

Intoxicação por Cianeto: Abordagem Literária

Cyanide Poisoning: Literary Approach

Amanda Leão De Melo João¹, Astryda Ramos De Moraes¹ e Profa. Dra. Mayra Santos da Silva²

Resumo: A cadeia transportadora de elétrons mitocondrial está presente na membrana mitocondrial interna sendo composta 4 componentes fixos: o Complexo I, também chamado de NADH desidrogenase, o Complexo II, também chamado de Succinato desidrogenase, o Complexo III e o Complexo IV, também chamado de Citocromo C oxidase, 2 complexos móveis: a Coenzima Q ou ubiquinona e o Citocromo C, e a ATP Sintase. Essa cadeia pode ser inibida pela interferência em qualquer um dos 3 principais processos envolvidos na sua ação: na translocação de ADP/ATP, na ação da ATP Sintase diretamente e no transporte de elétrons pelos complexos. Nesse sentido, o ânion cianeto é um potente inibidor do Complexo IV, assim, responsável por parar o processo de fosforilação oxidativa, o que ocasiona diversas consequências graves para o corpo humano, podendo até mesmo levar à morte. Com base nesse cenário, o presente artigo ressalta a importância do conhecimento aprofundado na temática da intoxicação por cianeto com base nos conceitos da bioquímica médica envolvidos para que se possa evitar esse grave transtorno ao paciente e para que, se o mesmo vier a ocorrer acidentalmente, os médicos e suas respectivas equipes consigam ser capazes de reverter o quadro e salvar a vida do paciente, assim cumprindo o objetivo supremo e irrevogável da medicina.

Abstract: The mitochondrial electron transport chain is present in the inner mitochondrial membrane and is composed of 4 fixed components: Complex I, also called NADH dehydrogenase; Complex II, also called succinate dehydrogenase; Complex III and Complex IV, also called cytochrome C oxidase; 2 mobile complexes: coenzyme Q or ubiquinone and cytochrome C; and ATP synthase. This chain can be inhibited by interfering in any of the 3 main processes involved in its action: ADP/ATP translocation; direct action of ATP synthase; and electron transport through the complexes. In this sense, the cyanide anion is a potent inhibitor of complex IV and is therefore responsible for stopping the oxidative phosphorylation process, which causes several serious consequences for the human body, and can even lead to

1 Monitora de Bioquímica Médica do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques

2 Professora de Bioquímica Médica do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques

death. Based on this scenario, this article highlights the importance of in-depth knowledge on the subject of cyanide poisoning based on the concepts of medical biochemistry involved so that this serious disorder can be avoided for the patient and so that, if it were to occur accidentally, doctors and their respective teams are able to reverse the situation and save the patient's life, thus fulfilling the supreme and irrevocable objective of medicine.

Introdução

Em 1948, Eugene P. Kennedy e Albert Lehninger, importantes nomes da bioquímica a nível mundial, descobriram que as mitocôndrias, organelas altamente especializadas formadas por duas membranas com características de permeabilidades distintas e cruciais para importantes processos bioquímicos, são os locais onde ocorre a fosforilação oxidativa em eucariotos [1]. Esse processo bioquímico representa o estágio final do metabolismo produtor de energia (ATP) nos organismos aeróbicos, como os seres humanos. Ou seja, toda a energia produzida (na forma de carreadores de elétrons) durante a oxidação dos carboidratos, lipídeos e aminoácidos, como será visto adiante, é utilizada para a síntese de ATP, molécula de extrema importância para as funções necessárias para a manutenção da vida, como a transmissão dos impulsos nervosos ou a contração muscular [1][2].

Em 1961, foi apresentada a teoria de Peter Mitchell, premiado químico britânico do século passado, de que a diferença transmembrana na concentração de prótons serve de reservatório para a energia

extraída das reações biológicas de oxidação, que levou a grande parte do entendimento da síntese de ATP [1]. Essa diferença quimiosmótica da concentração de prótons é decorrente do fluxo de elétrons, originados a partir das coenzimas reduzidas nas reações de oxidação dos substratos energéticos providos da alimentação, por transportadores transmembranas nas mitocôndrias. Nesse sentido, a quebra desse gradiente está acoplada à síntese do ATP, e inicia-se com a entrada dos elétrons em uma série de transportadores, a chamada cadeia respiratória, que será detalhada adiante [1][2].

Vale ressaltar que a cadeia respiratória é a via responsável pela reoxidação das coenzimas reduzidas NADH e FADH₂ responsáveis por receberem os elétrons das reações do catabolismo energético via ação das desidrogenadas em diversas reações, sendo indispensáveis para o funcionamento do organismo. Dessa forma, a cadeia transportadora de elétrons efetua a reoxidação das coenzimas para que possam agir novamente nas reações catabólicas, e a consequência desse processo é justamente a formação de ATP [1][2][3].

Com base nesses importantes processos do metabolismo aeróbico, cabe destacar um importante agente que altera esse funcionamento fisiológico: o íon cianeto, sal derivado do cianeto de hidrogênio, que é uma substância extremamente tóxica e potencialmente fatal que impossibilita a ação das enzimas metabólicas, das estruturas e dos complexos que possuem metais em sua composição, dentre eles, o Ferro [3]. No metabolismo humano, existem diversas enzimas com essa característica, em especial na cadeia respiratória [1][2][3]. Nesse sentido, o cianeto se liga ao Fe^{+3} contido nos grupamentos heme presentes na cadeia respiratória. Sabendo que o fluxo de elétrons pelos complexos da cadeia respiratória, é acompanhada pelo fluxo de prótons da matriz ao espaço intermembrana das mitocôndrias, a ligação do cianeto a essas enzimas ocasiona uma inibição enzimática, bloqueando, assim, a cadeia transportadora, e por conseguinte, a síntese acoplada de ATP [1][2][3][4][5].

