

# Hidroxocobalamina no tratamento de intoxicações por cianeto

Agosto/2015



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA .....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	7
3.	A TECNOLOGIA .....	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	9
4.1.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	10
4.2.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	13
4.3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	21
4.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	29
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	30
7.	REFERÊNCIAS.....	31



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** hidroxocobalamina (Cyanokit®)

**Indicação:** intoxicação por cianeto

**Demandante:** Coordenação-Geral da Força Nacional do SUS – CGFNS/DAHU/SAS/MS e Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos – CGAFME/DAF/SCTIE/MS

**Contexto:** A intoxicação por cianeto pode ser considerada uma intoxicação rara porém de extrema gravidade. A causa mais comum de exposição aguda ao cianeto é a inalação de fumaça em incêndios. Nos casos de intoxicação, além das medidas de suporte clínico, como suplementação de oxigênio, a terapia com antídotos deve ser realizada. Dentre os antídotos disponíveis (hidroxocobalamina, nitrito de amila, nitrito de sódio, tiosulfato de sódio, 4-dimetilaminofenol e edetato de dicobalto), a hidroxocobalamina é apontada como o antídoto de primeira linha. Atualmente, tais medicamentos não estão disponíveis no Brasil.

**Pergunta:** O uso da hidroxocobalamina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com intoxicação por cianeto?

**Evidências científicas:** Dentre as melhores evidências recuperadas, após buscas por revisões sistemáticas, encontram-se 4 estudos observacionais realizados na França, sendo um de delineamento prospectivo e os demais retrospectivos (um total de 345 pacientes estudados). A maioria dos pacientes foi exposta ao cianeto por inalação de fumaça em incêndios domésticos, exceto por um estudo que avaliou principalmente tentativas de suicídio com ingestão de cianeto. Como intervenção, os estudos preconizaram uma dose inicial de 5g de hidroxocobalamina em infusão de 15-30 min, a qual foi administrada em aproximadamente 20 min após o contato com o serviço de emergência ainda em âmbito pré-hospitalar, com a possibilidade de doses adicionais em pacientes não responsivos (até um total de 15g). Como resultados, a mortalidade variou de 28-42% considerando todos os indivíduos que receberam a hidroxocobalamina. Entre os indivíduos com intoxicação confirmada laboratorialmente, 33-36% vieram a falecer, sendo poupados até mesmo indivíduos com níveis plasmáticos potencialmente letais, nestes a morte ocorreu em 36-39% dos casos. A parada cardíaca se apresentou como uma complicação comum (38%). A presença de sequelas no momento da alta hospitalar foi de 10-14%, sendo confusão, perda de memória e síndrome cerebelar as mais comuns. A hidroxocobalamina apresentou um perfil de segurança favorável, apenas com incidência de efeitos adversos leves. Dentre eles, o mais comum foi a apresentação de coloração vermelho-rosa na pele e urina e, mais raramente, aumento da pressão arterial. Após a avaliação crítica com a proposta do sistema GRADE, as evidências de eficácia atualmente disponíveis foram classificadas com qualidade muito baixa e as evidências de segurança com qualidade moderada.



**Avaliação econômica:** Foi elaborado pelo DGITS uma avaliação econômica com base na adaptação de um modelo disponível aos dados recuperados pela busca de evidências e perspectiva do SUS. O modelo envolve o atendimento pré-hospitalar e hospitalar de pacientes com suspeita de intoxicação por cianeto em casos de inalação de fumaça (principal causa de intoxicação por cianeto). Após receber o diagnóstico e tratamento inicial, os indivíduos poderiam morrer ainda em âmbito pré-hospitalar (no local do acidente ou durante o transporte) ou serem encaminhados ao hospital. Dos sobreviventes, foi ainda considerada a fração de indivíduos que haveria sofrido uma parada cardíaca, o que implicaria valores diferenciados de custos e riscos. Após a hospitalização, os indivíduos poderiam morrer ou receber alta com ou sem sequelas neurológicas. Com o caso base, a análise revelou uma RCEI de R\$ 62.474,34 por cada vida adicional salva em relação ao uso isolado da terapia de suporte. Tais valores foram minimamente modificados pela análise de sensibilidade, exceto pela probabilidade de morte pré-hospitalar, a qual representou impacto significativo sobre a RCEI, podendo variá-la de R\$ 38.943,03 a R\$ 188.733,70.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Conforme plano de ação da área técnica, estimou-se o quantitativo para ser disponibilizado nas unidades de suporte avançado (USA) do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU). Tendo como base a existência de um total de 600 USA no Brasil, padronizando-se 2 kits por cada USA, seriam necessários 1.200 kits. De forma complementar, 405 kits para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), sendo 15 kits para cada SES. Além disso, foi previsto um estoque estratégico no Ministério da Saúde de 10 kits. Assim, assumindo a proposta de preço apresentada pelo fabricante, o impacto total estimado para a aquisição de 1.615 kits será de R\$ R\$ 3.334.135,20.

**Discussão:** A hidroxocobalamina se apresenta como um agente potencialmente efetivo no tratamento de intoxicações por cianeto. Suas evidências devem ser interpretadas com cautela devido às limitações de suas fontes. O delineamento descritivo não permite o testes das variadas hipóteses, sem, portanto, ser quantificada a influência do acaso sobre os resultados obtidos. Da mesma forma, a ausência de controles e ajustes estatísticos não afasta a influência de fatores de confusão, sendo esses, importantes fontes de viés nos estudos observacionais. Com os custos considerados nas análises econômicas, ela se apresenta também como uma opção potencialmente custo-efetiva e com baixo impacto orçamentário. Todavia, outros fatores além da qualidade das evidências, como as barreiras para a sua devida implementação, devem ser considerados na elaboração de uma recomendação sobre seu uso.

**Recomendação da Conitec:** Na 38ª reunião realizada nos dias 06 e 7/8/2015 foi recomendada a incorporação no SUS da hidroxocobalamina para o tratamento das intoxicações por cianeto. A recomendação favorável foi baseada na alta letalidade da intoxicação por cianeto, na existência de evidências de benefício da hidroxocobalamina com um perfil de segurança favorável, na probabilidade de ser uma intervenção custo-efetiva e na estimativa de impacto orçamentário reduzido. Entretanto, foram também identificadas potenciais barreiras logísticas, sendo ressaltada a necessidade da construção de diretrizes de atendimento e a elaboração de um plano de implementação na Rede de Urgência e Emergência, sobretudo, quanto ao uso pré-hospitalar da hidroxocobalamina.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

#### Epidemiologia

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

Sua fonte mais comum de exposição aguda se refere à inalação de fumaça em incêndios, onde se estima que dois terços das vítimas destes acidentes tenham sofrido com o envenenamento por cianeto [3–5]. Tal acidente ocorre como resultado da inalação de fumaça proveniente da combustão incompleta de material carbonáceo e nitrogenado — algodão, seda, madeira, papel, plásticos, esponjas, acrílicos e polímeros sintéticos em geral [6]. Como exemplo, a tragédia ocorrida em Santa Maria-RS, em 27 de janeiro de 2013, os 242 óbitos foram relacionados em sua maioria à intoxicação combinada por monóxido de carbono e cianeto, produto da combustão de plásticos e outros materiais sintéticos de revestimento interno da boate Kiss [6,7]. Embora menos frequentes, outras circunstâncias de intoxicação aguda dizem respeito à ingestão e inalação de sais de cianeto, geralmente em tentativas de suicídio, que, apesar de raras, são da mesma forma circunstâncias de alta letalidade [3]. Em alguns vegetais e sementes de frutas o cianeto está presente na forma de glicosídeos cianogênicos que liberam a molécula de cianeto (mandioca brava, amêndoas amargas, sementes de pera, maçã, pêssigo e ameixa) e em compostos que podem liberá-lo por decomposição térmica ou espontânea [3,8]. Alguns medicamentos, como o nitroprussiato de sódio, também podem se fonte de intoxicação por cianeto. Intoxicação em exposição ocular e dérmica também pode ocorrer, embora menos frequente [3,8].

---

<sup>i</sup> Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Acesso em 20/02/2015. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb>

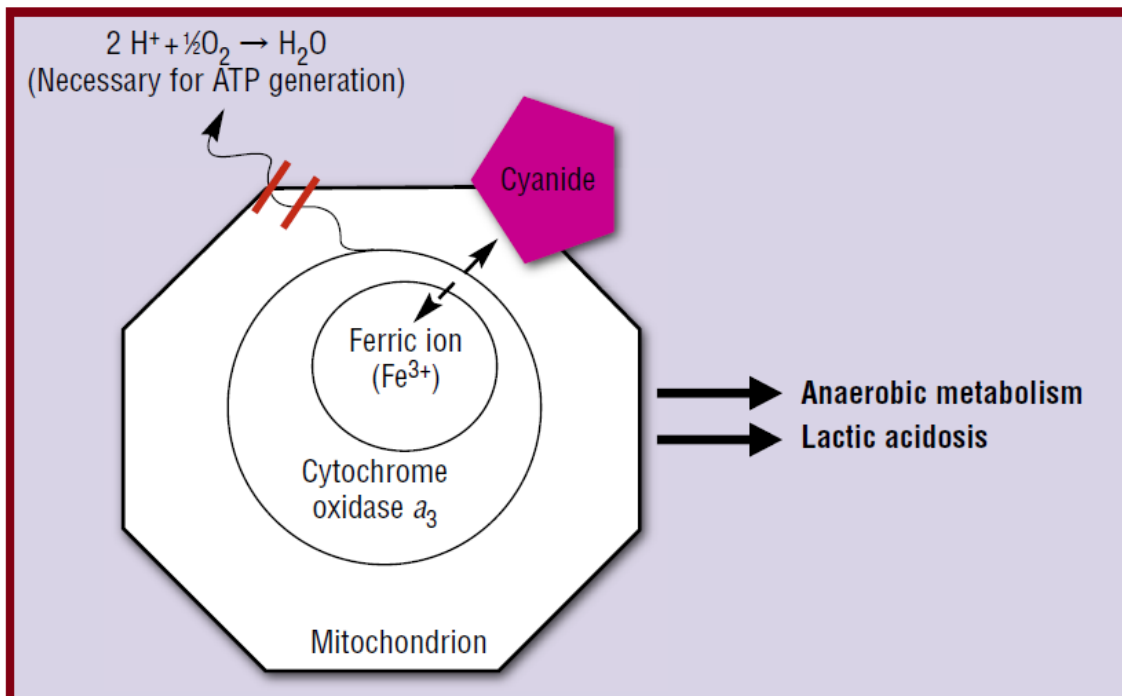




Já a intoxicação crônica é comumente relacionada a exposições ocupacionais, estando o cianeto e seus sais alcalinos presentes em processos químicos na metalurgia, na galvanoplastia, na extração mineral, na fabricação de nylon, acrilatos, acrilonitrilas e acetonitrilas, nos laboratórios de pesquisa e de fotografia, na impressão e em tingimentos, na composição de determinados agrotóxicos e polidores de metais [3,8].

