

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Micheli Limana Stangherlin

**REPERCUSSÕES CLÍNICAS DE INDIVÍDUOS EXPOSTOS À
FUMAÇA TÓXICA E NÍVEIS DE CIANETO**

Santa Maria, RS
2019

Micheli Limana Stangherlin

**REPERCUSSÕES CLÍNICAS DE INDIVÍDUOS EXPOSTOS À FUMAÇA TÓXICA E
NÍVEIS DE CIANETO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, área de concentração: promoção e tecnologia à saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Profa. Dra. Roseane Marchiori

Santa Maria, RS
2019

Stangherlin, Micheli Limana
Repercussões clínicas de indivíduos expostos à fumaça
tóxica e níveis de cianeto / Micheli Limana Stangherlin.-
2019.
42 p.; 30 cm

Orientadora: Roseane Cardoso Marchiori
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2019

1. Injúria inalatória 2. Fumaça tóxica 3. Cianeto 4.
Lactato 5. Carboxihemoglobina I. Marchiori, Roseane
Cardoso II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2019


Todos os direitos autorais reservados a Micheli Limana Stangherlin. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.
E-mail: micstangherlin@gmail.com

Micheli Limana Stangherlin

**REPERCUSSÕES CLÍNICAS DE INDIVÍDUOS EXPOSTOS À FUMAÇA TÓXICA E
NÍVEIS DE CIANETO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, área de concentração: promoção e tecnologia à saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovado em 20 agosto de 2019:



Roseane Cardoso Marchiori, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Angela Regina Maciel Weinmann, Dra. (UFSM)



Léis Salete Bonfanti Haeffner, Dra. (UFN)

Maristela de Oliveira Beck, Dra. (UFSM)

Santa Maria, RS
2019

AGRADECIMENTOS

Essa dissertação de mestrado não teria sido concretizada sem o apoio de várias pessoas. Desafio pessoal incomparável.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a minha orientadora Professora Doutora Roseane Cardoso Marchiori por toda paciência, empenho, conhecimento sem igual e sobretudo pela motivação.

Agradecer aos colegas e professores do Mestrado Profissional em Ciências da Saúde que me oportunizaram o conhecimento adequado.

Por último, quero agradecer a minha família e amigos pelo apoio, especialmente a minha mãe que desde sempre me apoiou e não me deixou desistir quando eu achava que nada mais daria certo.

OBRIGADA!

RESUMO

REPERCUSSÕES CLÍNICAS DE INDIVÍDUOS EXPOSTOS À FUMAÇA TÓXICA E NÍVEIS DE CIANETO

AUTOR: Micheli Limana Stangherlin

ORIENTADOR: Profa. Dra. Roseane Marchiori

O objetivo desse estudo foi avaliar as repercussões clínicas da exposição ao cianeto nos sobreviventes do incêndio ocorrido em Santa Maria, em janeiro de 2013. Estudo retrospectivo, transversal e descritivo dos sobreviventes do incêndio em 27 de janeiro de 2013 e que realizaram a dosagem de cianeto. A amostra foi obtida do banco de dados do ambulatório de pneumologia CIAVA, HUSM. Foram incluídos no estudo aqueles que se expuseram a fumaça e realizaram a dosagem de cianeto. Foram excluídos indivíduos que não realizaram a dosagem de cianeto e os que não eram pacientes do ambulatório. Foram avaliados dados clínicos, demográficos e laboratoriais e esses foram correlacionados com o nível de cianeto no sangue. De um banco de 350 pacientes foram avaliados 45. A idade foi, em média, 22,6 anos (com variação de 18 a 38 anos), 25 indivíduos do sexo feminino, 20 do sexo masculino e apenas 4 eram fumantes habituais. Quatro tinham diagnóstico prévio de asma e 21 de rinite. O tempo de exposição à fumaça foi 5 minutos em média, com variação de 1 minuto a 90 minutos. Todos foram hospitalizados, com tempo médio de internação de 12 dias. Metade dos pacientes foi admitida em unidade terapia intensiva com necessidade de prótese ventilatória e permanência média de 6,8 dias. Tosse foi o sintoma inicial mais frequente (93%), seguido de dispneia (75%), disfonia (70,5%), dor de garganta (68%), escarro (65,9%), sensação de opressão torácica e perda de consciência em 25 casos cada um (56,8%) e sibilância (45,5%). Oito pacientes apresentaram níveis de cianeto maiores do que 0,1 mcg/ml. Houve associação significativa entre os níveis de cianeto e cefaleia ($p=0,0037$) e correlação limítrofe com a saturação de oxigênio ($p=0,05$). Manifestações da toxicidade por cianeto são muito variáveis, desde confusão mental até parada cardíaca. Nosso estudo está de acordo com os achados prévios na literatura de que cefaleia é um sintoma de intoxicação por cianeto.

Palavras-chave: Injúria inalatória. Fumaça tóxica. Cianeto. Lactato. Carboxihemoglobina.

ABSTRACT

CLINICAL REPERCUSSIONS OF INDIVIDUALS EXPOSED TO TOXIC SMOKE AND CYANIDE LEVELS

AUTHOR: Micheli Limana Stangherlin
ADVISOR: Profa. Dra. Roseane Marchiori

The aim of this study was to assess the clinical repercussions of exposition to cyanide in survivors of the fire incident which occurred in Santa Maria, in January 2013. A retrospective, cross-sectional and descriptive study of the survivors of the fire on January 27 2013 who had a cyanide dosage analysis. The sample was obtained from the data base of the CIAVA pneumology ambulatory, at HUSM. The individuals who exposed themselves to the smoke and had a cyanide dosage analysis were included in this study. Those who did not have cyanide dosage analysis or who were not patients of the ambulatory were excluded. An assessment was made of their clinical, demographical and laboratorial data which were later correlated to the level of blood cyanide. Forty five patients were assessed out of a bank of 350. The average age was of 22.6 years old (ranging from 18 to 38 years old), 25 female individuals, 20 male and only 4 had smoking habits. 4 had been previously diagnosed with ashtma and 21 with rhinitis. The smoke exposition time was in average 5 minutes, ranging from 1 to 90 minutes. All individuals were hospitalized for an average of 12 days. Half the patients was admitted into intensive care units with need for ventilatory prosthesis through an average period of 6.8 days. The most frequent initial symptom was coughing (93%), followed by dyspnea (75%), dysphonia (70.5%), sore throat (68%), sputum (65.9%), sensation of thoracic oppression and loss of consciousness in 25 cases each (56.8%) and wheezing (45.5%). 8 patients displayed cyanide levels above 0.1 mcg/ml. A significant association was present between the levels of cyanide and headache ($p=0.0037$) as well as borderline correlation with oxygen saturation ($p=0.05$). Manifestations of toxicity by cyanide are very variable, going from mental confusion to cardiac arrest. Our study agrees the previous findings in medical literature that headache is a symptom of cyanide poisoning.

Keywords: Inhalation injury. Toxic smoke. Cyanide. Lactate. Carboxyhemoglobin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias endógenas de neutralização do cianeto	16
Figura 2 – Mecanismo celular de toxicidade do cianeto	17
Figura 3 – Associação entre níveis de cianeto e saturação de oxigênio no sangue. P=0.050	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – O espectro do cianeto.....	14
Tabela 2 – Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes incluídos nesse estudo.....	27
Tabela 3 – Caracterização do manejo clínico aplicado	28
Tabela 4 – Caracterização dos sintomas iniciais.....	29
Tabela 5 – Associação entre variáveis clínicas e níveis de cianeto	31
Tabela 6 – Associação entre níveis de cianeto e cefaleia	32

LISTA DE ABREVIATURAS

CIAVA	Centro Integrado de Atenção a Vítimas de Acidente
CN	Cianeto
CO	Monóxido de Carbono
COHb	Carboxihemoglobina
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
SaO ₂	Saturação da hemoglobina com Oxigênio no sangue arterial
UFMS	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	CIANETO.....	13
2.2	MECANISMO DE TOXICIDADE DO CN	16
2.3	ANTÍDOTO	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL.....	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4	MÉTODO.....	24
4.1	DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS.....	24
4.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
5	RESULTADOS	27
5.1	DADOS AMOSTRAIS.....	27
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

A lesão por inalação de fumaça é, reconhecidamente, uma complicação grave entre as vítimas de incêndio (RYAN, 1998; MULLER, 2001). O processo fisiopatológico dessa lesão é complexo e ainda permanece pouco compreendido. A injúria do parênquima pulmonar e da via aérea superior durante incêndios domésticos ou comerciais provavelmente resulta da inalação de gases e de produtos tóxicos da combustão incompleta, com conseqüente comprometimento sistêmico e metabólico (BOOTS, 2009).

A mortalidade por inalação de fumaça entre as vítimas com queimaduras é de 30% e cai para 10 % entre as vítimas que não apresentam queimaduras na pele (CAPDEVILLA; IRRAZÁBAL, 2009; IRRAZABAL, 2008; EDELMAN, 2006). Frequentemente o óbito ocorre pelos efeitos tóxicos do monóxido de carbono (CO), do cianeto de hidrogênio (CN ou HCN) e de outros produtos da combustão (CAPDEVILLA; IRRAZÁBAL, 2009).