Dessa forma, esse artigo conduzirá o entendimento de todos os processos da respiração aeróbica envolvidos para que seja esclarecida de que forma a intoxicação por cianeto é tão prejudicial e comprometedora à vida e como podemos combatê-la, via discussão de relato clínico para melhor entendimento desse grave advento que pode aparecer

durante o exercício prático da medicina para os médicos ao longo de suas carreiras [7][8].

Material e Métodos

A presente revisão de literatura possui cunho qualitativo e é resultado de um compilado de levantamentos bibliográficos de artigos publicados entre os anos 2009-2024 nas bases de dados e informações SciELO, PubMed, Medline, UpToDate e nos principais livros de bioquímica médica.

Além do conteúdo teórico pesquisado, foi estudado e abordado um caso clínico da prática médica retirado do livro Casos Clínicos em Bioquímica (Lange) para consolidar e integrar a abordagem principal deste trabalho.

Para isso, foram coletadas informações pertinentes, mais recentes, de maior nível de evidência e de maior potencial para aplicabilidade na formação médica. Para a estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores: Intoxicação/envenenamento por cianeto; Cadeia respiratória; Fosforilação Oxidativa; Cianeto; Nitroprussiato; Acetonitrila; Inalação.

Desenvolvimento

Para compreendermos a respeito da cadeia respiratória, da fosforilação oxidativa e da alteração que o cianeto provoca em todo esse processo, é necessário entender primeiramente a estrutura da mitocô-

dria, dos complexos transportadores de elétrons e de onde surgem as coenzimas reduzidas que alimentam essa sequência de eventos.

Estrutura mitocondrial

Como supracitado, a mitocôndria é o local em que ocorre a fosforilação oxidativa em eucariotos. Essa importante organela possui duas membranas: uma externa e outra interna. A membrana mitocondrial externa é permeável a moléculas pequenas e a íons, que transitam de maneira livre por canais transmembrana formados por uma família de proteínas integrais, chamadas de porinas. Já a membrana interna é impermeável à maioria das moléculas pequenas e a íons, incluindo os prótons (H^+); as únicas espécies que cruzam essa membrana o fazem por meio de transportadores específicos. Sua impermeabilidade a diversas moléculas e íons é responsável por criar um gradiente de prótons através dessa barreira, assim, dando origem à compartimentalização entre o citosol e a mitocôndria das funções metabólicas [1][2][3].

Já a membrana mitocondrial interna abriga os componentes da cadeia respiratória e a ATP-sintase. Essa membrana possui cristas que aumentam muito a sua área de superfície, a exemplo disso, uma única mitocôndria contém diversos conjuntos de sistemas de transferên-

cia de elétrons e de moléculas de ATP-sintase, distribuídos ao longo da vasta superfície de membrana interna [1][2][3][4].

Outro local importante das mitocôndrias é a matriz mitocondrial, delimitada pela membrana interna, que é a região de ocorrência de diversas reações metabólicas importantes envolvendo estruturas como o complexo da piruvato-desidrogenase e as enzimas do ciclo do ácido cítrico, a via da β -oxidação de ácidos graxos e as vias de oxidação de aminoácidos, que são as principais vias de oxidação dos substratos energéticos provenientes da dieta e são responsáveis pela produção dos chamados combustíveis da respiração celular. Cabe destacar uma importante exceção da localização da glicólise, que ocorre no citosol [1][2][3][4].

Características da fosforilação oxidativa

A fosforilação oxidativa começa com a entrada de elétrons em uma série de transportadores, a chamada cadeia respiratória. Esses elétrons são provenientes da ação das desidrogenases, enzimas que catalisam as reações de oxirredução e que transferem íons hidrogênio e elétrons de um substrato, que por sua vez torna-se oxidado, para um aceptor, que se torna reduzido, já que coleta os elétrons. Os principais aceptores universais de elétrons são

os nucleotídeos de nicotinamida (NAD^+ ou NADP^+) ou nucleotídeos de flavina (FMN ou FAD). Algumas dessas desidrogenases estão no citosol, muitas estão nas mitocôndrias e outras, ainda, possuem isoenzimas mitocondriais e citosólicas [1][2][3][4][5].

A Respeito disso, o NADH e o NADPH são moléculas solúveis em água que atuam como transportadores de elétrons, ligando-se de maneira reversível às desidrogenases. Essas enzimas são responsáveis por retirar dois átomos de hidrogênio de seus substratos. Aproximadamente 70% do NAD presente nas células encontra-se nas mitocôndrias. O NADH tem a função de transportar elétrons das reações catabólicas até o ponto de entrada na cadeia respiratória. Esse processo pode ser descrito pela seguinte reação: Substrato reduzido + $\text{NAD(P)}^+ \leftrightarrow$ Substrato oxidado + $\text{NAD(P)H} + \text{H}^+$. Em contrapartida, o NADPH atua principalmente em reações biossintéticas (anabólicas), concentrando-se, em sua maior parte, no citosol [1][2][3].

Embora nenhum desses nucleotídeos atravesse diretamente a membrana interna da mitocôndria, os elétrons que eles carregam podem ser transferidos de forma indireta, gerando a força impulsional necessária para a fosforilação oxidativa, que resulta do potencial de transferência de elétrons, como

será abordado mais adiante [1][2].

As flavoproteínas, por sua vez, contêm um nucleotídeo de flavina, que pode ser FMN ou FAD, firmemente ligado, às vezes de maneira covalente. O nucleotídeo de flavina oxidado pode aceitar um elétron (produzindo a forma semiquinona) ou dois elétrons (produzindo FADH_2 ou FMNH_2). A transferência de elétrons ocorre porque as flavoproteínas possuem um potencial de redução maior que o do composto oxidado [1][2][3].