### Fisiopatologia

O cianeto de hidrogênio (HCN) é um gás incolor, miscível em água, solúvel em etanol, menos denso que o ar e se dispersa rapidamente com odor característico de amêndoas amargas (embora a ausência desse odor não exclua a presença de cianeto) [3,8]. Sua absorção ocorre rapidamente por via inalatória e oral. Uma vez absorvido, é rapidamente distribuído a todos os tecidos, ligando-se às proteínas plasmáticas a taxa de 60% e meia-vida de 20 a 60 minutos. Trata-se de um potente asfixiante químico, produzindo hipóxia grave devido à inibição da citocromo oxidase, o que impede a utilização do oxigênio pelos tecidos, lesando os órgãos mais sensíveis à ausência de oxigênio como o coração e o cérebro. Isso, porque liga-se reversivelmente ao íon férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) do sistema citocromo oxidase mitocondrial (Figura 1). A



**FIGURA 1.** EFEITO DO CIANETO NA LIGAÇÃO COM O ÍON FÉRRICO DA CITOCROMO-OXIDASE IMPEDINDO A RESPIRAÇÃO CELULAR. FONTE: HAMEL, 2011 [3]



inibição desta enzima respiratória paralisa o funcionamento da cadeia transportadora de elétrons, provocando incapacidade de utilização do oxigênio e diminuição da fosforilação oxidativa, que por sua vez leva ao metabolismo anaeróbio e acidose láctica [5,6,8].

A hipóxia ocorre, primariamente, por não utilização do oxigênio devido à inibição do sistema citocromo oxidase e, secundariamente por hipoventilação e diminuição do débito cardíaco. No Sistema Nervoso Central (SNC), o corpo caloso, o hipocampo, o corpo estriado e a substância negra são as estruturas comumente afetadas [5,6,8].

### **Manifestações clínicas**

A inalação de cianeto produz sintomas em poucos segundos e pode levar a morte por parada respiratória em poucos minutos. Os sinais e sintomas de casos leves incluem cefaleia, náuseas, vertigem, ansiedade, estado mental alterado, taquipnéia e hipertensão. Casos moderados podem incorrer com dispneia, bradicardia, hipotensão e arritmia e, nos casos graves, as manifestações incluem coma profundo, pupilas fixas, não reativas, colapso cardiovascular, depressão respiratória, isquemia do miocárdio, arritmias cardíacas e edema pulmonar. A cianose é muitas vezes um sinal tardio e pode não ocorrer, mesmo em pacientes com colapso cardiovascular [5,6,8]. Virtualmente, todos os casos com intoxicação grave morrem imediatamente na ausência de um tratamento específico [5].

Por ingestão, os primeiros sintomas incluem dor de cabeça, náuseas, tonturas e ansiedade, seguida por confusão, sonolência, taquicardia, palpitações e taquipnéia. Em casos de toxicidade moderada pode haver episódios de perda de consciência, convulsões, vômitos e hipotensão. Na intoxicação grave, o quadro torna-se semelhante à intoxicação por inalação [5,6,8,9].

Já a toxicidade decorrente da exposição cutânea exige que haja uma grande área de superfície exposta e o início das manifestações pode ser adiado por várias horas [5,6,8].

Devido à rápida ação do cianeto, o diagnóstico da intoxicação é feito baseado na avaliação clínica e da circunstância do acidente, procurando-se por manifestações clínicas e laboratoriais sugestivas de intoxicação por cianeto. Como a concentração plasmática de lactato maior que 90 mg/dL ou 10 mmol/L correlaciona-se com envenenamento por cianeto, torna-se a dosagem de lactato um importante marcador, já que a dosagem plasmática de cianeto não é um exame comumente disponível no âmbito da prática clínica [3,5,6,8]



Apesar de a maioria dos pacientes com intoxicação aguda morrer ou se recuperar completamente, escassos relatos de sequelas neurológicas após a sobrevivência às exposições ao cianeto estão disponíveis [2,3,6,8]. Os efeitos incluem deterioração intelectual, confusão mental e parkinsonismo [2,6].

## **2.2. Tratamento recomendado**

Nos casos de suspeita ou intoxicação confirmada, além das medidas de suporte clínico, como suplementação de oxigênio e medidas de manutenção cardiovascular, a terapia com antídotos deve ser realizada [3,9–11]. Devido à rápida ação do cianeto, o pronto atendimento e a precocidade na administração do antídoto são essenciais para diminuir as chances de morte do paciente, não devendo o tratamento ser retardado pela espera de resultados de exames laboratoriais [6].

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

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



Atualmente, não existem diretrizes clínicas do Ministério da Saúde sobre a intoxicação por cianeto, sendo seu tratamento orientado por meio de contato com os Centros de Informação e Assistência Toxicológica – CIAT, um serviço gratuito, público, mantido com escalas de plantonistas dispostos a orientar o atendimento às vítimas dos variados acidentes com agentes tóxicos [17].

Devido à dificuldade de acesso aos agentes citados, não possuindo nenhum deles o registro ativo de comercialização no Brasil [18], é comum a manipulação dos nitritos e tiosulfato de sódio [14]. No início de 2013, o Ministério da Saúde recebeu uma doação do governo norte-americano de 140 kits do medicamento hidroxocobalamina 5g (pó lífilo injetável, c/ kit p/infusão). O medicamento foi usado em vítimas do incêndio ocorrido na boate Kiss, Santa Maria (RS). Os 72 kits restantes foram remanejados para as cidades-sede da Copa do Mundo de 2014.

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** hidroxocobalamina

**Nome comercial:** Cyanokit®

**Fabricante:** Merck Santé S.A.

**Indicação aprovada na Anvisa:** sem registro ativo

**Indicação proposta pelo demandante:** tratamento de paciente com suspeita ou confirmação de intoxicação por cianeto

**Apresentação:** Parenteral. Cada Kit contém 1 frasco de 5g de hidroxocobalamina liofilizada com equipamento para transferência. O frasco possui uma marca para calibração e deve ser reconstituído com 200mL de soro fisiológico estéril a 0,9%, com movimento de rotação delicado. Caso soro fisiológico não esteja disponível, pode-se usar solução de ringer – lactato ou glicose a 5% [19].

**Posologia e Forma de Administração:** Administrar 5g (crianças: 70mg/kg) por infusão IV durante 15 minutos; 5g de hidroxocobalamina neutralizarão aproximadamente 40µmol (1,04 mg) de cianeto por litro de sangue. Em casos graves, uma segunda dose de 5g poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 horas, quando necessário [19].



**Patente:** sem patente vigente [16].

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*
Hidroxocobalamina Cloridrato, 5 G, Pó Liófilo para Injetável, c/ Kit p/ Infusão	R\$ 2.064,48

\*Preço apresentado pelo demandante de 552,00 euros, atrelado ao quantitativo de 1.615 kits, conversão de € 1,00 = R\$ 3,74 (Cotação de 28/07/2015, disponível em: <http://www.bcb.gov.br>).

**Contraindicações:** Sem contraindicações. Todavia, deve-se ter cautela em pacientes com conhecida reação alérgica à hidroxocobalamina ou cianocobalamina [19].

**Precauções:** Após reconstituição, armazenar por até 6 horas a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Deve-se ter cautela quando da administração de outros antídotos de cianeto simultaneamente com Cyanokit, já que a segurança da coadministração não foi estabelecida. Se for tomada a decisão de se administrar outro antídoto do cianeto com Cyanokit, estes medicamentos não devem ser administrados simultaneamente no mesmo acesso intravenoso [19].

**Eventos adversos:** Cardiovasculares: Aumento da pressão arterial (18% a 28%); dermatológico: eritema (94% a 100%), prurido (20% a 44%); gastrointestinal: náusea (6% a 11%); hematológicas: diminuição da contagem de linfócitos (8% a 17%); neurológicas: Dor de cabeça (6% a 33%); renal: a cor da urina vermelha (100%) [19].

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

**Demandante:**

- Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – CGAFME/DAF/SCTIE/MS;
- Coordenação Geral da Força Nacional do SUS do Departamento de Atenção Hospitalar e Urgência da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde – CGFNS/DAHU/SAS/MS.

**Data da solicitação:** 23/07/2014



O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 440/2014/CGAFME/DAF/SCTIE/MS, o qual teve seu embasamento na Nota Técnica Conjunta nº 02/2014/CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGFNS/DAHU/SAS/MS<sup>ii</sup>, que, com a colaboração da Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica – Abracit, apresenta informações técnicas que respaldam o uso da hidroxocobalamina em suspeitas de intoxicação por cianeto. Todavia, após análise do material encaminhado, observou-se a necessidade de se realizar uma busca pelas evidências de eficácia e segurança por métodos reprodutíveis. Tal busca complementar, realizada pelo DGITS, é aqui descrita.