O CN é um dos venenos mais mortais e de mais rápida ação que se tem conhecimento (DIHN, 2014). Os sinais e sintomas da toxicidade por CN podem se apresentar em segundos a minutos, dependendo da rota e da duração da exposição (MOROCCO, 2005), e as manifestações também são muito variáveis, desde confusão mental até morte (ANSEEW, 2013).

O incêndio que ocorreu em 27 de janeiro de 2013, em uma casa noturna na cidade de Santa Maria, no sul do Brasil, causou a morte de 242 indivíduos e resultou em inúmeros feridos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A cidade de Santa Maria está localizada na região central do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, e tem população estimada de 230.000 pessoas. Destaca-se como um polo educacional, com várias universidades, além de importantes unidades militares do Exército e da Aeronáutica. A cidade contava, na época, com aproximadamente 700 leitos hospitalares, distribuídos em 5 hospitais, sendo o HUSM e o Hospital de Caridade de Santa Maria, os de maior porte. Desses, cerca de 74 eram leitos de UTI. A cidade também se caracteriza por ser o sítio de drenagem dos casos de doenças provenientes dos municípios da região, o que explica a constante superlotação do HUSM e a usual lotação completa dos demais.

Na madrugada do domingo, 27 de janeiro de 2013, houve um incêndio em uma casa noturna denominada Kiss, no centro da cidade. O fogo foi causado por uma demonstração de pirotecnia operada por um integrante da banda que se apresentava. A rápida disseminação do fogo, aliada ao pânico instalado entre o grande público presente e à dificuldade em sair do local contribuíram para o número de vítimas. O resgate e a remoção das vítimas foram realizados pelas equipes dos Bombeiros, dos serviços pré-hospitalares e pelas ambulâncias que foram acionadas, assim como taxistas e pessoas que passavam pela região em seus veículos particulares.

Não havia condições de montar uma estrutura para desastres, em decorrência do escasso número de profissionais de saúde e da indisponibilidade em quantidade adequada de equipamentos necessários (oxigênio, material de intubação, por exemplo). A orientação era de se remover o maior número possível de indivíduos para os hospitais mais próximos, considerando-se que os sobreviventes haviam sido expostos à inalação de fumaça tóxica.

Os hospitais não estavam preparados para a situação criada. À medida que os pacientes foram chegando nas emergências, de forma desorganizada, transportados por ambulâncias, veículos policiais e um número desconhecido de táxis e carros civis, cientes de que estava ocorrendo uma tragédia de proporções incalculáveis, médicos de várias especialidades foram convocados para o atendimento. Muitos profissionais, espontaneamente, se dirigiram aos hospitais para ajudar. Apenas um profissional tinha experiência de atendimento médico em guerras e catástrofes. Foram criados grupos de 2 a 4 médicos para cada vítima e se seguiu o protocolo da Advanced

Trauma Life Support (ATLS) para o manejo de vítimas com queimaduras e intoxicação por fumaça tóxica. Em 4 horas, centenas de procedimentos foram realizados.

Posteriormente, alguns sobreviventes foram transferidos para hospitais de Porto Alegre, capital do estado. Ocorreram 242 mortes no ambiente da casa noturna. Aproximadamente 680 indivíduos sobreviveram, dos quais 350 continuam sendo acompanhados no HUSM.

2.1 CIANETO

O CN é um dos venenos mais mortais e de mais rápida ação que se tem conhecimento (DIHN, 2014). É um composto químico que contém um grupo ciano, uma molécula de carbono que compartilha uma tripla ligação com a molécula de nitrogênio. O nome cianeto é derivado da cor azul característica, conhecida como azul da Prússia, observada na ocasião do isolamento do CN (também denominado ácido prússico), por Scheele, em 1782. Pode existir como sal, líquido ou gás; pode ser inodoro ou apresentar um cheiro de amêndoas amargas (BALLANTYNE, 1983). A intoxicação aguda por CN pode resultar da exposição a vários compostos incluindo cianeto de hidrogênio, sais de cianeto, cianeto halogenado, compostos cianogênicos, medicamentos cianogênicos e plantas cianogênicas (Tabela 1) (MEGARBANE et al., 2003).

Sua letalidade e a das plantas que o contém é reconhecida desde a antiguidade e tem sido empregada como método militar e não-militar para eliminação de inimigos, assassinatos, terrorismo e suicídios (BASKIN, 2008).

Compostos cianogênicos ocorrem também na natureza: em alimentos como feijão e mandioca; em frutas, como o damasco, a maçã, amêndoas amargas, a arônea (fruto de uma Rosacea muito comum no leste da América do Norte) e em folhas e sementes da espécie *Prunus*. (MOROCCO, 2005).

A bebida conhecida como *aqua laurocerasi* (cherry laurel water), obtida pela destilação de folhas frescas de *Prunus laurocerasus*, contém CN e era usada por Nero, imperador romano, para eliminar seus oponentes (MOROCCO, 2005). Popularmente, a infusão era usada como tratamento medicinal de tosse, resfriado, asma, indigestão e insônia (BASKIN, 2008).

O uso do CN nos campos de batalha iniciou com Napoleão III na Guerra Franco-prussiana e cerca de 4000 toneladas foram usadas pela França, na I Grande Guerra, sem notável sucesso. Como persistia pouco tempo em ambientes abertos,

pela dificuldade em liberá-lo em grandes quantidades no armamento então utilizado e pelo fato dos alemães se defenderem com máscaras contra gases, foi considerado um mau recurso de guerra. Na Segunda Grande Guerra, a Alemanha utilizou o HCN na forma de Zyklon B fumigante para exterminar milhares de judeus e outros prisioneiros (DES LAURIEL, 2006). O Japão também usou CN contra os chineses, nessa época. Houve relatos de uso do CN na guerra Iran - Iraque, nos anos 1980 e contra sírios e curdos, mais recentemente. É usado em execuções de prisioneiros nos Estados Unidos da América.

Tabela 1 – O espectro do cianeto

-
- Cianeto de hidrogênio (HCN):
Gases ou partículas no ar
 - Sais de cianeto:
Cianeto de sódio (NaCN)
Cianeto de potássio (KCN)
Cianeto de cálcio (CaCN₂)
Cianeto de ouro (AuCN)
Cianeto de mercúrio (HgCN₂)
 - Cianeto halogenado:
CNCl
CNBr
CNI
CNFI
 - Nitrilos: Cianeto de metila (CH₃CN)
Propionitrila (CH₃CH₂CN)
Gliconitrila
N-butironitrila (CH₃CHCCH₂CN)
Carbonitrilo de ciclohexano
 - Outros compostos cianogênicos:
Cianoacetamida
Acetato de cianometil
Acetato de cianoetila
Cianamida
Ciano etilamida
 - Drogas cianogênicas:
Nitroprussiato de sódio (Na₂Fe(CN)₅NO)
Laetrile (amigdalina, vit B17)
 - Plantas cianogênicas (contendo glicosídeos cianogênicos):
Mandioca e alguns tipos de feijões
Louro cereja
Algumas espécies de sorgo
-

Fonte: Adaptado de Megarbane et al. (2003).

Uma mistura de gases como isocianato de metila e CN causaram a morte de mais de 5000 pessoas e danos em 200.000 sobreviventes da explosão de uma fábrica de pesticidas, na Índia, em 1984 (SAUER, 2001). Uma bebida com sabor de frutas (Kool-Aid), contendo cianeto, foi usada no suicídio em massa de 913 seguidores do reverendo Jim Jones, na Guiana, em 1978. Muitas tentativas de atentados terroristas com CN fracassaram ou foram abortadas, nos últimos anos, no mundo (ECKSTEIN, 2004).

Grandes quantidades de CN são produzidas a cada ano pela indústria, em especial na extração, polimento e endurecimento de metais, na produção de pesticidas, soluções fotográficas, soluções limpadoras de joias, impressão, tingimento, produtos sintéticos como rayon, nylon, espuma de poliuretano, resinas adesivas, isolamento acústico e em muitos outros processos de fabricação (BARILLO, 2009; SCHNEPP, 2006). Cianetos também são produzidos durante a combustão de muitos compostos orgânicos.

Em emergências hipertensivas, a infusão de Nitroprussiato de Sódio causa significativo aumento da taxa de CN, podendo atingir níveis tóxicos e potencialmente letais se for administrado por períodos longos (maiores de 10 minutos) ou em doses maiores de 2 mcg/Kg/min.

Outra situação que expõe indivíduos ao CN é o tabagismo. Cada maço de cigarros fumado libera 250 – 10000 mcg de CN, muito dos quais o fumante inala (MUSSHOF, 2002). A concentração de CN no sangue total de fumantes é, em média 2,5 vezes maior do que em não-fumantes e pode atingir 0,4 mcg/ml, sem causar sintomas (BALLANTYNE, 1983).