Vale lembrar que o potencial de redução é uma medida que quantifica a tendência de uma molécula aceitar elétrons em reações de oxidação-redução. Diferentemente de NAD ou NADP, o potencial de redução de um nucleotídeo de flavina depende da proteína a que ele está associado [1],[2],[3].

Nesse sentido, esses aceptores universais de elétrons estão relacionados com o movimento destes que por sua vez está integrado com o processo de geração de ATP. O fluxo dos elétrons pela cadeia respiratória gera ATP por meio do processo de fosforilação oxidativa. A teoria quimiosmótica, proposta por Peter Mitchell, anteriormente citada, postulou que os dois processos estão acoplados por um gradiente de prótons através da membrana mitocondrial interna, de modo que a força próton-motriz causada pela diferença do potencial eletroquímico (ne-

gativa no lado da matriz mitocondrial) impulsiona o mecanismo de síntese de ATP [1][2][3]. Conforme será dissertado, os complexos I, III e IV atuam justamente como bombas de prótons, movendo o H^+ da matriz mitocondrial para o espaço intermembrana. Como a membrana mitocondrial interna é impermeável aos íons em sua maioria, e principalmente aos prótons, estes se acumulam no espaço intermembrana,

criando a força próton-motriz descrita pela teoria quimiosmótica e essencial para a síntese de ATP [1][2][4].

A fosforilação oxidativa por sua vez é responsável por formar 34 ATP's dos 38 que são formados no processo de respiração aeróbica, assim sendo de extrema importância para a produção de energia no nosso organismo [1][2].

Componentes e funcionamento da cadeia respiratória

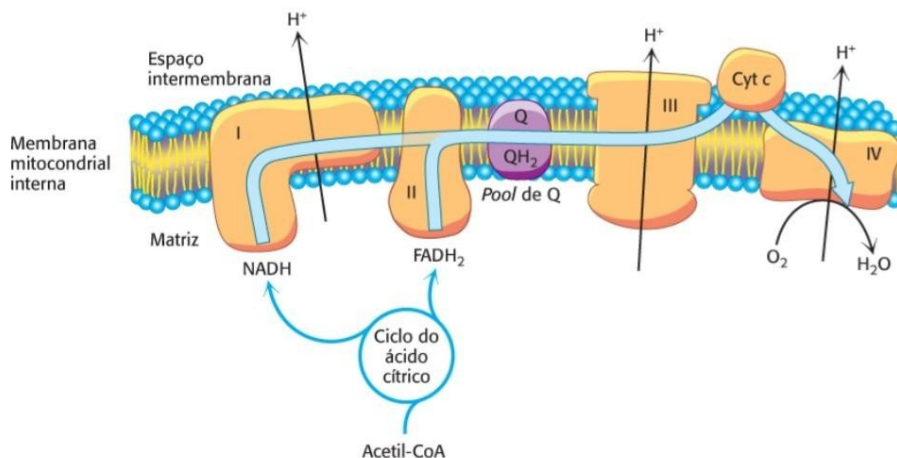


Figura 1 – cadeia de transporte de elétrons. Figura retirada do livro *Bioquímica*, Ed. 9ª de M. Berg, J.; Tymoczko, J.L.; Stryer L.; Gatto, G.J. [5]

A cadeia respiratória mitocondrial, ilustrada na figura 1, está presente na membrana interna da mitocôndria sendo composta por 4 componentes fixos: o Complexo I, também chamado de NADH desidrogenase, o Complexo II, também chamado de Succinato desidrogenase, o Complexo III e o Complexo

IV, também chamado de Citocromo C oxidase e 2 móveis, a Coenzima Q ou ubiquinona, que é composta por unidades isoprenoides cada uma com 5 carbonos e por um composto benzênico com duas funções cetonas e o Citocromo C. Esses componentes estão organizados em ordem crescente em relação ao potencial

de redução, o que permite que os elétrons passem de um componente para o outro de forma espontânea, não gastando energia e em ordem decrescente em relação a ela, o que resulta em uma passagem de eletrônica de um componente mais energético para um menos energético, liberando, assim, energia. Além dos componentes já descritos, a cadeia respiratória também é composta pela ATP Sintase [1][3][4][5][6].

Em segunda análise, dentro dos componentes da cadeia respiratória estão os grupos prostéticos, que são os centros de oxirredução, de modo que eles são efetivamente os responsáveis por realizar o transporte de elétrons, ou seja, sofrem redução quando recebem os elétrons e oxidação quando doam os mesmos. Nesse sentido, internamente no Complexo I têm-se os grupos prostéticos Flavina mononucleotídeo (FMN) e os Centros ferro-enzofre; no Complexo II têm-se o FAD e os Centros ferro-enzofre; já no Complexo III têm-se um Grupamento heme, dois Citocromos B (b₅₆₂ e b₅₆₆ que apresentam potenciais de oxirredução diferentes), o Citocromo c, que possui um grupamento heme como grupo prostético e Centros ferro-enzofre e, por fim, no Complexo IV têm-se o Cobalto, o Citocromo A e o Grupamento heme, sendo tanto a Ubiquinona e o Citocromo C, os próprios grupos prostéticos [1][3][4][5][6].