#### 4.1. Busca por evidências

A busca de evidências enfocou as revisões sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o ensaio clínico randomizado (ECR). Com base na escassez de estudos controlados no contexto do tratamento de intoxicações, foi elaborada uma estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos com intoxicação por cianeto (suspeitada ou confirmada), tratados com hidroxocobalamina de forma isolada ou em combinação com outras intervenções, sem restrições de comparadores. Como desfechos foram privilegiados os dados referentes à sobrevida, sequelas e reações adversas ao medicamento (Quadro 1).

**QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Indivíduos com intoxicação por cianeto
<b>Intervenção</b>	Hidroxocobalamina
<b>Comparação</b>	Sem restrições
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redução da mortalidade</li><li>• Redução de sequelas</li><li>• Incidência de efeitos adversos</li></ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, estudos de ATS ou avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso da hidroxocobalamina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com intoxicação por cianeto?

<sup>ii</sup> Coordenação Geral da Força Nacional do SUS, Departamento de Atenção Hospitalar e Urgência, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde.



A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [14]. Para tanto, além de bases de dados abrangentes (MEDLINE), foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (Cochrane Library e o Centre for Reviews and Dissemination). A partir da pergunta estruturada (Quadro 1), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca descritas no Quadro 2:

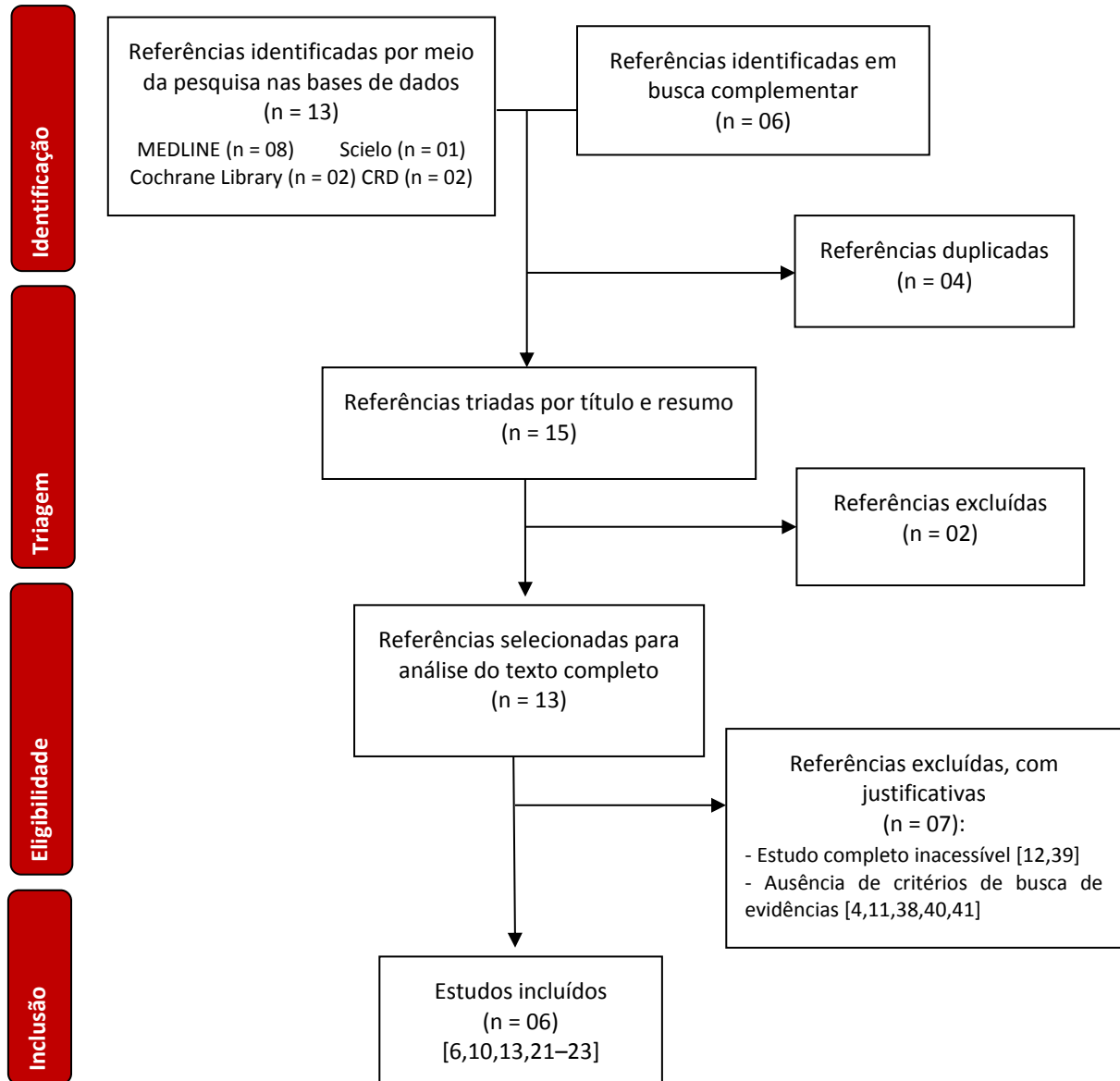
**QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Base	Estratégia
<a href="#">MEDLINE</a> (via PubMed)	<p><b>#1:</b> ("Hydroxocobalamin"[Mesh] OR "hydroxocobalamin"[TIAB] OR "cyanokit"[TIAB]) AND ( "Cyanides"[Mesh] OR "Hydrogen Cyanide"[Mesh] OR "Fires"[Mesh] OR "Smoke Inhalation Injury"[Mesh] OR "cyanide"[TIAB] OR "cyanide-poisoning"[TIAB]) AND (systematic[<i>sb</i>])</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>
<a href="#">Cochrane</a> (via Wiley)	<p><b>#1:</b> MeSH descriptor: [Hydroxocobalamin] explode all trees <b>#2:</b> MeSH descriptor: [Cyanides] explode all trees <b>#3:</b> #1 and #2</p> <p><i>*Limites: Search all text; Cochrane Reviews (Reviews only) OR Other Reviews OR Technology Assessments OR Economic evaluation</i></p>
<a href="#">CRD</a>	<p><b>#1:</b> MeSH DESCRIPTOR Hydroxocobalamin EXPLODE ALL TREES <b>#2:</b> MeSH DESCRIPTOR Cyanides EXPLODE ALL TREES <b>#3:</b> #1 AND #2</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>
<a href="#">Scielo</a>	<p><b>#1:</b> (hidroxocobalamina OR hidroxocobalamina) AND (cianeto)</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p>

Com o uso das estratégias de buscas, na data de 28/07/2015, foram identificadas 13 referências nas bases eletrônicas consultadas. Adicionalmente, foram avaliadas 6 referências de revisões encaminhadas por especialistas da Abracit. Após o processo de seleção, norteador pela pergunta estruturada (Quadro 1) e pelos critérios de qualidade descritos no instrumento AMSTAR [20], a busca por evidências alcançou um total de 6 revisões que relatavam algum



processo sistemático de recuperação de evidências. O processo completo de seleção é descrito em Figura 2:



**FIGURA 2. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS**

De acordo com os critérios AMSTAR, a principal limitação das revisões incluídas [6,10,13,21-23] diz respeito à ausência de um processo consistente de seleção das evidências, não estando claro em nenhuma das referências incluídas se a seleção foi realizada de forma pareada. Todavia, pode-se ainda assim inferir tais referências como uma fonte confiável de recuperação de evidências, devido ao amplo escopo de busca, com destaque para a revisão de Reade, 2012 [22], que, além de buscas em bases indexadas (MEDLINE, Embase e Scopus), realizou buscas por estudos não publicados e buscas manuais nas referências encontradas.





A revisão mais recente [6], apresenta resultados de buscas na literatura até a data de 24/02/2013. Assim, uma busca adicional no MEDLINE (via Pubmed) com os mesmos termos descritos no Quadro 2, exceto pela inclusão do filtro de estudos primários (Therapy/Narrow[filter]) no lugar do filtro de revisões sistemáticas (systematic[sb]), foi realizada. Tal busca, na data de 20/02/2015, não recuperou estudos adicionais, posteriores à publicação das revisões sistemáticas.

Dessa forma, após a avaliação do texto completo das revisões selecionadas, tendo tais referências como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia dos estudos primários de maior relevância nelas incluídos que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório. Após a extração, foi adotado o método GRADE para avaliar a qualidade das evidências [24]. Estudos em animais, relatos de casos ou séries de casos com amostras pequenas ( $n < 10$ ) não foram considerados.

## **4.2. Evidência Clínica**

### **Eficácia**

Dentre as melhores evidências recuperadas, não existem estudos comparativos, seja com placebo ou demais intervenções, o que limita qualquer inferência com relação à eficácia da hidroxocobalamina. Todavia, no contexto das intoxicações por cianeto e antídotos disponíveis, o delineamento de um estudo controlado por placebo ou intervenções sem ganhos potenciais é descrito como uma abordagem anti-ética [10]. Tais evidências, resumidas no Quadro 3, estão consolidadas no relato de 4 estudos [1,2,15,25], sendo um de delineamento prospectivo e os demais retrospectivos (um total de 345 pacientes estudados). Todos os 4 estudos foram realizados na França, principalmente na cidade de Paris. A maioria dos pacientes estudados foram expostos ao cianeto por inalação de fumaça em incêndios domésticos, exceto pelo estudo de Borron, 2007 [1], que avaliou principalmente tentativas de suicídio com ingestão de cianeto em uma pequena série de 14 pacientes.