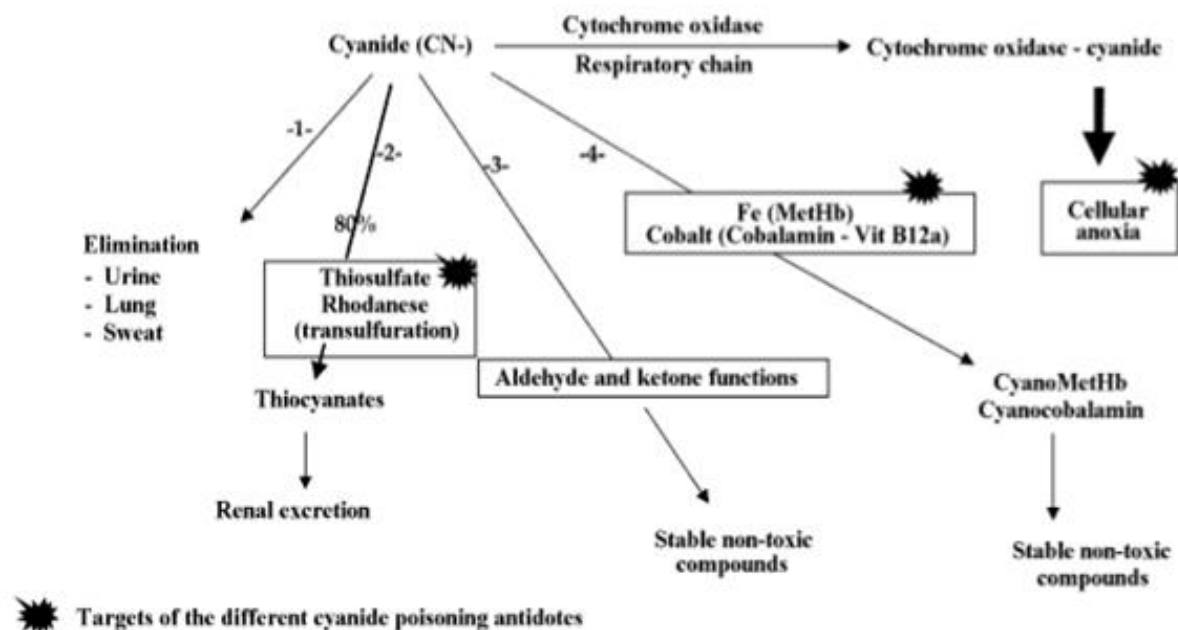
Dessa maneira, diariamente, a maioria dos seres humanos pode se expor a concentrações muito baixas de CN a partir de fontes naturais, como alimentos cianogênicos e a partir de fontes criadas pelo ser humano, como o tabagismo (MUSSHOF, 2002). O CN também é um agente de risco industrial, terapêutico e ocupacional, com inúmeros casos de intoxicação intencional e acidental relatados ao longo dos séculos (NELSON, 2006).

Como a exposição ao CN é corriqueira, existem mecanismos endógenos de desintoxicação (Figura 1). O principal é o metabolismo hepático de CN pela enzima rhodanese, resultando em tiocianato, que não é tóxico e é excretado pelo rim. Um segundo mecanismo inclui a ligação do CN com hidroxibalamina (vitamina B12a), com formação de cianocobalamina (Vitamina B12), que será excretada por via renal

(BASKIN, 2006). Outro mecanismo é a oxidação do CN em tiocianato e em outros compostos estáveis não tóxicos, através de várias vias enzimáticas e não enzimáticas (BASKIN, 2006).

Esses mecanismos conseguem desintoxicar somente pequenas quantidades de CN (0,017mg/KG de peso corporal por minuto, em uma pessoa de estatura média) (BASKIN, 2006; MEGARBANE et al., 2003). Pequenas quantidades de CN que não são desintoxicados podem ser excretados de maneira não metabolizada, pela respiração, suor e urina. O CN não metabolizado pode apresentar odor de amêndoas amargas, facilmente detectado na respiração. Entretanto, a capacidade para sentir esse cheiro é determinada geneticamente: 50% da população não apresenta esse gene. (KIRK; STENHOUSE, 1953).

Figura 1 – Vias endógenas de neutralização do cianeto



Fonte: Adaptado de Mégarbane et al. (2003).

2.2 MECANISMO DE TOXICIDADE DO CN

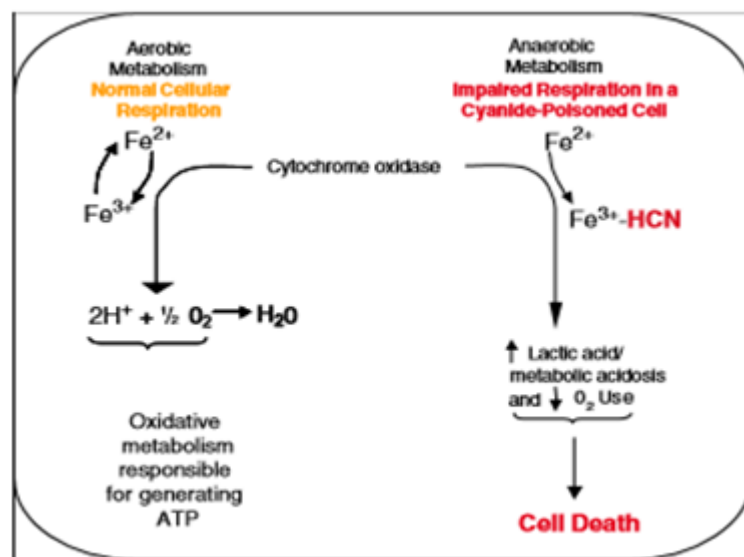
O CN apresenta múltiplos mecanismos de toxicidade. Uma ação tóxica importante e bem estabelecida é a privação celular de oxigênio que determina asfixia química (KERNS, 2002), através da inibição da função oxidativa da citocromo C oxidase mitocondrial (citocromo a, a3) (Figura 2). Essa enzima é o último nível de

transportadores ou carreadores de elétrons da cadeia respiratória, e é a responsável pela transferência direta final de elétrons ao oxigênio, que é essencial para a produção celular de energia aeróbica (MEGARBANE et al., 2003).

O metabolismo oxidativo através da cadeia de transporte de elétrons é responsável pela criação de grandes quantidades de ATP a partir da redução de equivalentes derivados do metabolismo intermediário.

O CN tem uma estrutura química similar à do oxigênio e tem grande afinidade pelo Fe^{+3} . A ligação do CN com o íon férrico da citocromo-oxidase impede que ela retorne ao estado ferroso e determina o bloqueio de toda a cadeia respiratória: há inibição de sua capacidade de usar oxigênio, redução da produção de ATP e do funcionamento das mitocôndrias. As células passam a depender do metabolismo anaeróbio, o qual produz uma pequena quantidade de ATP. A redução da quantidade de ATP resulta em disfunção celular e morte (MEGABARNE, 2003).

Figura 2 – Mecanismo celular de toxicidade do cianeto



Fonte: Adaptado de Megarbane et al. (2003).

Outro importante componente tóxico da fumaça nos incêndios é o monóxido de carbono (CO), um gás incolor, inodoro, insípido e não-irritante e, por consequência, de detecção muito difícil. Ao contrário do que ocorre com o CN, a inalação de CO determina toxicidade ao unir-se à hemoglobina para formar carboxihemoglobina (HbCO), e, por consequência, impedir o transporte de oxigênio pelo sangue.

O CN pode ser absorvido através dos pulmões, pele e sistema gastrointestinal (HALL, 1986; SALKOWSKI; PENNEY, 1994; BORRON; BAUD, 1996). Os sinais e sintomas da toxicidade por CN podem se apresentar em segundos a minutos, dependendo da rota e da duração da exposição (MUSSHOFF, 2002; MOROCCO, 2005; KERNS, 2006). Podem ocorrer em segundos após inalação e dentro de poucos minutos a poucas horas, após a ingestão de sais de CN (MUSSHOFF, 2002; HAMEL, 2011). O início dos sintomas pode demorar até 12 horas após a ingestão de sais de CN: a absorção depende da solubilidade e do pH do composto contendo o CN.

Após a absorção, o CN se distribui rapidamente pelo corpo, através da circulação sanguínea (HALL, 1986; SALKOWSKI; PENNEY, 1994; BORRON; BAUD, 1996).

Apesar de que os níveis de CN no sangue total serem maiores do que os do plasma (porque o CN se concentra nas células vermelhas do sangue), a correlação dos sintomas com os níveis de CN no sangue total não é fidedigna, porque o efeito do CN depende da concentração intracelular nos sítios de ligação da citocromoxidase e da duração do envenenamento (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 1993).

Usualmente, um pico de CN no sangue total menor do que 0,2 mcg/ml não produz sintomas, embora o envenenamento possa ocorrer até com níveis menores do que esse (BORRON, 1996).

Com uma concentração entre 0,5 e 1,0 mcg/mL, os pacientes podem se apresentar conscientes, taquicárdicos e com fascies rosada. Com uma concentração entre 1,0 e 2,5 mcg/ml, o indivíduo pode apresentar agitação ou estupor e níveis maiores de 2,5 mcg/ml costumam se associar ao coma e são potencialmente fatais, sem tratamento (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 1993).

A dose mínima letal também pode mudar de acordo com o sal de CN: a dose deve ser de 100 mg para o CN de hidrogênio, 150 mg para o CN sódico e 200 mg para o CN de potássio (BASELT; CRAVEY, 1995).