A produção de energia ocorre a partir dos 4 NADH H⁺ produzidos na glicólise, que a partir das lançadeiras do glicerol fosfato e do malato, são reoxidados, promovendo a formação de FAD e NAD reduzidos dentro da mitocôndria. Além dessas coenzimas reduzidas provenientes da glicólise, há os 6 NADH H⁺ e os 2 FADH₂ formados ao final do Ciclo de Krebs e da sua fase preparatória. Dessa forma, os ATPs podem ser formados, visto que esses complexos derivados da vitamina B vão para a cadeia respiratória, onde sofrerão o processo de fosforilação oxidativa, e como consequência, formar a moeda energética do corpo humano. A cada NAD reduzido serão formadas 3 moléculas energéticas e a cada FAD reduzido serão formados 2 moléculas de ATP, uma vez que a razão P/O, ou seja, quantas moléculas de oxigênio precisam ser consumidas para sintetizar 1 ATP, para o NADH é 3 e para o FADH₂ é 2. Com isso, os 10 NADH formados na Glicólise, no Ciclo de Krebs e na sua fase preparatória produzirão 30 moléculas de ATP e os 2 FADH formados no Ciclo de Krebs serão formadas 4 moléculas de ATP, totalizando 34 moléculas de ATP [1][3][4][5][6].

O processo da fosforilação oxidativa tem início com a NADH desidrogenase, em que os dois elétrons presentes no NADH₂ são transferidos inicialmente para o grupo

prostético FMN, produzindo a sua forma reduzida FMNH₂, que por sua vez reduzirá as proteínas ferro-enxofre, cujos grupos mais comuns são 2Fe-2S e 4Fe-4S. Essas proteínas serão reoxidadas pela Ubiquinona, um composto lipossolúvel que capta os elétrons e se transforma na sua forma reduzida, o ubiquinol. Essa passagem de elétrons promove o bombeamento de quatro prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar [1][3][4][5][6].

A Succinato desidrogenase possui como um dos grupos

prostéticos a flavina-adenina-dinucleotídeo (FAD), que é reduzida durante o Ciclo de Krebs pela oxidação do succinato a fumarato. O FADH₂ transfere seus elétrons para os centros Fe-S que os doam para a Ubiquinona. Diferentemente dos outros complexos, o Complexo II não libera energia suficiente durante as suas reações para bombear prótons, de modo que a energia produzida vai auxiliar no bombeamento de prótons nos Complexos III e IV [1][3][4][5][6].

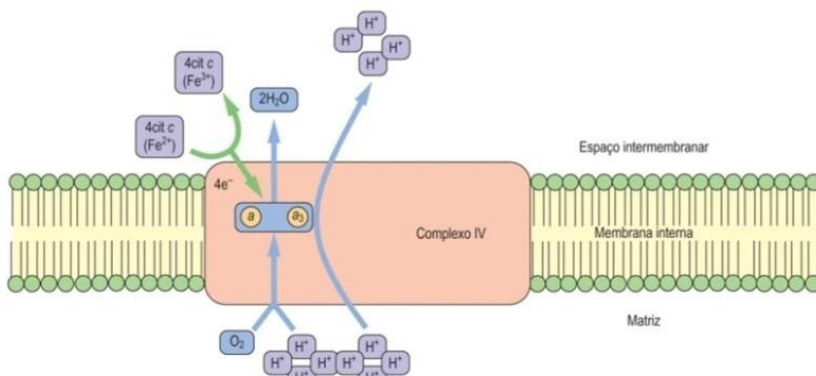


Figura 2 – complexo IV. Ilustração retirada do livro *Bioquímica Médica*, 5ª Ed. de Baynes, J.W.; Dominiczak, M.H. [6]

Nesse sentido, o Complexo III vai receber os elétrons vindos da Coenzima Q, de modo que eles passem dos citocromos B para o citocromo C1, que transfere os dois elétrons recebidos para o Citocromo C, reoxidando esse complexo fixo. Em consequência, ocorre o bombeamento de 4 prótons, 2 da matriz mitocondrial e 2 da Ubiqui-

nona, que se fundem à membrana do Complexo III, sendo totalmente oxidada, fornecendo os outros 2 prótons. A partir do Citocromo C, os elétrons serão transferidos para o Complexo IV, ilustrado na figura 2, primeiramente para o centro redox CuA, que contém dois íons cobre, e então para o grupamento heme a. Posteriormente, esses elétrons vão

passar para um centro binuclear composto por um átomo de ferro do grupamento heme a₃ e um íon de cobre do centro redox CuB, que vão transferir 4 elétrons para o

aceptor final, o O₂. Esse complexo, portanto, bombeia dois prótons para o espaço intermembranas [1][3][4][5][6].

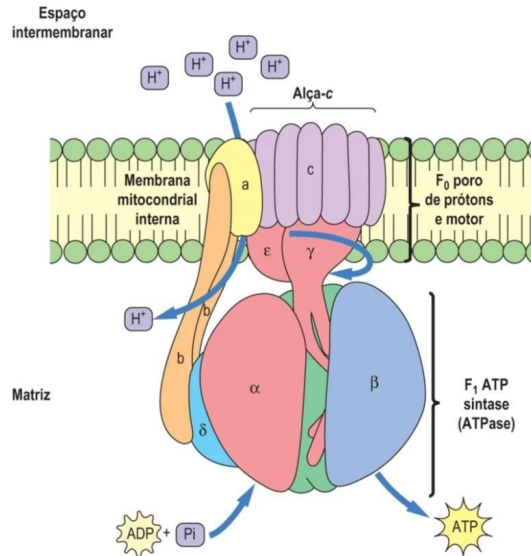


Figura 3 – ATP Sintase. Ilustração retirada do livro *Bioquímica Médica*, 5ª Ed. de Baynes, J.W.; Dominiczak, M.H. [6].

