Center for Biotechnology Information. (2023l). *PubChem Compound Summary for CID 10026, Amyl nitrite.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentyl-nitrite>

National Center for Biotechnology Information. (2023m). *PubChem Compound Summary for CID 71942, Dicobalt Edetate.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dicobalt-Edetate>

National Center for Biotechnology Information. (2023n). *PubChem Compound Summary for CID 768, Hydrogen Cyanide.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrogen-Cyanide>

National Center for Biotechnology Information. (2023o). *PubChem Compound Summary for CID 8929, Sodium cyanide.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-cyanide>

National Center for Biotechnology Information. (2023p). *PubChem Compound Summary for CID 9032, Potassium cyanide.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-cyanide>

Nelson, L. (2006). Acute cyanide toxicity: mechanisms and manifestations. *Journal of Emergency Nursing*, 32(4 Suppl), S8-11. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2006.05.012>

Ng, P. C., Hendry-Hofer, T. B., Brenner, M., Mahon, S. B., Boss, G. R., Maddry, J. K., & Bebart, V. S. (2021). Efficacy of oral administration of sodium thiosulfate in a large, swine model of oral cyanide toxicity. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 17(3), 257–264. <https://doi.org/10.1007/s13181-021-00836-5>

- Ng, P. C., Hendry-Hofer, T. B., Witeof, A. E., Mahon, S. B., Brenner, M., Boss, G. R., & Bebart, V. S. (2019). Efficacy of Oral Administration of Sodium Thiosulfate and Glycine in a Large, Swine Model of Oral Cyanide Toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 74(3), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.03.023>
- Patterson, S. E., Moeller, B., Nagasawa, H. T., Vince, R., Crankshaw, D. L., Briggs, J., Stutelberg, M. W., Vinnakota, C. V., & Logue, B. A. (2016). Development of sulfanegen for mass cyanide casualties. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1374(1), 202–209. <https://doi.org/10.1111/nyas.13114>
- Pereira, L. (2012). Mitocôndria como Alvo para avaliação de toxicidade de xenobiótico. *Revista Brasileira de Toxicologia*, 25, 1–14.
- Petrikovics, I., Budai, M., Kovacs, K., & Thompson, D. E. (2015). Past, present and future of cyanide antagonism research: From the early remedies to the current therapies. *World Journal of Methodology*, 5(2), 88–100. <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i2.88>
- Prachumchai, R., Cherdthong, A., & Wanapat, M. (2021). Screening of cyanide-utilizing bacteria from rumen and in vitro evaluation of fresh cassava root utilization with pellet containing high sulfur diet. *Veterinary Sciences*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/vetsci8010010>
- Purvis, M. V., Rooks, H., Young Lee, J., Longerich, S., & Kahn, S. A. (2017). Prehospital hydroxocobalamin for inhalation injury and cyanide toxicity in the United States - analysis of a database and survey of ems providers. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 30(2), 126–128.
- Ramezanpour Ahangar, E., & Annamaraju, P. (2023). *Hydroxocobalamin*.
- Randi, E. B., Zuhra, K., Pecze, L., Panagaki, T., & Szabo, C. (2021). Physiological concentrations of cyanide stimulate mitochondrial Complex IV and enhance cellular bioenergetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(20), 3–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026245118>
- Reade, M. C., Davies, S. R., Morley, P. T., Dennett, J., & Jacobs, I. C. (2012). Review article: management of cyanide poisoning. *Emergency Medicine Australasia : EMA*, 24(3), 225–238. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2012.01538.x>
- Rice, N. C., Rauscher, N. A., Wilkins, W. L., Lippner, D. S., Rockwood, G. A., & Myers, T. M. (2019). Behavioural and physiological assessments of dimethyl trisulfide treatment for acute oral sodium cyanide poisoning. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(3), 289–303. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13220>
- Rockwood, G. A., Thompson, D. E., & Petrikovics, I. (2016). Dimethyl trisulfide: A