As manifestações clínicas do envenenamento agudo por cianeto refletem principalmente os efeitos não específicos da asfixia química. Como as células de todos os tecidos dependem de oxigênio e ATP, todos os sistemas do corpo são afetados pela intoxicação aguda por cianeto. Coração e cérebro, que requerem um suprimento maior de oxigênio, são os mais afetados (ROSENOW, 1995), além do

sistema respiratório. Elevações transitórias da pressão arterial e da frequência cardíaca, hiperventilação, dispneia, palpitações e cefaleia são sinais precoces e comuns da intoxicação por CN (ROSENOW, 1995).

Na exposição ao CN, os danos ao SNC podem decorrer da hipóxia, do comprometimento dos neurotransmissores e do estresse oxidativo.

Os danos cerebrais associados à hipóxia podem determinar uma síndrome neurológica, num período de dias a semanas após a exposição, caracterizada por reação motora prejudicada, redução da fluência verbal, distonia e bradicinesia (GUNASEKAR; BOROWITZ; ISOM, 1998).

O CN também afeta vários sistemas de neurotransmissores, incluindo as vias dopaminérgicas, gaba e glutamatérgica. Esse comprometimento pode se dar de maneira direta ou indireta, por meio de alterações na regulação dos íons (DAVIS; FEAR; WINTON, 1996).

O sistema nervoso também pode ser afetado pelo estresse oxidativo. Muitos estudos comprovam o envolvimento do CN na produção de radicais livres nos neurônios, resultando em peroxidação lipídica e dano celular (GUNASEKAR; BOROWITZ; ISOM, 1998). O CN também pode inibir as enzimas catalase e glutathione peroxidase (DAVIS; FEAR; WINTON, 1996). Alguns autores sugerem que o CN promove a ativação de N-metil-D-aspartato, com geração de fluxo de íons cálcio, liberação de glutamato e formação de radicais livres e consequente comprometimento de diversos neurotransmissores, incluindo o ácido gama-aminobutírico, ácido glutâmico, acetilcolina, dopamina, aminoácidos excitatórios e óxido nítrico (GUNASEKAR; BOROWITZ; ISOM, 1998).

A ação do CN sobre esses neurotransmissores pode determinar ou potencializar a sua toxicidade aguda. No entanto, acredita-se que tais efeitos sejam menos importantes do que a interrupção do metabolismo aeróbio celular e toxicidade aguda (BARILLO, 1994).

Os critérios diagnósticos de intoxicação por CN são pouco específicos e a abordagem terapêutica ainda é pouco eficaz. Da mesma maneira, a avaliação de risco individual de morte e de sequelas a longo prazo são difíceis de quantificar e ainda permanecem indefinidas (SHERIDAN, 2016).

Alguns marcadores diagnósticos gerais podem auxiliar na suspeita por intoxicação de CN, tais como o nível sérico de lactato no sangue e o ânion gap na presença de acidose metabólica. Outros marcadores laboratoriais como análise do

sangue arterial, nível de pH, saturação de O₂, PaO₂, HbCO e produção de metahemoglobina são de relevância na suspeita de contato com CN. As células com cianeto são incapazes de extrair oxigênio do sangue arterial e, por consequência, o sangue venoso é quase tão oxigenado quanto o arterial: uma gasometria com elevação de oxigênio venoso e redução na diferença de saturação arteriovenosa de oxigênio traduz intoxicação aguda por CN. O CN inibe a fosforilação oxidativa e acarreta excesso de hidrogênio e acidose sistêmica. Anormalidades não específicas, como elevação da glicose sérica, encurtamento do segmento ST e alargamento de onda R ao eletrocardiograma também podem contribuir para a suspeita. Medidas seriadas de lactato também podem ser usadas para se avaliar a resposta ao tratamento com o antídoto, bem como a necessidade de doses adicionais do mesmo.

Em geral, os achados de autópsia dos indivíduos intoxicados por CN são inespecíficos (FERNANDO; BUSUTTIL, 1991) e não podem estabelecer com segurança esse diagnóstico, porque alguns achados citados como característicos ou sugestivos podem estar ausentes ou serem difíceis de se reconhecer inequivocamente (MUSSHOF, 2002). Por exemplo, de modo diferente da intoxicação por CO, em que a vítima apresenta hipoestesia rosada, na intoxicação por CN a pele com coloração lilás ou rosa brilhante costuma ser de difícil detecção à autópsia (FERNANDO; BUSUTTIL, 1991). Além disso, a presença de cianose também pode obscurecer essa coloração (VAN HEIJST, 1987). A mucosa gástrica desses indivíduos costuma evidenciar importante alteração hemorrágica, associada com rugosidade edematosa grosseira que determina aparência aveludada do revestimento gástrico. Alterações histológicas subjacentes incluem vacuolização e dissolução das células da mucosa basal e descamação das células epiteliais e discreta infiltração inflamatória da submucosa (FERNANDO; BUSUTTIL, 1991; VAN HEIJST, 1987). Injúrias atribuídas à queda durante agonia ou fuga do local da intoxicação também foram descritos em até 15% das autopsias (MUSSHOF, 2002).

Também a detecção dos níveis de CN podem ser de valorização difícil na autópsia (MUSSHOF, 2002). A formação endógena de CN no período pós-morte não é significativo, visto que habitualmente são de pequena monta. Mas os níveis podem diminuir no intervalo pós-morte, como resultado da degradação do CN em compostos menos tóxicos. Essas condições suportam a ideia de que a autópsia deva ser realizada o mais rapidamente possível (VAN HEIJST, 1987). Os profissionais que

participam da autópsia de indivíduos com suspeita de envenenamento por CN apresentam risco aumentado de inalação (ANDREWS, 1989).

2.3 ANTÍDOTO

Nos EUA, dois antídotos são disponíveis: o conjunto de antídotos ao CN, usado há décadas (HAMEL, 2011), e a Hidroxicobalamina, aprovada pelo Food and Drug Administration, em 2006 (DART, 2006).

O conjunto de antídotos é composto de três medicações: o amilnitrito (via inalatória), o nitrito de sódio (via intravenosa) e o tiosulfato de sódio (também por via intravenosa). Os dois nitritos são administrados para formação de metahemoglobina e união com o cianeto; eles oxidam o ferro na hemoglobina para formar cianometahemoglobina. O CN se liga preferencialmente ao íon férrico da metahemoglobina, ao invés do íon ferro da citocromooxidase a_3 e a cianometahemoglobina afasta o CN da mitocôndria. Esse processo libera a mitocôndria para o transporte de elétrons, com retomada da respiração aeróbica celular, da geração de ATP pelas células e com a cessação da produção de ácido láctico. O tiosulfato de sódio é administrado juntamente com nitritos para limpar o CN, agindo como um doador de sulfidríla. O CN extracelular liga-se com o enxofre do tiocianato, que será excretado pelo rim.

O uso dessas três medicações produz efeitos colaterais importantes, como vasodilatação e hipotensão. Outro efeito importante é a produção de metahemoglobina que, apesar de ser em pequena quantidade, pode agravar o transporte de oxigênio em pacientes hipoxêmicos (ANSEEUW, 2013; BORRON, 2007; HALL, 2009; HAMEL, 2011; LAVON, 2010). O tiosulfato de sódio evita esses efeitos, mas seu início lento de ação limita o seu uso, isoladamente, como antídoto no tratamento empírico e rápido da intoxicação por CN (DUMESTRE, 2014).

Em decorrência dessas questões farmacológicas, e também do fato de que, na exposição à inalação de fumaça tóxica em ambientes fechados não se sabe a que substâncias o indivíduo foi exposto, atualmente, nos EUA, o conjunto de antídotos ao CN não é mais considerado como um recurso de primeira opção.

Por outro lado, a Hidroxicobalamina se liga ao CN formando a cianocobalamina, que é excretada pelo rim, na forma não tóxica (DUMESTRE, 2014; NGUYEN, 2017; TANIZAKI, 2015). O CN tem maior afinidade pela hidroxicobalamina do que pela

citocromo-oxidase da mitocôndria e, dessa maneira, não há interferência na respiração celular. Essa característica torna a Hidroxicobalamina um antídoto eficaz contra a intoxicação por CN: liga-se ao CN sem formar metahemoglobina, não compromete o transporte de oxigênio pela hemoglobina, produz menos efeitos colaterais e seu uso é factível em ambiente pré-hospitalar (DUMESTRE, 2014).

Nos EUA, a Hidroxicobalamina é apresentada num estojo denominado Cyanokit. Cada estojo contém 2 frascos de 250 ml e cada frasco contém 2,5 g de hidroxicobalamina em pó, que deve ser diluída e aplicada via intravenosa. Após a diluição, deve ser usada em até 6 horas e ser mantida em temperatura de 25° Celsius, aproximadamente. A dose inicial em adultos deve ser de 5 g (2 ampolas), diluída e administrada em 15 minutos. A segunda dose (5g) pode ser aplicada a seguir, num período de 15 minutos a 2 horas, dependendo da reversão dos sinais e sintomas.