Como intervenção, os estudos preconizaram uma dose inicial de 5g de hidroxocobalamina em infusão de 15-30 min, ainda em âmbito pré-hospitalar, com a possibilidade de doses adicionais em pacientes não responsivos (até um total de 15g). Além disso, todos os pacientes receberam tratamento de suporte (ex: oxigenoterapia, catecolaminas etc) e 5 pacientes do estudo de Borron, 2007 [1] também receberam o antídoto tiossulfato de



sódio. Apesar de alguns estudos realizarem a dosagem plasmática de cianeto [1,2], a indicação de hidroxocobalamina foi baseada na suspeita clínica (déficit neurológico) e circunstancial (presença de fuligem em boca/nariz em incêndios). Como destaque, nos casos de inalação por fumaça, o tempo médio entre o atendimento pré-hospitalar e o início da administração da hidroxocobalamina foi de 10,4-14,1 minutos [2,25] e o tempo médio entre o acionamento e a chegada da equipe médica ao local do acidente foi de 8,6 min [25]. Ou seja, a hidroxocobalamina foi administrada em um tempo de aproximadamente 20 min após o contato com o serviço de emergência. Todavia, não foi relatado o tempo entre a exposição e o contato com o serviço de emergência, sendo difícil estimar o tempo médio entre o início da exposição ao cianeto e a administração da hidroxocobalamina nos casos de inalação de fumaça. Assim, não é possível estimar quantos pacientes receberam de fato a hidroxocobalamina no tempo preconizado (dentro da primeira após a exposição) [13]. Já nos demais casos de inalação ou ingestão, o tempo mediano entre a exposição e a administração de hidroxocobalamina foi de aproximadamente 2 horas [15], sugerindo uma limitação quanto ao tratamento precoce nesses casos.

Como resultados, a mortalidade variou de 28-42% considerando todos os indivíduos que receberam a hidroxocobalamina [1,2,15,25]. Entre os indivíduos com intoxicação confirmada laboratorialmente, 33-36% vieram a falecer, sendo poupados até mesmo indivíduos com níveis plasmáticos potencialmente letais, sendo que neste grupo a morte ocorreu em 36-39% [1,2]. A parada cardíaca se apresentou como uma complicação comum (38% dos casos) e um importante fator de risco de morte (87-95% dos casos) [2,15,25], relacionando-se ao quadro mais grave de intoxicação por cianeto, demonstrado por seus níveis plasmáticos (123,0 versus 45,0  $\mu\text{mol/L}$ ) [2]. Ainda nesse aspecto, o estudo de Fortin, 2010 apresenta evidências de um possível gradiente de dose-resposta nos indivíduos que sofreram parada cardíaca, em que as doses médias de hidroxocobalamina foram de  $4,37 \pm 1,10$ ;  $6,04 \pm 2,07$  e  $7,50 \pm 2,50$  g nos pacientes que morreram no local ( $n = 24$ ), no hospital ( $n = 24$ ) e que sobreviveram ( $n = 5$ ), respectivamente. Entretanto, tal dado deve ser interpretado com cautela devido ao seu potencial viés de confusão dadas as limitações de seu estudo descritivo e retrospectivo. Quanto à incidência de sequelas neurológicas, 10-14% dos pacientes apresentaram alguma sequela no momento da alta hospitalar, sendo confusão, perda de memória e síndrome cerebelar as mais comuns [1,2].



Como já ressaltado, os resultados descritos acima devem ser interpretados com cautela devido às limitações de suas fontes. Tendo apenas Borron, 2007 [2], realizado um estudo prospectivo, os demais estudos sofrem de potencial viés de informação e, de fato, aproximadamente 30% dos dados sobre o desfecho morte/sobrevida não estavam disponíveis no estudo de Fortin, 2006 [25], por exemplo. O delineamento descritivo não permite o testes das variadas hipóteses, sem, portanto, ser quantificada a influência do acaso sobre os resultados obtidos. Da mesma forma, a ausência de controles e ajustes estatísticos não afasta a influência de fatores de confusão, sendo esses, importantes fontes de viés nos estudos observacionais. Nenhum dos estudos realizou um seguimento posterior à alta hospitalar com o objetivo de coletar dados dos desfechos a longo prazo (ex: sequelas). Por fim, apesar de conduzidos em Instituições públicas, houve relevante colaboração por parte dos fabricantes da hidroxocobalamina nas análises e redações dos artigos, o que ressalta a necessidade de ponderações sobre a isenção de conflitos de interesses de suas conclusões.

Contudo, ressalta-se que as evidências sobre eficácia dos demais antídotos indicados em intoxicação por cianeto (tiosulfato de sódio, nitrito de amila, nitrito de sódio, dimetilaminofenol e edetato de dicobalto) recuperadas por meio das revisões da literatura [10,22,23], concentram-se em relatos de caso e estudos com animais, não sendo, portanto, incluídas neste relatório por possuírem baixa validade para uma recomendação.



QUADRO 3. PRINCIPAIS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Borron et al. 2007 [2]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, prospectivo, descritivo</p> <p><b>Seguimento:</b> Até alta hospitalar</p> <p><b>Financiamento:</b> Público e Privado (EMD Pharmaceuticals - afiliada da Merck KGaA)</p>	<p><b>País:</b> França (Paris)</p> <p><b>Situação clínica:</b> Vítimas de incêndios domésticos com suspeita de intoxicação por cianeto devido à inalação de fumaça (fuligem na boca, nariz, ou expectorações e estado neurológico alterado), atendidos pelo Paris Fire Brigade, durante os anos de 1987 a 1994</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 69 (Masculino: 33)</p> <p><b>Idade:</b> 15 anos ou mais, mediana de 44 anos (amplitude de 20 a 94)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Hidroxocobalamina (mediana de 5g) em infusão intravenosa (mediana de 30 min) pré-hospitalar (dose repetida até um máximo de 15g, posteriormente, a critério médico), com uma média de 10,4 minutos até o início do atendimento no local</p> <p>- Tratamento de suporte a critério médico (ex: oxigenoterapia)</p> <p><b>Comparador:</b> Sem comparador</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade - Na UTI - Em nível letal (<math>\geq 100 \mu\text{mol/L}</math>) - Em nível tóxico (<math>\geq 39 \mu\text{mol/L}</math>)</p> <p>- Distúrbio cardíaco</p> <p>- Sequelas neurológicas</p> <p>- Níveis plasmáticos de cianeto</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade: - 28% (19/69) dos pacientes admitidos na UTI. - 39% (5/13) dos pacientes com intoxicação potencialmente letal. - 33% (14/42) dos pacientes com intoxicação. - 50% (3/6) dos pacientes com o dobro do limite letal (<math>\geq 200 \mu\text{mol/L}</math>). - 87% (13/15) dos pacientes com parada cardíaca.</p> <p>- Distúrbio cardíaco - 22% (15/69) apresentaram parada cardíaca.</p> <p>- Sequelas neurológicas - 14% (9/66) dos pacientes admitidos na UTI. - Sequelas: Confusão, perda de memória, síndrome cerebelar, retardo psicomotor, deterioração intelectual, demência e afasia.</p> <p>- Níveis plasmáticos de cianeto: - Mediana de <math>52,0 \mu\text{mol/L}</math> (amp: 0 a 250) - 67% (42/69) dos pacientes com intoxicação confirmada.</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos: - Sem efeitos adversos graves - Efeitos mais comuns foram: cromaturia (n = 6), coloração vermelho-rosa da pele (n = 4), PA elevada (n = 5) e eritema (n = 2)</p> <p><b>Limitações</b> - Ausência de grupo controle, sem testes de hipótese e sem ajustes de fatores de confusão. As mortes pré-hospitalares não foram incluídas no estudo. Não houve seguimento de longo prazo após alta hospitalar. Parte dos autores foram consultores da EMD Pharmaceuticals (afiliada da Merck).</p>



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<b>Artigo principal:</b> Fortin et al. 2010 [15]  <b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, descritivo, multicêntrico  <b>Seguimento:</b> Até alta hospitalar  <b>Financiamento:</b> Público e Privado (Merck KGaA)	<b>País:</b> França (Paris, Besançon, Dôle, Montbéliard)  <b>Situação clínica:</b> Pacientes com intoxicação por cianeto, suspeitada ou confirmada, devido a inalação de fumaça ou ingestão de sais de cianeto, atendidos pelo Service d'Aide Médical d'Urgence – SAMU, durante os anos de 1995 a 2008  <b>Tamanho da amostra:</b> 161 (Masculino: <i>não descrito</i> )  <b>Idade:</b> Sem restrições, média de 45,8 ± 20,1 anos (mediana: 47; amplitude: 01 a 90)	<b>Intervenção:</b> - Hidroxocobalamina (mediana de 5g) em infusão intravenosa pré- hospitalar (dose repetida até um máximo de 15g, posteriormente, a critério médico)  - Tratamento de suporte a critério médico (ex: oxigenoterapia)  <b>Comparador:</b> <i>Sem comparador</i>	<b>Eficácia:</b> - Mortalidade - Pré-hospitalar - Na UTI  - Distúrbios cardíacos  <b>Segurança:</b> - <i>Não descrito</i>	<b>Eficácia:</b> - Mortalidade: - 42% (67/161) dos pacientes no âmbito pré-hospitalar ou na UTI. - 92% (56/61) dos pacientes com parada cardíaca - 49% (30/61) em âmbito pré-hospitalar. - 43% (26/61) na UTI.  - Distúrbios cardíacos - 84% (135/161) dos pacientes apresentaram distúrbio cardíaco. - 38% (61/161) dos pacientes apresentaram parada cardíaca.  <b>Segurança:</b> - <i>Não descrito</i>  <b>Limitações</b> - Ausência de grupo controle, retrospectivo, sem ajustes de fatores de confusão. Desfecho de morte/sobrevida não confirmado em muitos pacientes, assim como os níveis plasmáticos de cianeto. Não houve seguimento de longo prazo após alta hospitalar. Um dos autores com vínculo com Merck KGaA

continua...