- novel cyanide countermeasure. *Toxicology and Industrial Health*, 32(12), 2009–2016. <https://doi.org/10.1177/0748233715622713>
- Santos, C., El Zahran, T., Weiland, J., Anwar, M., & Schier, J. (2019). Characterizing Chemical Terrorism Incidents Collected by the Global Terrorism Database, 1970–2015. *Prehospital and Disaster Medicine*, 34(4), 385–392. <https://doi.org/10.1017/S1049023X19004539>
- Sauer, S. W., & Keim, M. E. (2001). Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. *Annals of Emergency Medicine*, 37(6), 635–641. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.114315>
- Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. (Ron), Leblanc, J. C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vleminckx, C., Wallace, H., Benford, D., Brimer, L., Mancini, F. R., ... Schwerdtle, T. (2019). Evaluation of the health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in foods other than raw apricot kernels. *EFSA Journal*, 17(4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5662>
- SERB S.A. (2019). Resumo das Características do Medicamento - Cyanokit, INN-hydroxocobalamin. In *EMA*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyanokit>
- Shepherd, G., & Velez, L. I. (2008). Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42(5), 661–669. <https://doi.org/10.1345/aph.1K559>
- Siegień, I., & Bogatek, R. (2006). Cyanide action in plants — from toxic to regulatory. *Acta Physiologiae Plantarum*, 28(5), 483–497. <https://doi.org/10.1007/BF02706632>
- Simeonova, F. P., Fishbein, L., & W. H. O. (2004). Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects. *World Health Organization*, 65. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad61.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad61.pdf>
- Tabian, D., Bulgaru Iliescu, D., Iov, T., Barna, B., Toma, S. I., & Drochioiu, G. (2021). Hydrogen cyanide and carboxyhemoglobin assessment in an open space fire-related fatality. *Journal of Forensic Sciences*, 66(3), 1171–1175. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14649>
- Taylor, J., Roney, N., Harper, C., ATSDR, Fransen, M. E., Swarts, S., & Syracuse Research Corporation. (2006). Toxicological profile for cyanide. *U.S. Dept. of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and*

Disease Registry.

- Thompson, A., Dunn, M., Jefferson, R. D., Dissanayake, K., Reed, F., Gregson, R., Greenhalgh, S., Clutton, R. E., Blain, P. G., Thomas, S. H., & Eddleston, M. (2020). Modest and variable efficacy of pre-exposure hydroxocobalamin and dicobalt edetate in a porcine model of acute cyanide salt poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 58(3), 190–200. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1628969>
- Thompson, J. P., & Marrs, T. C. (2012). Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 50(10), 875–885. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.742197>
- Tshala-Katumbay, D. D., Ngombe, N. N., Okitundu, D., David, L., Westaway, S. K., Boivin, M. J., Mumba, N. D., & Banea, J.-P. (2016). Cyanide and the human brain: perspectives from a model of food (cassava) poisoning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1378(1), 50–57. <https://doi.org/10.1111/nyas.13159>
- Utembe, W., Faustman, E. M., Matatiele, P., & Gulumian, M. (2015). Hazards identified and the need for health risk assessment in the South African mining industry. *Human & Experimental Toxicology*, 34(12), 1212–1221. <https://doi.org/10.1177/0960327115600370>
- West, J. B. (2014). Carl Wilhelm Scheele, the discoverer of oxygen, and a very productive chemist. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(11), L811–L816. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00223.2014>
- Yang, X., Lan, L., Zhao, Z., Zhou, S., Kang, K., Song, H., & Bai, S. (2022). A Review on Cyanide Gas Elimination Methods and Materials. *Molecules*, 27(20). <https://doi.org/10.3390/molecules27207125>
- Zilker, T., & Eyer, P. (2016). 4-Dimethylaminophenol. *Critical Care Toxicology*, 1–12. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_181-1
- Zuhra, K., & Szabo, C. (2022). The two faces of cyanide: an environmental toxin and a potential novel mammalian gasotransmitter. *FEBS Journal*, 289(9), 2481–2515. <https://doi.org/10.1111/febs.16135>