Na Europa, a Hidroxicobalamina é usada como antídoto em inalação de fumaça tóxica desde os anos 1930. Seu uso pré-hospitalar e hospitalar em casos de intoxicação a partir da inalação, ingestão e exposição ocupacional ao CN, foi fundamentado em relatos de caso e em alguns estudos prospectivos com vítimas de incêndio (BORRON, 2007; BORRON, 2008; BROMLEY; NGUYEN, 2017; FORTIN, 2006; NGUYEN, 2007). O tratamento com Hidroxicobalamina é considerado exitoso e seguro, com poucos efeitos colaterais, como urina e pele avermelhadas, mas sua eficácia ainda não foi avaliada, em humanos, em um estudo clínico controlado com placebo (DART, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a dosagem de CN, coletada na fase aguda da exposição à fumaça tóxica.

Avaliar as variáveis sociodemográficas e clínicas em indivíduos que foram expostos à inalação de fumaça tóxica durante incêndio e sua relação com os níveis de cianeto sanguíneo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar os níveis de cianeto e variáveis clínicas em indivíduos que foram expostos à inalação de fumaça tóxica durante o incêndio.

Verificar dados sociodemográficos em indivíduos que realizaram a dosagem de cianeto sanguíneo após a inalação de fumaça tóxica durante o incêndio.

Caracterizar o manejo clínico e os sintomas iniciais em indivíduos após a inalação de fumaça tóxica durante o incêndio.

Avaliar a associação entre as variáveis clínicas e os níveis de cianeto sanguíneo após a inalação de fumaça tóxica durante o incêndio.

4 MÉTODO

Esse é um estudo transversal, retrospectivo e descritivo de indivíduos sobreviventes do incêndio em 27 de janeiro de 2013 e que realizaram a dosagem de cianeto nos primeiros 10 dias do incidente. A amostra foi obtida no banco de dados do ambulatório de Pneumologia do Centro Integrado de Atenção às Vítimas de Acidente (CIAVA). O centro foi criado a partir do momento em que o HUSM se tornou referência para o atendimento dos sobreviventes do incêndio na casa noturna. Posteriormente, passou a atender outros casos semelhantes, provenientes de outros sinistros, de menor extensão.

Foram critérios de inclusão: exposição à fumaça em incêndio na casa noturna, realização da dosagem de CN e acompanhamento no ambulatório de Pneumologia – CIAVA. Foram critérios de exclusão: indivíduos que não realizaram a dosagem de CN, indivíduos que não mantiveram atendimento no ambulatório de Pneumologia – CIAVA, e sobreviventes de outros incêndios. Indivíduos com histórico de consumo de tabaco não foram excluídos, apenas tiveram um valor de referência diferente do adotado em indivíduos não fumantes.

4.1 DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

Foram avaliados os seguintes dados: gênero, idade, peso, índice de massa corporal (IMC), atividade profissional, hábito de fumar, história de asma, rinite, níveis de cianeto, tempo de exposição à fumaça tóxica. Tabagismo foi avaliado como ativo, ex-tabagista ou não tabagista. A informação continha o número de cigarros fumados por dia, quando começou a fumar, e se era ex-fumante, era questionado desde quando e por que havia parado. Para fins estatísticos, foi usado o termo maços-ano. O tempo de exposição à fumaça tóxica do incêndio foi representado em minutos, conforme relato dos indivíduos. No entanto, como esta medida foi difícil de quantificar, foi incluído o local onde a pessoa estava no início do incêndio e sua rota de fuga.

Também foram considerados a saturação de oxigênio, a necessidade de hospitalização, tratamento em unidade de terapia intensiva, oxigenioterapia, antibioticoterapia, uso de corticoide e uso de hidroxocobalamina.

Os sinais e sintomas clínicos coletados referem-se aos apresentados logo após a inalação de fumaça tóxica e foram classificados em presentes ou ausentes. Os

sintomas considerados mais relevantes foram: tosse, dispneia, estertores, sibilos, opressão torácica, disfonia, presença de escarro, disfagia, perda de consciência, cefaleia, náuseas, tremores, convulsão, rigidez corporal, sonolência, dor ocular, lacrimejamento, queimadura de pele.

Os dados sobre a internação hospitalar e ressuscitação (intubação orotraqueal, suplementação de oxigênio, ventilação com oxigênio a 100%), foram avaliados com o objetivo de identificar o quanto o indivíduo teve sua via aérea manipulada e o grau de lesão da mesma.

Os exames laboratoriais para leitura do CN foram coletados por punção venosa e foram realizados pelos laboratórios de Análises Clínicas do HUSM e pelo Laboratório Labimed, que atenderam, respectivamente, aos pacientes internados no HUSM e no Hospital de Caridade de Santa Maria. Em decorrência de não se obter acesso aos dados laboratoriais iniciais de todos os pacientes, foi usada a saturação arterial de oxigênio, obtida por oximetria digital, por ocasião da primeira consulta no ambulatório pneumologia- CIAVA. Ou seja, a saturação arterial de oxigênio foi obtida num período entre 40 e 70 dias após o incidente.

Para análise dos níveis de CN, o material utilizado foi sangue total, pelo método eletrodo íon seletivo, de acordo com as diretrizes (WU; FENTON, 2003). O sangue foi coletado nos laboratórios citados anteriormente, foi armazenado em sacolas refrigeradas com gelo (mantidas a uma temperatura de 4°C), e posteriormente foi enviado para análise no Laboratório de Toxicologia da Universidade FEEVALE. Foi adotado como ponto de corte o valor de 0,1 mcg/ml (valor considerado como limite de quantificação pelo laboratório). Efeitos tóxicos manifestam-se em concentrações acima de 0,5 mcg/ml (FENTON, 1998).

Esse projeto foi conduzido conforme as normas estabelecidas pela Resolução 466-2012, do Conselho Nacional de Saúde e iniciou somente após a sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, número 80180917600005346.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas em número e porcentagem. O teste U de Mann Whitney foi usado para testar associações entre os níveis de cianeto e variáveis

clínicas quantitativas. Os testes exatos de Fischer foram usados para comparar variáveis clínicas categóricas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Statistical Package for the Social Sciences for Windows 18.0. O alfa foi estabelecido em $< 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS AMOSTRAIS

De um banco de dados de 350 pacientes, 45 realizaram a dosagem de cianeto e compõem a amostra desse estudo. A maioria eram jovens, estudantes, não tabagistas. Os dados clínicos e demográficos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes incluídos nesse estudo

Variáveis	n (%)	n variável
Gênero		45
Masculino	20 (44.4)	
Feminino	25 (55.6)	
Atividade Principal		45
Estudante	29 (64.4)	
Trabalhador(a)	16 (35.6)	
Tabagismo		45
Sim	4 (8.9)	
Não	41 (91.1)	
Historia de asma		45
Sim	4 (8.9)	
Não	41 (91.1)	
Historia de rinite		45
Sim	21 (46.7)	
Não	24 (53.3)	
Níveis de cianeto		45
< 0,1 mcg/mL	37 (82.2)	
> 0,1 mcg/mL	8 (17.8)	
	<i>Significância (DP)</i>	<i>n variável</i>
Idade (anos)	22.6 (4.5)	45
Peso (kg)	66.5 (14.1)	42
IMC (kg/m ²)	24.0 (4.9)	42
Tempo de exposição à fumaça (minutos)	5.0 (6.0)*	24
Tempo de médio coleta de CN (dias)	8.1 (1.3)	45
Saturação de O ₂ (%)	98.4 (0.7)	37

Dados são n e (%) ou media e (desvio padrão).

*Mediana e intervalo interquartil.

Quatro indivíduos apresentavam diagnóstico prévio de asma e 21 tinham diagnóstico prévio de rinite alérgica. O tempo de exposição à fumaça foi de 5 minutos, aproximadamente. Todos os casos da amostra foram hospitalizados devido à

gravidade do quadro clínico e importante risco potencial de complicação. O tempo médio de internação foi de 12 dias. Metade dos pacientes foi admitida em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessitaram de prótese ventilatória, com tempo de permanência de aproximadamente 6,8 dias. Todos os pacientes necessitaram de oxigenioterapia. Trinta e três (75%) dos pacientes da amostra foram tratados com antibióticos, 26 (63,4%) receberam glicocorticoides e apenas 8 (20%) receberam hidroxibalamina (Tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização do manejo clínico aplicado

Variáveis	n (%)	n variável
Hospitalização		45
sim	45 (100.0)	
Não	0 (0.0)	
Unidade Terapia Intensiva (UTI)		43
Sim	22 (51.2)	
Não	21 (48.8)	
IOT		44
Sim	25 (56.8)	
Não	19 (43.2)	
Máscara de O2		38
Sim	18 (47.4)	
Não	20 (52.6)	
Óculos Nasal		38
Sim	16 (42.1)	
Não	22 (57.9)	
Antibiótico		44
Sim	33 (75.0)	
Não	11 (25.0)	
Corticóide		41
Sim	26 (63.4)	
Não	15 (36.6)	
Hidroxibalamina		40
Sim	8 (20.0)	
Não	32 (80.0)	
	<i>Significância (DP)</i>	<i>n variável</i>
Tempo de internação (dias)	12.0 (10.0)*	45
Tempo em UTI (dias)	6.8 (2.2)	17
Tempo de VM (dias)	7.3 (2.8)	23

Dados are n and (%) or mean and (standard deviation).

*Median and interquartile range.

OTIMV = orotracheal intubation for mechanical ventilation.