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Fortin et al. 2006 [10]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, descritivo</p> <p><b>Seguimento:</b> Até alta hospitalar</p> <p><b>Financiamento:</b> Público e Privado (EMD Pharmaceuticals - afiliada da Merck KGaA)</p>	<p><b>País:</b> França (Paris)</p> <p><b>Situação clínica:</b> Vítimas de incêndios domésticos com suspeita de intoxicação por cianeto devido à inalação de fumaça, atendidos pelo Paris Fire Brigade, durante os anos de 1995 a 2003</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 101 (Masculino: 53)</p> <p><b>Idade:</b> Sem restrições, média de 47,1 ± 20,7 anos (mediana: 48,5; amplitude: 02 a 88)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Hidroxocobalamina (mediana de 5g) em infusão intravenosa pré-hospitalar (dose repetida até um máximo de 15g, posteriormente, a critério médico), com uma média de 14,1 minutos após início do atendimento (média de 8,6 min até chegada ao local)</p> <p>- Tratamento de suporte a critério médico (ex: oxigenoterapia)</p> <p><b>Comparador:</b> <i>Sem comparador</i></p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade - Pré-hospitalar - Na UTI</p> <p>- Distúrbios cardíacos</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade: - 42% (42/101) dos pacientes no âmbito pré-hospitalar ou na UTI. - 59% (25/42) na UTI - 40% (17/42) em âmbito pré-hospitalar. - 95% (36/38) dos pacientes com parada cardíaca - 45% (17/38) em âmbito pré-hospitalar. - 50% (19/38) na UTI.</p> <p>- Distúrbios cardíacos - 38% (38/101) dos pacientes apresentaram parada cardíaca.</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos: - Sem efeitos adversos graves - Efeitos mais comuns foram: coloração vermelho-rosa da pele ou urina (n = 5) e rash cutâneo (n =1).</p> <p><b>Limitações</b> - Ausência de grupo controle, retrospectivo, sem ajustes de fatores de confusão. Desfecho de morte/sobrevida não confirmado em muitos pacientes (29/101), assim como os níveis plasmáticos de cianeto. Não houve seguimento de longo prazo após alta hospitalar. Os autores tiveram colaboração de pesquisadores da EMD Pharmaceuticals (afiliada da Merck KGaA).</p>

continua...



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Borron et al. 2007 [1]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, descritivo</p> <p><b>Seguimento:</b> Até alta hospitalar</p> <p><b>Financiamento:</b> Público e Privado (EMD Pharmaceuticals - afiliada da Merck KGaA)</p>	<p><b>País:</b> França (Paris)</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com intoxicação por inalação ou ingestão de cianeto (inalação de fumaça de incêndio excluído), atendidos pelos hospitais Fernand Widal e Lariboisier, durante os anos de 1988 a 2003</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 14 (Masculino: 12)</p> <p><b>Idade:</b> Sem restrições, média de 36,3 ± 12,7 anos (mediana: 35,2; amplitude: 14,8 a 64)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Hidroxocobalamina (mediana de 5g) em infusão intravenosa pré-hospitalar (dose repetida até um máximo de 20g, posteriormente, a critério médico), com uma mediana de 2,1 horas após a exposição</p> <p>- Tratamento de suporte a critério médico (ex: oxigenoterapia)</p> <p>- Tiosulfato de sódio (n = 5)</p> <p><b>Comparador:</b> <i>Sem comparador</i></p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade - Em nível letal (<math>\geq 100</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>)</p> <p>- Distúrbios cardíacos</p> <p>- Sequelas neurológicas</p> <p>- Níveis plasmáticos de cianeto</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos</p>	<p><b>Eficácia:</b> - Mortalidade: - 29% (4/14) dos pacientes no âmbito pré-hospitalar ou na UTI. - 36% (4/11) dos pacientes com intoxicação potencialmente letal.</p> <p>- Distúrbios cardíacos - 29% (4/14) dos pacientes apresentaram parada cardíaca.</p> <p>- Sequelas neurológicas - 10% (1/10) apresentou perda de memória.</p> <p>- Níveis plasmáticos de cianeto - Mediana de 156 <math>\mu\text{mol/L}</math> (amp: 13 a 260) - 79% (11/14) dos pacientes com intoxicação confirmada.</p> <p><b>Segurança:</b> - Efeitos adversos: - Sem efeitos adversos graves - Efeitos mais comuns foram: cromatúria (n = 5), coloração vermelho-rosa da pele (n = 3), taquicardia (n = 1) e PA elevada (n = 1).</p> <p><b>Limitações</b> - Ausência de grupo controle, retrospectivo, sem ajustes de fatores de confusão, tamanho pequeno. Não houve seguimento de longo prazo após alta hospitalar. Os autores tiveram colaboração de pesquisadores da EMD Pharmaceuticals (afiliada da Merck KGaA).</p>



## Segurança

Exceto pelo estudo de Fortin, 2010 [15], que não apresentou dados sobre efeitos adversos, a hidroxocobalamina apresentou um perfil favorável, apenas com incidência de efeitos leves [1,2,25]. Dentre eles, o mais comum foi a apresentação de coloração vermelhosa na pele e urina e, mais raramente, aumento da pressão arterial. Tais efeitos foram relatados em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com 136 voluntários sadios, onde não foram observados efeitos adversos graves [26]. Praticamente todos os indivíduos que receberam a dose de 5 g nesse estudo apresentaram a pigmentação da pele e urina. Mesmo não associado a riscos, tal efeito, relacionado à própria cor da hidroxocobalamina, pode perdurar por dias. Ao se avaliar os relatos de casos das revisões incluídas, não foram relatados outros efeitos adversos que possam limitar o uso da hidroxocobalamina, exceto por sua incompatibilidade de solução conjunta com outros antídotos [22].

Quanto aos demais antídotos, existem efeitos que podem limitar consideravelmente seu uso. Como é o caso da vasodilatação e metemoglobinemia observada com os antídotos contendo nitrito (CAK), a qual torna perigoso seu uso em situações de exposição conjunta a cianeto e monóxido de carbono. Por esse motivo (metemoglobinemia), seu uso, assim como o 4-dimetilaminofenol (4-DMAP), é restringido em casos de inalação de fumaça em incêndios [10,22]. Já, quando utilizado isoladamente, mesmo com uma possível perda considerável de eficácia, o tiosulfato de sódio não implica tais riscos. Mas, além da necessidade do efeito sinérgico com o nitrito, seu início tardio de ação também restringe sua indicação apenas como uma terapia adjuvante [10,23]. Por fim, o edetato de dicobalto apresenta efeitos adversos graves, incluindo choque anafilático, hipotensão e arritmias ventriculares, os quais podem ser mais comuns e graves na ausência de cianeto (tornado arriscado seu uso sem confirmação da intoxicação) [22]. A revisão de Hall, 2009 [10] resume de forma prática o perfil destes agentes em um quadro, aqui transcrito (Figura 3):

Quality	CAK	Sodium thiosulfate alone	4-DMAP	Dicobalt edetate	Hydroxocobalamin
Rapid onset of action	√		√	√	√
Neutralizes cyanide without compromising oxygen-carrying capacity of blood	-	√	-	√	√
Tolerability and safety profiles conducive to prehospital use	-	√	-	-	√
Safe for use in smoke-inhalation victims	-	√	-	-	√
Not harmful when administered to non-poisoned patients	-	√	-	-	√
Easy to administer	-	√	√	√	√

**FIGURA 3. PERFIL DOS ANTÍDOTOS INDICADOS EM INTOXICAÇÕES POR CIANETO.**  
FONTE: HALL, 2009 [10]





Assim, após a avaliação das evidências com a proposta do sistema GRADE (Quadro 4), pode-se chegar a conclusão de que as evidências atualmente disponíveis são de qualidade muito baixa para os desfechos de eficácia (morte e sequela neurológica), porém moderada para o desfecho de segurança (efeitos adversos).

**QUADRO 4. QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS SEGUNDO O SISTEMA GRADE**

<b>Hidroxocobalamina em intoxicações por cianeto</b>		
<b>População:</b> indivíduos com suspeita de intoxicação por cianeto		
<b>Intervenção:</b> hidroxocobalamina		
<b>Desfechos</b>	<b>Nº de participantes (estudos)</b>	<b>Qualidade da evidência (GRADE)</b>
<b>Morte</b> Registros	345 (4 estudos <sup>1</sup> )	⊕⊕⊕⊖ <b>muito baixa</b> <sup>2,3,4</sup>
<b>Sequela neurológica</b> Avaliação clínica	76 (2 estudos <sup>1</sup> )	⊕⊕⊕⊖ <b>muito baixa</b> <sup>2,3,5</sup>
<b>Efeitos adversos</b> Avaliação clínica	136 (1 estudo <sup>6</sup> )	⊕⊕⊕⊖ <b>moderada</b> <sup>7</sup>
<sup>1</sup> Estudos observacionais: Séries de casos		
<sup>2</sup> Risco de viés: Estudos sem grupo controle, na maioria retrospectivos (viés de informação), sem ajustes de fatores de confusão (viés de confusão)		
<sup>3</sup> Imprecisão: Estudos sem análise estatística que quantifique a influência do acaso nas estimativas.		
<sup>4</sup> Gradiente dose-resposta: Em indivíduos que sofreram parada cardíaca, doses maiores refletiram melhores desfechos. Todavia, não se pode afastar o viés de confusão.		
<sup>5</sup> Risco de viés: Não houve seguimento após alta hospitalar.		
<sup>6</sup> Ensaio clínico randomizado.		
<sup>7</sup> Evidência indireta: o estudo foi realizado com voluntários saudáveis.		