Além desses complexos, temos, na membrana mitocondrial interna, a ATP Sintase, ilustrada na figura 3, que é composta por um Componente F₁, formado por três subunidades alfa, três beta, onde se encontra o sítio ativo que catalisa a síntese de ATP, uma gama, uma ômega e uma epsilon e por um componente F_o, formado por uma subunidade a, duas subunidades b e doze subunidades c. Visto isso, por meio do sítio de entrada na subunidade a, o H⁺ presente no espaço intermembrana entra na ATP Sintase,

pulando para as 12 subunidades c até conseguir entrar em contato com o seu sítio de saída presente do outro lado da subunidade a. Essa passagem do H⁺ de uma subunidade c para outra gera uma rotação, o que promove uma mudança conformacional no componente F₁ que é fixo, assim expondo o sítio que catalisa a formação de ATP presente na subunidade beta. Em cada subunidade beta ocorre uma parte da formação do ATP, sendo necessários 3 prótons para gerar a força próton-motriz para formar 1 ATP

[1][3][4][5][6].

Dessa forma, a energia elétrica é transformada em energia química, uma vez que a passagem de elétrons pelos complexos da cadeia respiratória é responsável por promover o bombeamento de prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranas, gerando uma alta concentração de H^+ , quando

comparado com a matriz mitocondrial. Essa diferença de concentração aliada a impermeabilidade da membrana mitocondrial interna a prótons, faz com que o H^+ vá do local mais concentrado para o menos concentrado passando pela ATP Sintase, assim, finalmente gerando energia [1][3][4][5][6].

Inibidores da cadeia respiratória

Inibidores	Componentes da Cadeia Respiratória
Barbitúricos (hipnóticos)	Complexo I
Rotenona (inseticida)	Complexo I
Malonato	Complexo II
Antimicina A (antibiótico)	Complexo III
Cianeto (CN^-) e Monóxido de Carbono (CO)	Complexo IV
Oligomicina	ATP Sintase

Alterações provocadas pelo cianeto

A cadeia transportadora de elétrons em uma mitocôndria pode ser inibida pela interferência em qualquer um dos 3 principais processos dessa cadeia: na translocação de ADP/ATP, na ação da ATP Sintase diretamente e no transporte de elétrons pelos complexos [1][2][3]. Nesse sentido, inibidores da ADP/ATP translocase, quando presentes, fazem com que nenhum ADP seja transportado para a ATP Sintase,

onde ocorre a fosforilação, através da membrana interna. Além disso, esses inibidores também impossibilitam que o ATP seja transportado para fora da mitocôndria. Já no caso da ação sobre a ATP Sintase, a sua inibição direta promove a ausência da fosforilação do ADP, visto que o gradiente eletroquímico, ou seja, de H^+ , não é quebrado, assim, não permitindo que outros prótons sejam bombeados para o espaço intermembranas, o que leva ao cessa-

mento da transferência de elétrons. Um exemplo desse tipo de inibidor é o antibiótico oligomicina. Do mesmo modo, um bloqueio do complexo I, III ou IV, que inibe a passagem de elétrons por meio da cadeia até o O₂, acceptor final, também interrompe tanto a formação de ATP como a translocação de ADP/ATP através da membrana interna da mitocôndria, de maneira retrógrada [1][2][3][4][5][6].

Dentre as diversas substâncias classificadas como inibidores de complexos, está o íon cianeto (CN⁻), um inibidor potente dos complexos da cadeia respiratória, que se liga principalmente ao Fe³⁺ presente nos grupos prostéticos dentro dos complexos, especialmente presente no quarto complexo da cadeia transportadora de elétrons, na membrana interna das mitocôndrias das células eucarióticas [1][2][3]. Essa substância pode ser levada ao sistema de transporte de elétrons como um gás dissolvido após a inalação de HCN ou ingerido como um sal, como o KCN, ou ainda como um medicamento que leva a formação de CN⁻, como o nitroprusiato [11][12][13].

Com a ligação do cianeto ao Fe³⁺, forma-se um complexo estável entre o ferro e o cianeto, de modo que o ferro se torna indisponível para realizar o processo de oxirredução, assim, interrompendo o transporte de elétrons. Sabendo que

o fluxo de elétrons pelos complexos I, III e IV está associado ao transporte de prótons da matriz para o espaço intermembranas, a ligação do cianeto causa uma inibição enzimática que impede o transporte de elétrons pelos complexos até o O₂, interrompendo a cadeia transportadora como um todo. Como consequência, a síntese acoplada de ATP é bloqueada, pois, sem o fluxo de elétrons, não haverá energia eletroquímica gerada pela diferença de concentração de prótons, o que impossibilita a fosforilação do ADP em ATP [1][3].

Ademais, com o uso desse inibidor, os aceptores intermediários de elétrons não são reoxidados, parando não só a fosforilação oxidativa, mas também a glicólise, a etapa preparatória para o Ciclo de Krebs e o próprio Ciclo de Krebs [1][2][3].

Além disso, o Cianeto também se liga ao ferro presente na hemoglobina formando um complexo parcialmente estável, de modo que o oxigênio não consegue se ligar ao ferro para ser transportado pelas hemácias, assim, resultando em hipóxia, o que causa danos aos órgãos mais sensíveis à falta de oxigênio, como o coração e o cérebro [1][2][3][11][12]. Entretanto, o envenenamento por cianeto é reversível, se tratado apropriadamente e imediatamente, como será discutido no caso clínico a seguir [11][12][13].

Portanto, o bloqueio da cadeia

respiratória acrescido da diminuição do transporte de oxigênio promove um aumento da produção de subprodutos ácidos devido à mudança para a via anaeróbia alternativa, em consequência da inibição da via glicolítica aeróbia [1][2][3][4][5].

Discussão

O caso clínico retirado do livro Casos Clínicos em Bioquímica (Lange) do autor Eugene Toy, foi selecionado a fim de aprofundar o entendimento da bioquímica médica relacionada a uma das mais importantes formas de intoxicação por cianeto que pode ser encontrada na prática médica atual, uma vez que o caso se relaciona diretamente com o manejo da crise hipertensiva emergencial [3].