Quanto à sintomatologia apresentada, os dados estão dispostos na Tabela 4. Tosse foi o sintoma inicial mais frequente (93%), seguido de dispneia (75%), disfonia

(70,5%), dor de garganta (68%), escarro (65,9%), sensação de opressão torácica e perda de consciência (56,8% cada uma) e sibilância (45,5%). Manifestações menos frequentes foram: tremores (43,2%), náuseas (38,6%), cefaleia (36,4%), dor ocular (34,1%) disfagia (20,5%), rigidez corporal (20,5%), sonolência (18,2%), e convulsões (4,5%).

Tabela 4 – Caracterização dos sintomas iniciais

Variáveis	<i>n (%)</i>	<i>(continua)</i>
		<i>n variavel</i>
Tosse		44
Sim	41 (93.2)	
Não	3 (6.8)	
Dispneia		44
Sim	33 (75.0)	
Não	11 (25.0)	
Dor de garganta		44
Sim	30 (68.2)	
Não	14 (31.8)	
Escarro		44
Sim	29 (65.9)	
Não	15 (34.1)	
Opressão Torácica		44
Sim	25 (56.8)	
Não	19 (43.2)	
Sibilos		44
Sim	20 (45.5)	
Não	24 (54.5)	
Disfonia		44
Sim	31 (70.5)	
Não	13 (29.5)	
Disfagia		44
Sim	9 (20.5)	
Não	35 (79.5)	
Expectoração Purulenta		44
Sim	7 (15.9)	
Não	37 (84.1)	
Expectoração Mucóide		44
Sim	4 (9.1)	
Não	40 (90.9)	
Perda de consciência		44
Sim	25 (56.8)	
Não	19 (43.2)	
Cefaleia		44
Sim	16 (36.4)	
Não	28 (63.6)	

Tabela 4 – Caracterização dos sintomas iniciais

Variáveis	<i>n (%)</i>	(conclusão)
		<i>n variável</i>
Convulsões		44
Sim	2 (4.5)	
Não	42 (95.5)	
Náusea		44
Sim	17 (38.6)	
Não	27 (61.4)	
Tremores		44
Sim	19 (43.2)	
Não	25 (56.8)	
Rigidez corporal		44
Sim	9 (20.5)	
Não	35 (79.5)	
Sonolência		44
Sim	8 (18.2)	
Não	36 (81.8)	
Dor ocular		44
Sim	15 (34.1)	
Não	29 (65.9)	
Lacrimejamento		44
Sim	15 (34.1)	
Não	29 (65.9)	
Alterações visuais		44
Sim	2 (4.5)	
Não	42 (95.5)	
Queimadura		43
Sim	15 (34.9)	
Não	28 (65.1)	

Dados em n e (%).

As coletas de CN desses pacientes foram realizadas entre 4^o e 11^o, a maioria após 8 dias do incidente. Níveis de CN maiores do que 0,1 mcg/ml (ponto de corte empregado pelo laboratório) foram detectados em 8 pacientes. O grau de associação entre o CN e as variáveis clínicas estão dispostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Associação entre variáveis clínicas e níveis de cianeto

Variáveis	Estatística	P-valor
Idade	-1.048	0.304
Peso	-1.347	0.184
IMC	-1.282	0.208
Tempo de exposição à fumaça	-0.197	0.869
Tempo médio de medida do cianeto	-0.590	0.567
Saturação de oxigênio	-2.096	0.050
Internação em UTI	0.734	0.457
TOT	0.661	0.680
Oxigenação por máscara	0.329	0.687
Oxigenação por óculos nasal	0.796	0.425
Uso de antibiótico	0.815	0.656
Corticóide	0.771	0.434
Hidroxocobalamina	1.914	0.320
Tempo de hospitalização (dias)	-0.313	0.754
Tempo em UTI (dias)	-1.258	0.208
Tempo de ventilação mecânica (dias)	-1.087	0.277
Sintomas Iniciais		
Tosse	0.609	1
Dispneia	1.416	0.341
Dor de garganta	0.040	1
Escarro	1.969	0.207
Dor torácica	0.661	0.680
Sibilos	0.023	1
Disfonia	3.046	0.170
Disfagia	0.195	1
Expectoração purulenta	0.016	1
Expectoração Mucoide	0.832	0.599
Perda de Consciência	2.833	0.119
Cefaleia	4.757	0.037
Convulsões	0.396	1
Náuseas	0.063	1
Tremores	2.883	0.119
Fraqueza Corporal	0.195	1
Sonolência	1.850	0.318
Dor Ocular	0.113	1
Lacrimejamento	0.113	1
Alterações visuais	0.396	1
Queimadura	0.234	0.680

Foi observada associação estatisticamente significativa entre exposição ao CN e cefaleia ($p= 0,037$) (Tabela 5). Entretanto, dos 45 pacientes analisados, 16 referiram cefaleia, mas apresentaram níveis de CN menores de 0,1 mcg/mL, enquanto os 7 casos que apresentaram níveis elevados de CN não haviam referido cefaleia (Tabela 6).

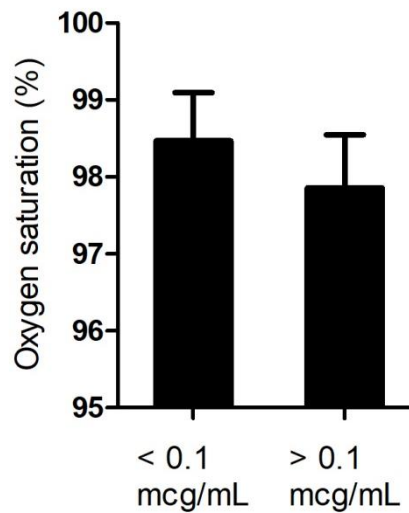
Observou-se associação de significância estatística limítrofe entre a saturação de oxigênio e o nível de CN ($p= 0,05$) (Figura 3).

Tabela 6 – Associação entre níveis de cianeto e cefaleia

		Nível de Cianeto	
		< 0.1 mcg/mL	> 0.1 mcg/mL
Cefaleia	Sim	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
	Não	16 (100,0)	0 (0,0)
		21 (75,0)	7 (25,0)

$P = 0,037$.

Figura 3 – Associação entre níveis de cianeto e saturação de oxigênio no sangue.
 $P=0.050$



6 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou reunir informações acerca da repercussão da inalação de fumaça nos sobreviventes de incêndio em uma casa noturna, na cidade de Santa Maria, no ano de 2013.

Para tal, buscou-se estudar os indivíduos sobreviventes, em acompanhamento no ambulatório de pneumologia CIAVA, no HUSM. De um banco de dados de 350 pacientes, foram estudados os 45 casos que haviam realizado a coleta laboratorial para dosagem de CN. Ou seja, somente 13% dos pacientes do ambulatório de pneumologia – CIAVA tiveram coleta e análise da concentração de CN no sangue total.

Alguns fatores listados a seguir podem explicar esse baixo percentual. Apesar da literatura médica recomendar que todos os pacientes oriundos de incêndios ocorridos em ambientes fechados sejam avaliados laboratorialmente para sinais de inalação tóxica, as primeiras medidas são no sentido de assegurar a manutenção de vida, com instituição de medidas de suporte e oxigênio a 100 por cento, entre outros. O número de vítimas que chegavam nas emergências dos hospitais ultrapassava a capacidade habitual de atendimento, por parte dessas instituições. Houve necessidade de se arregimentar rapidamente pessoal capacitado para atendimento dessa demanda, em grande volume e de risco elevado de morte. Além disso, a dosagem de CN não é realizada nos laboratórios da cidade. Foi necessário investigar qual laboratório no estado realizaria a dosagem, assim como as condições da coleta, da conservação e do envio das amostras ao laboratório. Esses fatores também justificam o fato de que todos os pacientes desse estudo estavam hospitalizados e metade deles encontravam-se internados na CTI, submetidos a procedimentos invasivos, como ventilação mecânica.

Nesse estudo, a coleta de CN foi realizada num período entre o quarto e o décimo primeiro dia após a injúria. É recomendado que a coleta deva ser realizada nas primeiras horas, antes de se iniciar tratamento com antídoto (ANSEEUW, 2013; DUMESTRE, 2014; GELDNER, 2014; KEARNS, 2016) e que também o tempo de estocagem a 4° C seja breve, porque o CN fica instável. Alguns autores consideram que a temperatura ideal para estocagem seja -18° C (MUSSHOFF, 2002).

Embora mais de 87% das vítimas de incêndio apresentem concentrações elevadas de CN no sangue, consideradas tóxicas, (ALARIE, 2002), observa-se que

muitos trabalhos e relatos de caso apresentam resultados diferentes e conflitantes (BARILLO, 1994; BARILLO, 2011; BIRKY, 1983; LEVIN, 1990). Dumestre et al. avaliaram o percentual de pacientes testados na admissão hospitalar para intoxicação por CN, através de um questionário de múltipla escolha, enviado aos 90 maiores centros de tratamento para queimados, na América do Norte. Os autores constataram que 59% das vítimas de incêndio em ambientes fechados não eram testados para intoxicação por CN (DUMESTRE, 2014), embora exista a recomendação para tal (ANSEEUW, 2013; KEARNS, 2016). Devem contribuir para essa variabilidade o fato de que a dosagem de CN não é necessária para o tratamento agudo (ANSEEUW, 2013; GELDNER, 2013), além de que, devido à curta meia-vida do CN, nenhuma investigação pode confirmar indubitavelmente o envenenamento (BAUD, 1991; DESLAURIERS, 2006; KIRK, 1993; LAWSON-SMITH, 2011). Na prática, as dosagens de CN são especialmente úteis em prover evidências históricas ou forenses da exposição ao CN (DESLAURIERS, 2006).