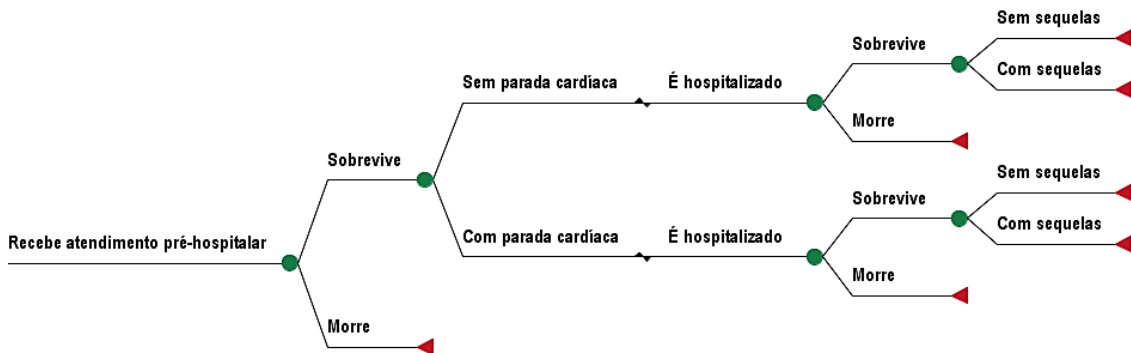
### **4.3. Avaliação econômica**

Em consulta à base de dados do Centre for Reviews and Dissemination – CRD da Universidade de York, foi localizada a avaliação econômica de Drieskens, 2013 [27], que buscou a custo-efetividade da hidroxocobalamina em intoxicações por cianeto na Bélgica. Tal estudo obteve uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI, em inglês ICER) de 9.921 euros por cada ano de vida adicional ajustado pela qualidade (AVAQ, em inglês QALY). Não havendo avaliação semelhante no cenário brasileiro, foi elaborado pelo DGITS uma avaliação econômica com base na adaptação do modelo de Drieskens, 2013 [27] aos dados recuperados pela busca de evidências e perspectiva do SUS.



### Estrutura do modelo

Sendo um contexto clínico de eventos agudos, foi construída uma árvore de decisão [28] para comparar os custos e consequências por meio da RCEI em um horizonte temporal curto (até a alta-hospitalar). O modelo envolve o atendimento pré-hospitalar e hospitalar de pacientes com suspeita de intoxicação por cianeto em casos de inalação de fumaça (principal causa de intoxicação por cianeto). A árvore de decisão construída contém dois braços de evolução semelhantes (Figura 4), sendo em um deles adotada a decisão de oferecer apenas a terapia de suporte (tratamento disponível no SUS) e no outro a hidroxocobalamina adicionada à terapia de suporte.



**FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE NA INTOXICAÇÃO POR CIANETO**

Após receber o diagnóstico e tratamento inicial, os indivíduos poderiam ter a morte ainda em âmbito pré-hospitalar (no local do acidente ou durante o transporte) ou serem encaminhados ao hospital. Dos sobreviventes, foi ainda considerada a fração de indivíduos que haveria sofrido uma parada cardíaca, o que implicaria valores diferenciados de custos e riscos. Após a hospitalização, os indivíduos poderiam morrer ou receber alta com ou sem sequelas neurológicas. Tal modelo reflete a evolução clínica dos indivíduos com intoxicação por cianeto de forma bastante simplificada, porém, semelhante ao proposto por Driekens, 2013 [27], e validado pela presença dos eventos de maior impacto clínico e econômico deste acidente.

### Custos

Os custos relevantes foram levantados adotando-se a perspectiva do SUS (Quadro 5). Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de repasse e ressarcimento de procedimentos no SUS [29–31]. Especificamente, o valor do atendimento pré-hospitalar considerou o custo de oportunidade médio do atendimento por uma unidade



de suporte avançado do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU-USA). De acordo com a discussão com especialistas sobre a proposta de implementação, esta seria a unidade adequada ao atendimento pré-hospitalar da vítima de inalação de fumaça e consequente

#### QUADRO 5. RESUMO DOS CUSTOS CONSIDERADOS NO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE

<b>Custos do atendimento ao paciente com inalação de fumaça</b>				
<b>Atendimento pré-hospitalar</b>	<b>Fonte</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Unidades</b>	<b>Custo total</b>
Atendimento por SAMU-USA	Ministério da Saúde [30,31]; TABNET [32].	R\$ 1.260,50	1	R\$ 1.260,50
Hidroxocobalamina 5 g	Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2]; Merck Santé S.A.	R\$ 2.064,48	1	R\$ 2.064,48
<b>Total do atendimento pré-hospitalar</b>				<b>R\$ 3.324,98</b>
<b>Atendimento hospitalar</b>	<b>Fonte</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Unidades</b>	<b>Custo total</b>
Diária de internação em UTI	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]	R\$ 405,99	7	R\$ 2.841,91
Hidroxocobalamina 5 g	Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2]; Merck Santé S.A.	R\$ 2.064,48	1	R\$ 2.064,48
<b>Exames laboratoriais</b>				
Cianeto plasmático (CN)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 3,68	3	R\$ 11,04
Lactato plasmático (Lac)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 3,68	10	R\$ 36,80
Glicemia (Gli)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 1,85	10	R\$ 18,50
Creatinina sérica (Cr)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 1,85	10	R\$ 18,50
Birrubinas totais (BT)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 2,01	10	R\$ 20,10
Fosfatase alcalina (FA)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 2,01	10	R\$ 20,10
Transaminases (AST/ALT)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 4,02	10	R\$ 40,20
Prótrombina (TAP)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 2,73	10	R\$ 27,30
Creatinofosfoquinase (CPK-MB)	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 4,12	10	R\$ 41,20
Hemograma completo	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33]; Borron, 2007 [2].	R\$ 4,11	10	R\$ 41,10
<b>Total laboratório</b>				<b>R\$ 274,84</b>
<b>Procedimentos</b>				
Broncoscopia	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33].	R\$ 36,02	4	R\$ 144,08
Radiografia de tórax	SIGTAP [29]; Bassi, 2014 [33].	R\$ 6,88	7	R\$ 48,16
<b>Total procedimentos</b>				<b>R\$ 192,24</b>
<b>Total do atendimento hospitalar</b>				<b>R\$ 5.373,47</b>



administração de hidroxocobalamina. Tal valor considerou o repasse do Ministério da Saúde de R\$ 38.500,00, que reflete 50% dos recursos necessários para o custeio mensal de uma USA (o valor inclui gastos com manutenção, insumos, profissionais e capacitação) [30,31]. Considerando a estimativa de 600 USA no país [34] e a média mensal de atendimentos registrados entre os anos de 2013 a 2014 [32], R\$ 77.000,00 seriam utilizados no custeio de uma USA com média de 61 atendimentos mensais, ou seja, um custo de oportunidade de R\$ 1.260,50 por atendimento. Além do custo do atendimento pré-hospitalar, com base no preço proposto pelo fabricante (Merck Santé S.A.), o braço da hidroxocobalamina considerou o custo de uma dose inicial do antídoto em todos os indivíduos no atendimento pré-hospitalar e uma dose adicional em âmbito hospitalar nos indivíduos que sofreram com parada cardíaca. Tal posologia reflete a evolução nos estudos clínicos [1,15] e as recomendações de diretrizes clínicas [11], sendo a parada cardíaca um importante sinal da gravidade da intoxicação.

Durante a hospitalização, foram levantados os custos e recursos necessários com base nos relatos dos estudos observacionais [2,15,25], além de relatos sob a perspectiva brasileira [33]. Coerente com tais informações, foram levantados os custos de uma diária de internação em unidade de terapia intensiva, a qual deve cobrir os gastos com os insumos e ações de suporte à vida. Além disso foram levantados os exames laboratoriais e procedimentos específicos dos casos de inalação de fumaça. Sendo a variação do tempo médio de internação desses pacientes relatada entre 4 a 10 dias [33], o consumo de recursos considerou o tempo médio de internação de 7 dias (Quadro 5).

### **Efetividade**

Para a efetividade do uso da hidroxocobalamina, foram construídas as probabilidades dos eventos com base na média dos dados disponíveis nos estudos recuperados na busca de evidências (Tabela 1). Já para a efetividade do tratamento sem antídoto, a partir de uma busca complementar, foram considerados dados de relatos de acidentes onde não havia disponibilidade de antídoto, como o caso do acidente em Santa Maria, RS em 2013 [33]. Todavia, não sendo possível obter informações consistentes sobre a evolução desses acidentes, exceto pelo risco de morte em ambiente pré-hospitalar, adotou-se um cenário conservador, considerando os mesmos dados de efetividade tanto no braço com ou sem a hidroxocobalamina. Como desfecho primário, foram considerados as vidas potenciais salvas com ambas estratégias. Como desfecho secundário, foi realizada uma análise com o ajuste pela qualidade de vida (custo-utilidade), adotando-se, em um cenário conservador, uma



sobrevida média de 35 anos em todos os braços, simulando a expectativa próxima de um indivíduo com idade média de 45 anos relatada nos estudos da hidroxocobalamina [2,15,25], de acordo com as estimativas de IBGE em 2013<sup>iii</sup>. Quanto à utilidade, para os indivíduos mortos foi considerada a utilidade de 0 (zero) [28] e para os sobreviventes foi considerada a utilidade média de uma população geral brasileira (dados disponíveis do Distrito Federal) [35] ajustada pela faixa etária coerente com os estudos da hidroxocobalamina [2,15,25]. Para os indivíduos que apresentaram sequelas neurológicas na alta-hospitalar, não havendo dados específicos, foi assumida a utilidade média de indivíduos que sofreram um acidente vascular cerebral leve [36]. Tal pressuposto foi baseado na opinião de especialistas [27] e nas características das sequelas relatadas pelo estudo prospectivo de Borron, 2007 [2].