A hipertensão arterial ou pressão alta, ocorre quando a pressão nas artérias se mantém elevada de forma persistente, podendo ou não apresentar sintomas característicos. Muitas vezes, a causa exata é desconhecida, mas pode estar associada aos “maus do século”: obesidade, sedentarismo, estresse, tabagismo, alcoolismo e consumo excessivo de sal. Só no Brasil, os gastos financeiros com hospitalizações no SUS por doenças cardiovasculares associadas à hipertensão arterial aumentaram 32%, e em reais, de 2010 a 2019, passando de R\$ 1,6 bilhão para R\$ 2,2 bilhões nesse pe-

ríodo [9]. Isso demonstra o quanto essa doença é prevalente no país e alerta para a necessidade de um maior aprofundamento médico em relação ao manejo das crises [9][10].

Visto isso, muitos indivíduos só descobrem os seus problemas pressóricos devido a uma crise hipertensiva emergencial, ou ainda muitos pacientes negligenciam o tratamento para a hipertensão e acabam sofrendo também com a crise. Como o medicamento nitroprusiato, que será apresentado na discussão do caso clínico a seguir, é um dos medicamentos envolvidos no controle da crise emergencial da hipertensão e possui em sua estrutura complexa o CN^- , podendo desencadear a intoxicação quando em doses acidentalmente erradas, decidimos utilizar essa maneira de envenenamento para explicar o que ocorre com o organismo quando diante desse estresse, visto a prevalência e a gravidade da HA no contexto da saúde pública e privada. Finalmente, cabe ressaltar que existem outras maneiras de intoxicação/envenenamento por cianeto, mas são poucas as diferenças que ocorrem no organismo de uma forma para a outra, e também serão discutidas ao longo do artigo [3][9][10].

Nesse sentido, a exemplificação associada à medicina, principalmente o estudo de casos e relatos clínicos, contribui para o melhor entendimento, aprendizado e fixa-

ção do conteúdo abordado e por isso decidimos fundamentar os conceitos da intoxicação por cianeto com base em um desses casos de importância para a literatura médica [7][8].

O nitroprussiato

O medicamento nitroprussiato de sódio foi descoberto no final de 1800, e a partir de 1950 tem sido estudado como potencial anti-hipertensivo ao agir como vasodilatador arterial e venoso, reduzindo a pré e a pós carga, melhorando, assim, a função cardíaca e hemodinâmica dos pacientes [11][12][16][19]. Desde 1974 foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o manejo de emergências hipertensivas, por ter um rápido início de ação e fácil administração. Entretanto, o desenvolvimento de pesquisas aplicadas vêm demonstrando controvérsias sobre o potencial de efeitos tóxicos dessa medicação [11][12][19].

A molécula que compõem o nitroprussiato é complexa e contém em sua estrutura 5 grupamentos cianos, que ao sofrer metabolização, libera esses grupos, que, por vezes, podem produzir a toxicidade por cianeto no indivíduo [12][13].

O nitroprussiato interage com a oxihemoglobina no sangue para produzir metemoglobina enquanto libera CN e óxido nítrico, que por sua vez ativará a guanilato ciclase

no músculo liso vascular para produzir guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que quando possuem suas concentrações aumentadas no interior dessas células, inibem a entrada de cálcio na célula e promovem um aumento da recaptação do mesmo pelo retículo, diminuindo, assim, a contração dos miofilamentos, promovendo a vasodilatação desejada no manejo da crise hipertensiva emergencial [11][12][19].

O cianeto a partir do nitroprussiato e seus destinos

O cianeto liberado da molécula de nitroprussiato possui 3 destinos distintos: pode reagir com íons tiosulfato para produzir tiocianato, que é catalisado pela enzima mitocondrial rodanase, conhecida também como tiosulfato sulfurtransferase, para ser eliminada via renal, sendo esse seu principal destino [11][12][14][19]. Entretanto, há um limite de produção de tiocianato para ser excretado altamente dependente da síntese endógena de íons tiosulfato a partir da metionina e da cisteína, que podem ser esgotadas com 50mg de nitroprussiato. Além dessa forma, uma pequena quantidade de cianeto pode se ligar ao ferro ferroso (Fe^{2+}) da hemoglobina e formar uma estrutura denominada cianohemoglobina, que é incapaz de transportar oxigênio, exacerbando ainda mais a hipóxia aos tecidos provocada pelo cianeto.

Também, cabe destacar, que o organismo utiliza as reservas de hidroxocobalamina, vitamina B12, que possui como mecanismo de desintoxicação a ligação do cianeto ao cobalto presente na estrutura da hidroxocobalamina, formando assim a cianocobalamina, a qual é excretada por via renal [11][12].

O acúmulo suprafisiológico de cianeto e a fosforilação oxidativa

Quando esses destinos do cianeto se esgotam, há um acúmulo da substância, que por sua vez interrompe o metabolismo aeróbico ao inibir o final da fosforilação oxidativa da cadeia respiratória, já que o CN se liga ao ferro férrico (Fe^{3+}) principalmente na enzima citocromo oxidase, a tornando inativa e alterando a transferência de elétrons para o oxigênio [1][3][12][15]. Como resultado, há uma troca do metabolismo aeróbico para o metabolismo anaeróbico para compensar a baixa produção de ATP, o que leva à depleção de adenosina trifosfato celular, ao deslocamento para a via de produção do lactato a partir do piruvato e ao rápido acúmulo de ácido láctico. Embora a inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial não seja a única consequência do acúmulo de cianeto, essa tem sido a principal alteração causada por esse íon no organismo quando em doses tóxicas, levando ao desenvolvimento de grave acidose láctica [3][12]

[16][19].

Dessa forma, o organismo utiliza as reservas endógenas de tiosulfato, metahemoglobina e de hidroxocobalamina, vitamina B12. Esse reservatório endógeno se esgota e algumas estratégias clínicas são utilizadas para manter a excreção do cianeto em excesso e reverter o envenenamento [11][12][14][16][19].