À semelhança dos que faleceram no ambiente da casa noturna, a maioria dos nossos casos estudados eram jovens e estudantes universitários, fato compreensível pelo fato da festa em questão ter sido promovida por acadêmicos de alguns cursos da universidade. A idade é um dos fatores que podem influenciar os níveis de CN no sangue total e a chance de sobrevivência após o contato (MUSSHOF, 2002). Outros fatores são o índice de massa corporal e o estado geral de saúde (BASELT; CRAVEY, 1995; MUSSHOF, 2002). Todos os casos em estudo apresentavam bons indicadores de saúde: quatro tinham histórico médico de asma e 21 de rinite.

Níveis de CN maiores do que 0,1mcg/ml (ponto de corte empregado pelo laboratório) foram detectados em 8 pacientes. Nesse estudo, houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de CN e cefaleia. Entretanto, dos 45 pacientes analisados, 16 referiram cefaleia, mas apresentaram níveis de CN menores de 0,1 mcg/mL, enquanto que 7 dos 8 casos que apresentaram níveis elevados de CN não haviam referido cefaleia (Tabela 6). Cefaleia, segundo a literatura médica, é integrante da síndrome neurológica ocasionada pela intoxicação de gases (COLEMAN; MARTIN; HAROLD, 2003). Habitualmente, os primeiros sintomas da intoxicação aguda por CN incluem tontura, vertigem, taquipnéia, náusea, vômito, sufocação, confusão, inquietação e ansiedade. Em exposições menores, os sintomas neurológicos podem incluir cefaleia, vertigem, náuseas, convulsões e ritmo respiratório irregular (MUSHOFF, 2002). Nesse estudo, embora positiva a associação

entre cefaleia e CN, cefaleia pode ser decorrente de outras exposições concomitantes evidentes num incêndio, tais como a exposição ao CO, atmosfera ambiental com deficiência de oxigênio.

No presente estudo, houve associação de significância estatística limítrofe entre os níveis de CN e a saturação arterial de O₂. A saturação de oxigênio utilizada nesse estudo foi a obtida na primeira consulta no ambulatório de pneumologia CIAVA, cerca de 40 a 70 dias após o incêndio. Pode-se pensar que a associação seria estatisticamente significativa se a saturação arterial de oxigênio tivesse sido a coletada concomitantemente com a dosagem de CN. Por outro lado, esse achado pode não se dever somente ao CN em si. Ela também pode ser explicada pelo fato de haver uma concentração muito reduzida de oxigênio livre no ambiente de um incêndio ocorrido em instalação fechada (ANSEEUW, 2013).

Não se observou associação significativa entre os níveis de CN e dados antropométricos, tempo de exposição à fumaça, internação em CTI, intubação orotraqueal para VM, outras medidas terapêuticas, tempo de internação, tempo em CTI, tempo de VM e demais sintomas ou sinais físicos.

Em virtude de o estudo ser retrospectivo e de muitos dos integrantes terem sido manejados em outras instituições de saúde, também não se obteve acesso a muitos exames realizados na época do trauma, tais como: dosagem de lactato, níveis de HbCO, biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo no sangue.

É importante observar no acompanhamento ambulatorial futuro desses pacientes a persistência de cefaleia e / ou o surgimento de outros sinais e sintomas tardios de envolvimento dos gânglios da base, já relatados na literatura. Podem ocorrer distonia, disartria, anormalidades do movimento ocular, ataxia e deterioração intelectual (COLEMAN; MARTIN; HAROLD, 2003). Também é de suma importância reavaliar esses pacientes quanto aos sintomas, função e imagem respiratórios, além de avaliar o índice de inflamação sistêmica e de estresse oxidativo, através da dosagem de biomarcadores sanguíneos inflamatórios e de estresse oxidativo.

Oito dos pacientes do estudo fizeram uso do antídoto hidroxicoalamina, provavelmente por terem apresentado perda de consciência, tonturas náuseas e cefaleia, mas apenas 3 deles apresentaram níveis elevados de CN no sangue. O único laboratório que fabricava a Hidroxicoalamina no Brasil abandonou sua produção há alguns anos, por falta de investimentos. Como esse medicamento não está e não estava disponível no Brasil na época do incêndio na boate Kiss, os pacientes

receberam a medicação através de doação do governo americano: uma semana após o incêndio, chegaram ao estado 140 kits de hidroxicoBALAMINA.

Um estudo comparou pacientes que usaram HidroxicoBALAMINA (disponível e preconizada nos EUA desde 2006), com os pacientes do período anterior a essa data, considerados controles históricos. Pacientes que usaram HidroxicoBALAMINA apresentaram menor taxa de pneumonia, liberação mais rápida da ventilação mecânica e menor tempo em UTI. Não houve diferença entre os dois grupos, quanto à mortalidade, entretanto (NGUYEN, 2017). Em 2014, pesquisa online com 90 centros de tratamento de queimados na América do Norte mostrou que em 58% deles, apesar de haver disponibilidade e preconização do uso de hidroxicoBALAMINA no país, o tratamento empírico com antídoto não foi realizado (DUMESTRE, 2014). E apesar das evidências indicarem que HidroxicoBALAMINA seja superior ao conjunto de antídotos, o amilnitrito (via inalatória), o nitrito de sódio (via intravenosa) e o tiosulfato de sódio (também por via intravenosa), esse foi o antídoto empregado em 29% dos centros investigados (DUMESTRE, 2014). O maior custo da hidroxicoBALAMINA, a inexperiência ou o ceticismo dos centros quanto ao seu uso podem explicar esses dados.

Em 2015, no Brasil, o protocolo de uso de HidroxicoBALAMINA foi aprovado pelo Ministério da Saúde, para tratamento da intoxicação aguda por CN (Associação Brasileira de Centros de Informações e Assistência Toxicológica). Diretriz internacional recente indica que a HidroxicoBALAMINA é o antídoto a ser usado na intoxicação por CN (nível evidência II), que seus benefícios são maiores que os riscos (nível de evidência I), que deve ser estocada nos hospitais de referência e que deve estar disponível imediatamente ou dentro de 60 minutos após o incêndio (DART, 2018).

Um aspecto importante que deve ser ressaltado é de que, em incêndios com desenvolvimento de fumaça, há liberação de CO, além do CN. A inalação de CO pode levar, da mesma maneira que o CN, a sintomas graves de intoxicação, com desfecho fatal (GELDNER, 2014; NGUYEN, 2017; DART, 2018). Concentrações de HbCO acima de 60% são consideradas agudamente perigosas (GELDNER, 2014). Em muitas situações não se pode determinar qual dos dois gases tóxicos causou a sintomatologia ou a morte, também porque os níveis de ambos também são influenciados pela perda de oxigênio livre, relacionada ao fogo no ambiente circundante (ANSEEUW, 2013).

Os dados de associação entre os níveis de CN e os de HbCO são conflitantes na literatura. Alguns autores observaram associação positiva limítrofe ou importante entre os níveis de CN e os de HbCO (SILVERMAN, 1988; BAUD, 1991; BARILLO, 1994; ALARIE, 2002; YEOH; BREITBERG, 2004) enquanto outros não observaram correlação entre CN e HbCO (BIRKY; MALEK; PAABO, 1983; FERRARI, 2001; GILL, 2003). Essa correlação limitada entre os níveis de CO e CN no sangue de vítimas de incêndio faz com que não se consiga prever a intoxicação com CN tendo como base os níveis de CO (FERRARI, 2001). Como referimos anteriormente, não obtivemos dosagens de HbCO para correlacionarmos com as dosagens de CN.

Esse incêndio determinou 242 mortes no ambiente da casa noturna e um grande número de vítimas. Suscitou tardiamente e com grande custo humano, a necessidade de reavaliação das políticas públicas quanto a autorização e liberação de alvarás para funcionamento de locais públicos. A necessidade de atendimento e cuidados ao grande número de vítimas gravemente feridas produziram um impacto significativo sobre o sistema de saúde da cidade e em várias instituições de saúde do estado. No HUSM, foram criados ambulatórios especializados nas áreas da pneumologia, psiquiatria, psicologia, fisioterapia e muitas publicações na área foram produzidas ou estão em fase de execução.

No Brasil ainda há, seis anos após o incêndio, um grande hiato entre o conhecimento sobre inalação tóxica e a implementação de medidas eficientes de diagnóstico, manejo e tratamento.