**TABELA 1. VALORES UTILIZADOS NA ESTIMATIVAS DE EFETIVIDADE**

Variáveis	Valor	Fonte
<b>Morte pré-hospitalar (com antídoto)</b>	0,2114	Borron, 2007[2]; Fortin, 2006[25]; Fortin 2010[15]
<b>Morte pré-hospitalar (sem antídoto)</b>	0,2706	Bassi, 2014 [33]; Cassuto, 2003 [37].
<b>Parada cardíaca</b>	0,2347	Borron, 2007[2]; Fortin, 2006[25]; Fortin 2010[15]
<b>Morte sem parada cardíaca</b>	0,1160	Borron, 2007[2]; Fortin, 2006[25]; Fortin 2010[15]
<b>Morte após parada cardíaca</b>	0,8383	Borron, 2007[2]; Fortin, 2006[25]; Fortin 2010[15]
<b>Sequela neurológica</b>	0,1550	Borron, 2007[2]; Fortin, 2006[25].
<b>Utilidade (morte)</b>	0,0000	Brasil, 2014[28].
<b>Utilidade (sequela neurológica)</b>	0,6400	Post, 2001[36], Drieskens, 2013[27].
<b>Utilidade (população geral)</b>	0,8760	Zimmermann, 2014[35]

#### **Análise de sensibilidade**

Foi realizada a análise de sensibilidade em via única do tipo tornado com todas as variáveis de impacto potencial sobre o modelo (Tabela 2). As variações foram construídas com base em valores plausíveis a partir de suas fontes ou em uma margem variável de 20% quando não disponível algum fundamento técnico.

<sup>iii</sup> IBGE - Diretoria de Pesquisas (DPE), Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPI). Disponível em: <http://www3.dataprev.gov.br/cws/contexto/conrmi/tabES.htm>



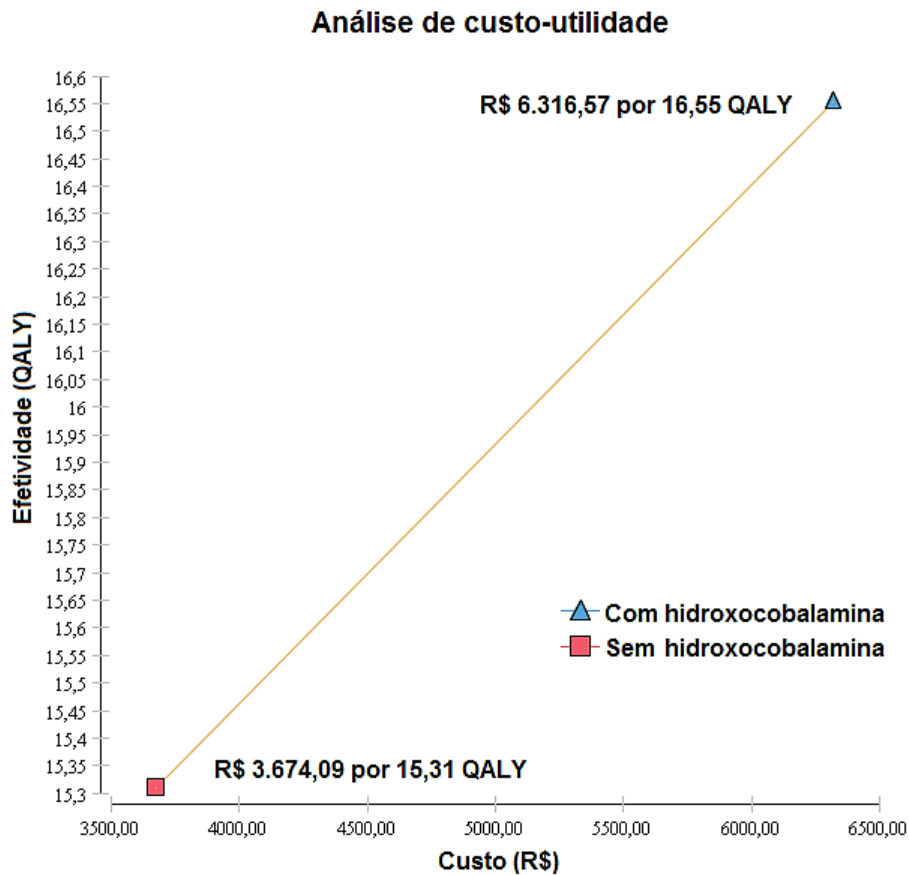
**TABELA 2. VALORES UTILIZADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

<b>Variáveis</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Morte pré-hospitalar (com antídoto)	0,1777	0,2454
Morte pré-hospitalar (sem antídoto)	0,2300	0,3112
Parada cardíaca	0,1877	0,2816
Morte sem parada cardíaca	0,0928	0,1392
Morte após parada cardíaca	0,6706	1,0000
Sequela neurológica	0,1240	0,1860
Utilidade (sequela neurológica)	0,5000	0,7000
Utilidade (população geral)	0,8600	0,8910
Dose de hidroxocobalamina (R\$)	1.919,97	2.208,99
Atendimento SAMU-USA (R\$)	1.008,40	2.622,95
Diária de internação(R\$)	139,00	508,63
Exames laboratorias (R\$)	169,32	353,98
Procedimentos hospitalares (R\$)	171,60	212,88
Tempo de internação (dias)	4	10



## Resultados

Com o caso base, o uso da hidroxocobalamina refletiu em **R\$ 62.474,34** por cada vida adicional salva em relação ao uso isolado da terapia de suporte. A análise secundária revelou uma RCEI de **R\$ 2.126,45/QALY** com o uso da hidroxocobalamina (Figura 5).

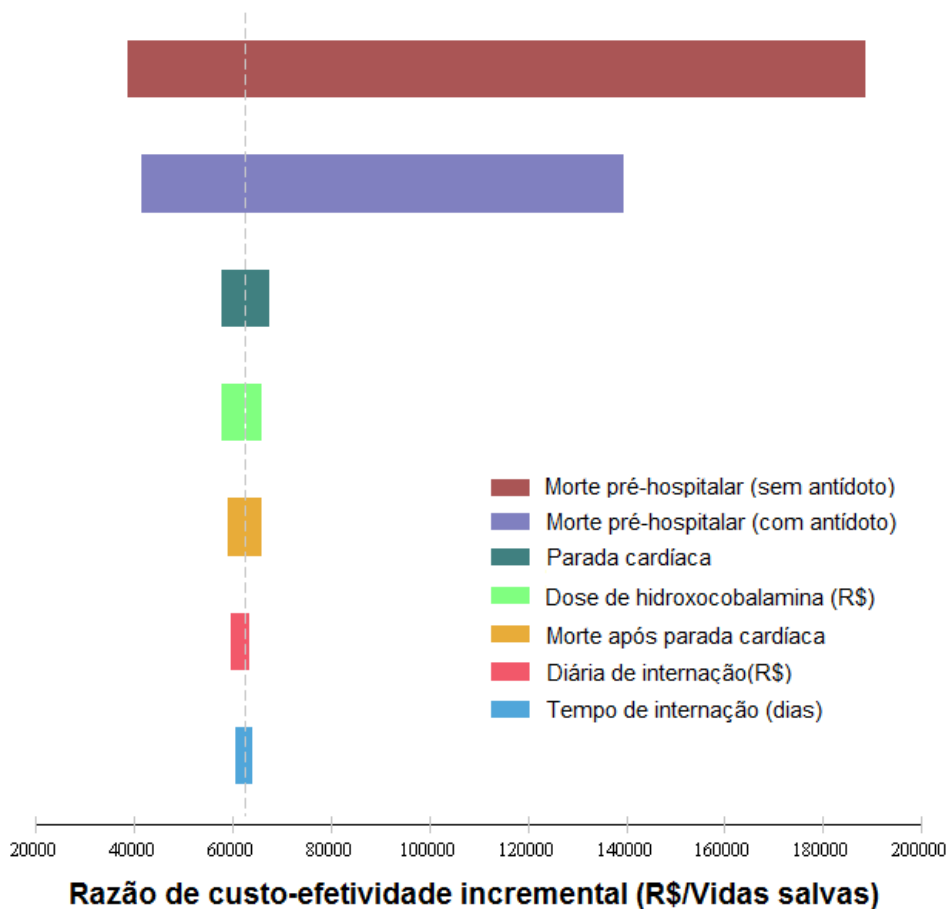


**FIGURA 5. CUSTO-UTILIDADE DO TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO POR CIANETO.**

Tais valores foram minimamente modificados pela análise de sensibilidade (Figura 6), exceto pela probabilidade de morte pré-hospitalar, a qual representou impacto significativo sobre a RCEI, podendo variá-la de **R\$ 38.943,03** a **R\$ 188.733,70** por cada vida adicional salva. Na análise secundária, as estimativas variaram de **R\$ 1.325,51** a **R\$ 6.423,95/QALY**.



## ANÁLISE EM TORNADO



**FIGURA 6. IMPACTO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

A RCEI obtida no caso base reflete aproximadamente 2,3 vezes o valor do atual PIB per capita brasileiro de R\$ 27,229,00<sup>iv</sup>. Tais valores, assim como os valores obtidos pelos anos ajustados pela qualidade (QALY), teriam grande probabilidade de serem custo-efetivos em sistemas de saúde onde há a definição de um limiar de custo-efetividade, como no Reino Unido. Todavia, destaca-se que a avaliação econômica elaborada não considera as barreiras de implementação, assumindo que o antídoto esteja disponível no local de atendimento. Tal pressuposto adicional deve ser considerado na interpretação desses resultados.

<sup>iv</sup> IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Contas Nacionais. PIB - Per capita - Brasil - 2008 a 2014. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br>





#### 4.4. Análise de Impacto Orçamentário

Ao longo de discussões sobre a necessidade de incorporação da hidroxocobalamina no SUS, a Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF/SCTIE/MS), em conjunto com o Departamento de Atenção Hospitalar e Urgência (DAHU/SAS/MS) e a Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Abracit), elaboraram uma estimativa de necessidade de aquisição de aquisição de 1.615 Kits de hidroxicolabamina 5g injetável (Tabela 1) para atender de forma adequada e suficiente a demanda no SUS durante o próximo ano<sup>v</sup>.