O manejo e a antídoto terapia para reverter a intoxicação por cianeto

Dentre as estratégias, destaca-se a administração exógena de nitrito de sódio, de tiosulfato de sódio e de hidroxocobalamina. Também são utilizadas para a desintoxicação por cianeto as enxofre-transferases, a cobinamida e a dimetil trissulfeto [12][17][19].

Nesse sentido, podemos destacar a administração exógena de nitritos, que visam formar metemoglobina para se ligar ao cianeto e deslocá-lo do íon férrico da citocromo oxidase e recuperar, assim, o metabolismo aeróbico essencial para a sobrevivência [12][15][19]. O nitrito de sódio oxida o ferro da hemoglobina para formar a cianohemoglobina, desviando o cianeto da sua ação inativadora sobre a citocromo oxidase, o afastando da mitocôndria. Esse deslocamento do cianeto do complexo IV da cadeia respiratória para a metemoglobina ocorre pois o cianeto parece se ligar

preferencialmente ao íon férrico da metemoglobina em vez do íon férrico da citocromo oxidase a₃ na mitocôndria. Esse processo permite que a mitocôndria possa voltar a funcionar com o transporte de elétrons adequado, recuperando a respiração celular aeróbica e permitindo que as células sejam capazes de gerar ATP, cessando a produção de ácido láctico [1][2][11][12].

Além disso, cabe salientar que a vasodilatação e a hipotensão são efeitos adversos importantes dos nitritos. O nitrito de sódio deve ser administrado lentamente com monitoramento frequente da pressão arterial [11]. Se houver queda da pressão, essa pode ser tratada com fluidos intravenosos e vasopressores. Outra consideração importante a respeito do nitrito de sódio é em relação a produção de metemoglobina. Embora esse processo libere as células para continuar o metabolismo aeróbico, a metemoglobinemia reduz o nível de hemoglobina circulante, ou seja, diminui a quantidade de hemoglobina disponível para se ligar ao oxigênio e transportá-lo aos tecidos, podendo exacerbar a hipóxia provocada pela intoxicação por cianeto, principalmente em pacientes com algum fator de risco para baixa oxigenação, como, por exemplo, pacientes com insuficiência cardiopulmonar. O nitrito de sódio também deve ser evitado em pacientes grávidas devido ao estresse

oxidativo na hemoglobina fetal [11][12][19].

Já o tiossulfato de sódio aplica uma molécula de enxofre à rodanase e permite a formação de tiocianato e a regeneração da enzima nativa. Esse composto é administrado com o objetivo de limpar o cianeto remanescente no corpo, agindo como um doador de sulfidríla. O cianeto extracelular não ligado se liga ao enxofre do tiossulfato para formar o tiocianato, metabólito menos tóxico, excretado via renal. É preciso se atentar com essa substância, pois ocasionalmente pode causar uma reação de hipersensibilidade e hipotensão, dependendo da taxa de infusão [11][12][16][19].

Ademais, a hidroxocobalamina tem sido usada para tratar o envenenamento agudo por cianeto por mais de 30 anos. Como anteriormente citado, a hidroxocobalamina desintoxica o cianeto ao se ligar a ele para formar a cianocobalamina (vitamina B12), não tóxica, sendo dessa forma excretada pelos rins [13][14][15][18]. A cianocobalamina libera o cianeto a uma taxa lenta, que é responsável por permitir que a enzima rodanase hepática desintoxique o cianeto sem causar aumento de cianeto livre. Ademais, o cianeto tem uma afinidade maior pela hidroxocobalamina do que pela citocromo oxidase dentro das mitocôndrias e assim libera essa organela para retornar a respiração celular

aeróbica [13][14][18].

Outra característica que merece destaque é que a hidroxocobalamina se liga ao cianeto sem formar metemoglobina, o que permite com que ela possa ser usada para tratar pacientes intoxicados por cianeto sem comprometer a capacidade de transporte de oxigênio da hemoglobina [13][14][18]. Essa propriedade é especialmente importante para os pacientes que já possuem concentração previamente reduzida de hemoglobina útil. Essa característica em especial torna a hidroxocobalamina um antídoto eficaz e seguro contra o envenenamento por cianeto [11][13][18].

Além dessas principais estratégias, também é possível utilizar outras substâncias para contornar a intoxicação, como os Indutores de metemoglobinemia: Nitrito de amila, nitrito de sódio e 4-dimetilaminofenol [11][17][19]. Antídotos à base de nitrito, como anteriormente citado, oxidam a hemoglobina para metemoglobina que por sua vez fornece um atraente sítio de ligação alternativo para cianeto, o deslocando do citocromo, e formando um composto menos tóxico para ser excretado [12][19].

Também estão sendo desenvolvidas pesquisas sobre antídotos melhores e mais seguros contra envenenamento por cianeto. Dentre eles, foi demonstrado que o dinitrato de isossorbida pode ter um po-

tencial para ser um antídoto contra envenenamento por cianeto. É possível destacar também o 4-Dimetilaminofenol, um potente indutor de metemoglobina que é usado como antídoto de escolha na Alemanha e na Áustria [17][19].

Sintomas e diagnóstico da intoxicação endógena por cianeto

Nesses casos de exposições ao cianeto em concentrações suprafisiológicas, os sintomas manifestam-se em alguns minutos e são os mais variados. Em alguns casos, a intoxicação por cianeto pode rapidamente levar à morte antes que os resultados laboratoriais que confirmem a intoxicação, como a dosagem sanguínea de tiocianato, estejam disponíveis, e alguns sobreviventes de casos graves podem apresentar sequelas neurológicas, incluindo parkinson, distonia e discinesia, refletindo o envolvimento das estruturas dentro dos gânglios da base [11][12][16].