7 CONCLUSÃO

Existem poucas publicações na literatura sobre os efeitos tóxicos da inalação de fumaça, sobretudo o CN. O diagnóstico de intoxicação por CN é difícil, o seu diagnóstico diferencial é amplo e provavelmente, o risco de intoxicação é subestimado. Manifestações da toxicidade por cianeto são muito variáveis, desde confusão mental até parada cardíaca. Cefaleia pode ser um sintoma de intoxicação por cianeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Cyanide toxicity. **Am Fam. Physician**, v. 48, p. 107-114, 1993.
- ALARIE, Y. Toxicity of fire smoke. **Critérios de Revisão de Toxicologia**, v. 32, p. 259-289, 2002.
- ANDREWS, J. M. et al. The biohazard potential of cyanide poisoning during post-mortem examination. **J Forensic Sci**, v. 34, n. 5, p. 1280-1284, 1989.
- ANSEEUW, K. et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. **Eur J Emerg Med**, v. 20, n. 1, p. 2-9, 2013. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e328357170b.
- BALLANTYNE, B. Artifacts in the definition of toxicity by cyanides and cyanogens. **Fundam Appl Toxicol**, v. 3, n. 5, p. 400-408, 1983.
- BARILLO, D. J. Diagnosis and treatment of cyanide toxicity. **J Burn Care Res**, v. 30, n. 1, p. 148-152, 2009.
- BARILLO, D. J.; GOODE, R.; ESCH, V. Cyanide poisoning in victims off ire. Analysis of 364 cases and review of the literature. **J Burn Care Rehabil**, v. 15, n. 1, p. 46-57, 1994.
- BASELT, R. C.; CRAVEY, R. H. **Disposition of drugs e chemicals in Main**. 4. ed. 1995.
- BASKIN, S. I. et al. Cyanide poisoning. In: TUORINSKY, S. D. (Ed.). **Medical Aspects of Chemical Warfare**. Washington, DC: Borden Institute, 2009. p. 371-410.
- BAUD, F. J. et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. **N Engl J Med**, v. 325, n. 25, p. 1761-1766, 1991.
- BIRKY, M. M.; MALEK, D. E.; PAABO, M. Study of biological samples obtained from victims of MGM Hotel fire. **J Anal Toxicol**, v. 7, n. 6, p. 265-271, 1983.
- BOOTS, R. J. et al. Respiratory complications in burns. An evolving spectrum of injury. **Clin Pulm Med**, v. 16, n. 3, p. 132-138, 2009. DOI: 10.1097/CPM.0b013e3181a39032
- BORRON S. W. et al. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. **Am J Emerg Med**, v. 25, n. 5, p. 551-558, 2007.
- BORRON, S. W. et al. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. **Ann Emerg Med**, v. 49, n. 6, p. 794-801, 2007.
- CAPDEVILLA, A. A.; IRRAZÁBAL, C. L. Smoke Inhalation Injury of Indoor Fire. **Clin Pulm Med**, v. 16, p. 16-20, 2009. DOI: 10.1097/CPM.0b013e3181940c1d

COLEMAN, O. M. et al. Neurological aspects of biological and chemical terrorism. **Arch Neurol.**, v. 60, n. 1, p. 21-25, jan. 2003.

DART, R. C. et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. **Ann Emerg Med**, v. 54, n. 3, p. 386-394, 2009.

DART, R. C. et al. Expert Consensus Guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. **Ann Emerg Med**, v. 71, n. 3, p. 314-325, 2018.

DAVIS, R. H.; FEAR, J.; WINTON, A. C. Interactions between dietary selenium, copper and sodium nitroprusside, a source of cyanide in growing chicks and laying hens. **Br Poult Sci**, v. 37, n. 1, p. 87-94, mar. 1996.

DES LAURIERS, C. A; BURDA, A. M.; WALL, M. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote. **Am J Ther**, v. 13, n. 2, p. 161-165, 2006. DOI: 10.1097/01.mjt.0000174349.89671.8c.

DIHN, D.; ROSINI J. M. Empiric treatment of cyanide toxicity in na enclosed-space fire survivor. **J Emerg Nurs**, v. 40, n. 3, p. 282-285, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2014.02.003>.

DUMESTRE, D; NICKERSON, D. Use of Cyanide Antidotes in Burn Patients With Suspected Inhalation Injuries in North America: A Cross-Sectional Survey. **J Burn Care Res**, v. 35, n. 2, p. e112-e117, 2014.

ECKSTEIN, M. Cyanide as a chemical terrorismo weapon. **JEMS**, v. 29, n. 8, p. 22-31, 2004.

EDELMAN, D. A. et al. Factors Affecting Prognosis of Inhalation Injury. **J Burns Care Res**, v. 27, n. 6, p. 848-853, 2006. DOI: 10.1097/01.BCR.0000245493.26814.CE

FERNANDO, G. C.; BUSUTTIL, A. Cyanide ingestion: case studies of four suicides. **Am J Forensic Med Pathol**, v. 12, n. 3, p. 241-246, 1991.

FERRARI, L. A. et al. Hydrogen cyanide and carbon monoxide in blood of convicted dead in a polyurethane combustion: a proposition for the data analysis. **Forensic Sci Int**, v. 121, p. 140-143, 2001.

FORTIN J. L; et al. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. **Clin Toxicol**, v. 44, n. 1, p. 37-44, 2006.

GELDNER, G. et al. Report on a study of fires with smoke gas development. Determination of blood cyanide levels, clinical signs and laboratory values in victims. **Anaesthetist**, v. 62, n. 8, p. 609-616, 2013.

GUNASEKAR, P. G.; BOROWITZ, J. L.; ISOM, G. E. Cyanide-induced generation of oxidative species: involvement of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 285, n. 1, p. 236-241, apr. 1998.

HAMEL, J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. **Crit Care Nurse**, v. 31, n. 1, p. 72-82, 2011. DOI: 10.4037/ccn2011799.

IRRAZABAL, C. L. et al. Early and late complications among 15 victims exposed to indoor fire and smoke inhalation. **Burns**, v. 34, n. 4, p. 533-538, 2008. DOI: 10.1016/j.burns.2007.06.025.

KEARNS R. D. et al – Guidelines for burn care under austrian conditions introduction to burn disaster, airway and ventilator management, and fluid resuscitation – **J Burn Care Res-**, v. 37, n. 5, p 427-439, 2016.

KIRK, R. L.; STENHOUSE, N. S. Ability to smell solutions of potassium cyanide. **Nature**, v. 171, n. 4355, p. 698-699, 1953.

LAVON, O.; BENTUR, Y. Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning. **Clin Toxicol**, v. 48, n. 6, p. 477-484, 2010.

LAWSON SMITH, P.; JANSEN, E. C.; HYLDEGAARD, O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation – a review of diagnosis and treatment from the emergency perspective. **Scand. J Trauma Resusc. Emerg Med**, v. 19, n. 1, p. 14-19, 2011.

MEGARIBANE, B. et al. Antidotal treatment of cyanide poisoning. **J Chin Med Assoc**, v. 66, p. 193-203, 2003.

MOROCCO, A. P. Cyanides. **Crit Care Clin**, v. 21, p. 691-705, 2005. DOI: 10.1016/j.ccc.2005.06.002.

MULLER, M. J.; PEGG, S. P.; RULE, M. R. Determinants of death following burn injury. **Brit J Surg**, v. 88, n. 4, p. 583-587, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01726.x

MUSSHOF, F. et al. Cyanide Fatalities Case Studies of Four Suicides and One Homicide. **Am J Forensic Med Pathol**, v. 23, n. 4, p. 315-320, 2002.

NELSON, L. Acute cyanide toxicity: mechanisms and manifestations. **J Emerg Nurs**, v. 32, n. 4, p. S8-S11, 2006.

NGUYEN, L. et al. Utility and outcomes of hydroxocobalamin use in smoke inhalation patients. **Burns**, v. 43, n. 1, p. 107-113, 2017.

ROSENOW, F. Neurological sequelae of cyanide intoxication. **Ann Neurol**, v. 38, n. 5, p. 825-828, 1995.

RYAN, C. M. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injury. **N Eng J Med**, v. 338, n. 6, p. 362-366, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199802053380604.

SAUER, S. M.; KEIM, M. E. Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. **Ann Emerg Med**, v. 37, n. 6, p. 635-641, 2001. DOI: 10.1067/mem.2001.114315.

SCHNEPP, R. Cyanide: sources, perceptions and risks. **J Emerg Nurs**, v. 32, n. 4, p. S3-S7, 2006. DOI: 10.1016/j.jen.2006.05.008.

SHERIDAN R. L. Fire - related inhalation injury. **N Engl J Med** 375: p. 464, 2016.

SILVERMAN, S. H. et al. Cyanide toxicity in burned patients. **J Trauma**, v. 28, n. 2, p. 171-176, 1988.

TANIZAKI, S. Assessing inhalation injury in the emergency room. **Open Access Emerg. Med.**, v. 7, p. 31-37, 2015.

VAN HEIJST, A. N. et al. Clinical problems in cyanide poisoning. **J Toxicol Clin Toxicol**, v. 25, n. 5, p. 383-398, 1987.

WU, A. H. B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the Emergency Department. **Clin Chem**, v. 49, n. 3, p. 357-379, 2003.

YEOH, M. J.; BRAITBERG, G. Carbon monoxide and cyanide poisoning in fire related deaths in Victoria, Australia. **J Toxicol Clin Toxicol**, v. 42, n. 6, p. 855-863, 2004.