**TABELA 3. VARIÁVEIS DA ESTIMATIVA DE AQUISIÇÃO DO MEDICAMENTO HIDROXOCOBALAMINA**

Local	Unidades	Kits/Unidade	Total
Unidades de SAMU - USA	600	2	1.200
Hospitais de referência	135	2	270
Estoque estratégico - SES	27	5	135
Estoque estratégico - MS	1	10	10
<b>Total</b>	-	-	<b>1.615</b>

O referido medicamento deverá ser administrado em ambiente hospitalar ou em equipamento da Rede de Urgência e Emergência (RUE), que permita a identificação da intoxicação e a necessidade de administração da hidroxocobalamina. Este ambiente deve ser escolhido de acordo com as características locais da RUE, de forma a possibilitar um fluxo de acionamento e utilização do antídoto em até duas horas quando necessário. Ressalta-se que o local de armazenamento também deve garantir a conservação do medicamento em temperatura abaixo de 25°C, sendo desaconselhável seu armazenamento em veículos de urgência. Para tanto, estimou-se o quantitativo para ser disponibilizado nas unidades de suporte avançado (USA) do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), as quais possuem as características para o adequado atendimento e administração da hidroxocobalamina. Tendo em vista que são estimadas 600 USA<sup>vi</sup>, padronizando-se 2 kits por

<sup>v</sup> Nota Técnica Conjunta nº 02/2014/CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGFNS/DAHU/SAS/MS.

<sup>vi</sup> CnesWeb - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Disponível em:

<http://cnes.datasus.gov.br/>



cada USA, conforme preconizado por consensos e diretrizes internacionais [11,13,38], estimou-se a necessidade 1.200 kits.

De forma complementar, programaram-se 405 kits a serem distribuídos para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), sendo 15 kits para cada SES. O estoque estratégico no Ministério da Saúde foi estimado em 10 kits. Assim, considerando o preço proposto de 552 euros por kit (~R\$ 2.064,48), o impacto total estimado para a aquisição de 1.615 kits será de **R\$ 3.334.135,20**.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo-se em conta o contexto da gravidade das intoxicações por cianeto, a partir da busca e avaliação de estudos observacionais disponíveis, é possível considerar que existam evidências que fundamentem o uso da hidroxocobalamina de forma segura em intoxicações por cianeto. Os dados econômicos considerados, apresentam a hidroxocobalamina como uma opção potencialmente custo-efetiva e com relativo baixo impacto orçamentário. Todavia, sendo suas evidências de eficácia ainda de baixa qualidade, torna-se necessário considerar outros fatores na elaboração de uma recomendação sobre seu uso, como as possíveis barreiras e facilitadores pertinentes à sua implementação. Tal limitação pode nortear a busca por estratégias e orientações específicas que favoreçam o melhor uso dessa intervenção.

## 6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 38ª reunião ordinária, realizada nos dias 06 e 7/8/2015, deliberaram após discussão, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da hidroxocobalamina para o tratamento das intoxicações por cianeto. Para tanto, foram ressaltados os seguintes aspectos:

- **Relevância pública:** apesar da carência de estimativas populacionais, a intoxicação por cianeto pode ser considerada um agravo de impacto importante na saúde pública devido ao seu perfil de alta letalidade;
- **Eficácia:** existem evidências de benefício obtidas em estudos observacionais, onde as limitações metodológicas não permitem estimar com precisão sua magnitude de efeito;



- **Segurança:** existem evidências de qualidade moderada que revelam um baixo risco de eventos adversos relacionados ao uso da hidroxocobalamina;
- **Custo-efetividade:** os custos diretos da administração da hidroxocobalamina refletem uma probabilidade alta da intervenção ser custo-efetiva em um cenário conservador;
- **Impacto orçamentário:** a estimativa apresentada reflete impacto reduzido no orçamento da assistência farmacêutica para o próximo ano;
- **Implementação:** devem ser consideradas a construção de diretrizes de atendimento, o levantamento das barreiras e a elaboração de um plano de implementação desta intervenção na Rede de Urgência e Emergência, sobretudo, quanto ao uso pré-hospitalar

Por fim, em meio às incertezas apresentadas e não disponibilidade comercial do medicamento no Brasil, torna-se prudente sua inclusão em um processo de aquisição e distribuição centralizada, com monitoramento e reavaliação periódica sobre a efetividade do uso da hidroxocobalamina e as eventuais perdas do produto. Ainda se faz necessária a discussão sobre as demais linhas de cuidado nas intoxicações em geral, de modo a buscar a integralidade destas ações no SUS.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Borron SW, Baud FJ, Mégarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Feb 23];25(5):551–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543660>
2. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Feb 23];49(6):794–801, 801.e1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481777>
3. Hamel J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. *Crit Care Nurse* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Feb 25];31(1):72–81; quiz 82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285466>



4. Borron SW, Baud FJ. Antidotes for acute cyanide poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Feb 23];13(10):1940–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352728>
5. Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation--a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Feb 25];19:14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058018&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Antonio ACP, Castro PS, Freire LO. Smoke inhalation injury during enclosed-space fires: an update. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia* [Internet]. [cited 2015 Feb 23];39(3):373–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4075838&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Ceretta T. Perícia confirma que espuma da Kiss liberou cianeto durante incêndio. *RBS TV* [Internet]. 2013; Available from: <http://glo.bo/ZYxHA3>
8. Filho A de A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. 2nd ed. Floium; 2013. 675 p.
9. MICROMEDEX solutions. POISINDEX®. CYANIDE [Internet]. 2013. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
10. Hall AH, Saiers J, Baud F. Which cyanide antidote? *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Feb 23];39(7):541–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650716>
11. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Feb 23];20(1):2–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828651>
12. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticiello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Feb 23];29(11):1234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24196100>
13. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Feb 23];54(3):386–94.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406507>
14. Galvão TF, Bucarechi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades. *Cad Saude Publica* [Internet]. Escola Nacional de



- Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2013 [cited 2015 Feb 25];29:s167–77. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2013001300015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001300015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
15. Fortin J-L, Desmettre T, Manzon C, Judic-Peureux V, Peugeot-Mortier C, Giocanti J-P, et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Feb 23];38(4):467–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185266>
  16. Galvao TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):507–14.
  17. Abracit. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos [Internet]. Available from: <http://www.abracit.org.br/>
  18. Anvisa. Consulta de Produtos Medicamentos [Internet]. Available from: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp)
  19. Merck Santé S.A. Cyanokit® Package Insert: Prescribing Information. [Internet]. 2011. Available from: [http://www.cyanokit.com/files/Single\\_5-g\\_Vial\\_PI.pdf](http://www.cyanokit.com/files/Single_5-g_Vial_PI.pdf)
  20. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Jan;7:10.
  21. CADTH. Hydroxocobalamin for cyanide poisoning in the pre-hospital setting: a review of the comparative clinical effectiveness and safety [Internet]. 2012. Available from: [http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0365\\_Tx\\_4\\_Smoke\\_Inhalation\\_Final.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0365_Tx_4_Smoke_Inhalation_Final.pdf)
  22. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Feb 23];24(3):225–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672162>
  23. Shepherd G, Velez LI. Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008 May [cited 2015 Feb 23];42(5):661–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397973>
  24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p. Available from: [http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/WEB\\_Diretriz\\_GRADE.pdf](http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/WEB_Diretriz_GRADE.pdf)
  25. Fortin J-L, Giocanti J-P, Ruttimann M, Kowalski J-J. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015



- Feb 23];44 Suppl 1:37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990192>
26. Uhl W, Nolting A, Golor G, Rost KL, Kovar A. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Feb 25];44 Suppl 1:17–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990190>
  27. Drieskens S, Anseeuw K, Annemans L, Fetro C. Belgian cost-effectiveness analysis of hydroxocobalamin (Cyanokit) in known or suspected cyanide poisoning. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2013 Jan 29 [cited 2015 Mar 2];20(3):161–7. Available from: <http://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2012-000213>
  28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. 132 p. Available from: [http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao\\_Economica.pdf](http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao_Economica.pdf)
  29. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP [Internet]. 2015. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>
  30. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 1.010, DE 21 DE MAIO DE 2012. [Internet]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt1010\\_21\\_05\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt1010_21_05_2012.html)
  31. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 1.473, DE 18 DE JULHO DE 2013. [Internet]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1473\\_18\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1473_18_07_2013.html)
  32. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2015. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>
  33. Bassi E, Miranda LC, Tierno PFGMM, Ferreira CB, Cadamuro FM, Figueiredo VR, et al. Assistance of inhalation injury victims caused by fire in confined spaces: what we learned from the tragedy at Santa Maria. *Rev Bras Ter intensiva* [Internet]. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB; 2014 Dec [cited 2015 Mar 2];26(4):421–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2014000400421&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2014000400421&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
  34. DATASUS. CnesWeb - Cadastro de Estabelecimentos de Saúde [Internet]. Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/>
  35. Zimmermann IR, Silva MT, Galvão TF, Pereira MG. Health-related quality of life (HRQoL) of adults in Brazil: a population-based cross-sectional study. The 20th IEA World Congress of Epidemiology [Internet]. Anchorage; 2014. Available from: <https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper3349.html>



36. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Mar 2];32(6):1425–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387509>
37. Cassuto J, Tarnow P. The discotheque fire in Gothenburg 1998. A tragedy among teenagers. *Burns* [Internet]. 2003 Aug [cited 2015 Mar 2];29(5):405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880719>
38. Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2015 Feb 23];69(3):199–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261941>
39. O'Brien DJ, Walsh DW, Terriff CM, Hall AH. Empiric management of cyanide toxicity associated with smoke inhalation. *Prehosp Disaster Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Feb 23];26(5):374–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336184>
40. Dueñas-Laita A, Burillo Putze G, Alonso JR, Bajo A, Climent B, Corral E, et al. [Basis for the clinical management of fire smoke poisoning “Docohumo Madrid 2010”]. *Med Intensiva* [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Feb 23];34(9):609–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051109>
41. Mégarbane B. Hydroxocobalamin as first-line antidote to treat cyanide poisoning in fire smoke inhalation: an additional step for efficacy evidence. *Emergencias* [Internet]. 2010;22:3–5. Available from: [http://www.semes.org/revista/vol22\\_1/2\\_ing.pdf](http://www.semes.org/revista/vol22_1/2_ing.pdf)