Por serem mais sensíveis à hipóxia, a disfunção do sistema nervoso central e do sistema cardiovascular são as mais proeminentes na intoxicação por cianeto [11]. Há também a presença de sinais inespecíficos de envenenamento como náusea, vômito, dor de cabeça, tontura, confusão, coma, convulsões, pupilas dilatadas e sinais vitais anormais [3][12][14].

Entretanto, espera-se dois si-

nais específicos no envenenamento por cianeto: a pele vermelho-cereja e o odor de amêndoa amarga no hálito do paciente. No entanto, o odor não é uma suposição válida porque metade da população não consegue detectar esse odor especificamente. O envenenamento por cianeto ainda pode causar insuficiência renal, insuficiência hepática e rabdomiólise [11][12][13][19].

Além disso, a presença da pele vermelho-cereja na apresentação inicial, que é um resultado do aumento da saturação de oxigênio da hemoglobina venosa, que indica que o cianeto está impedindo as células de fazerem a troca gasosa dos tecidos de forma eficiente, não tem uma incidência previsível nos casos [11][12][13][16].

Para a realização do diagnóstico por intoxicação de cianeto, uma série de testagens laboratoriais podem ser realizadas, incluindo a dosagem de lactato, a dosagem de carboxihemoglobina e de metahemoglobina, a gasometria arterial, a dosagem de cianeto, a saturação de oxigênio, a dosagem dos níveis de acetaminofeno e de salicilato para descartar ingestões comuns, a bioquímica básica, etc [11][12][13][14]. O nível de cianeto sérico é o teste confirmatório para envenenamento por cianeto entretanto, por possuir algumas particularidades específicas e limitadoras, uma alternativa para o diagnóstico clínico é a utilização

do marcador lactato, que, em casos de intoxicação por cianeto, apresenta valores de concentração plasmática iguais ou superiores a 90 mg/dL [12][16][19].

Vale ressaltar que os pacientes envenenados por cianeto têm uma concentração elevada de lactato no sangue devido ao deslocamento do metabolismo para a via anaeróbica. Pode haver também uma hiperóxia venosa, devido ao oxigênio não ser utilizado no metabolismo celular pelo bloqueio da cadeia respiratória causado pelo cianeto, como detalhado anteriormente. No entanto, este é um achado não específico e pode resultar de outros inibidores da fosforilação oxidativa, como monóxido de carbono e sulfeto de hidrogênio. Os níveis de carboxihemoglobina e metemoglobina devem ser verificados, principalmente se houver alguma preocupação com a exposição simultânea a outro agente tóxico. [11][12][13][16][19].

Portanto, o envenenamento por cianeto é pouco comum e característico, logo, fazer o diagnóstico confirmatório, necessita de um alto índice de suspeita clínica com base na história e na apresentação do quadro [11][12][19].

Devido a toxicidade do cianeto ser rapidamente letal, os médicos devem estabilizar as vias aéreas e a circulação do paciente imediatamente. O acesso intravenoso deve ser estabelecido e o monitoramento

cardíaco deve ser iniciado [11][15][16][19]. A intubação é geralmente necessária e o oxigênio de alto fluxo deve ser prontamente administrado independentemente da leitura da oximetria de pulso, uma vez que, estudos recentes demonstram que o oxigênio a 100% de saturação pode aumentar a eficácia da terapêutica do antídoto administrado, competindo com o cianeto pelos seus locais de ligação [11]. Além dos cuidados no suporte básico, a administração in bolus intravenosos rápidos de fluidos isotônicos e vasopressores devem ser feitas conforme o necessário para o tratamento da hipotensão. Para o controle das convulsões, os benzodiazepínicos devem ser utilizados. Para a descontaminação e lavagem gastrointestinal, deve-se utilizar rapidamente carvão ativado [11][12][15][16][19].

Ademais, é importante ressaltar alguns cuidados que os profissionais da saúde devem ter com o paciente intoxicado por cianeto como isolar a êmese e descartá-la adequadamente e a utilização de trajas de proteção, como máscaras faciais, protetores oculares e luvas duplas, durante a descontaminação [11][12][16].

O nitroprussiato, embora eficaz como vasodilatador de rápida ação em emergências hipertensivas, possui riscos significativos de toxicidade devido à liberação de cianeto durante sua metabolização. No caso

da paciente, o acúmulo de cianeto pela administração do medicamento excedeu a capacidade de detoxificação fisiológica dos 3 mecanismos envolvidos nesse processo, levando aos principais sintomas como náuseas, vômitos, hálito de amêndoas, acidose metabólica e comprometimento respiratório.

A toxicidade do cianeto ocorre por sua inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial, interrompendo a produção de ATP e desviando o metabolismo para a via do ácido láctico, causando acidose láctica, a principal e mais importante manifestação clínica do quadro de intoxicação por CN^- . Esse importante achado diagnóstico foi reforçado pela detecção de acidose metabólica na gasometria arterial.

O manejo dessa paciente deve incluir a descontinuação imediata do nitroprussiato, suporte ventilatório com oxigênio de alto fluxo e a administração de antídotos específicos, como tiosulfato de sódio, hidroxibalamina e nitrito de sódio, para neutralizar o cianeto. Esses agentes atuam restaurando a função mitocondrial e promovendo a excreção renal do tiocianato. O acompanhamento cuidadoso da função renal, além da correção da acidose metabólica e controle da pressão arterial, são cruciais para evitar a progressão dos sintomas e promover a recuperação.

Em resumo, o uso do nitro-

prussiato deve ser cuidadosamente monitorado em ambientes críticos, para evitar complicações potencialmente fatais de toxicidade por cianeto e tiocianato.

Outros mecanismos de envenenamento por CN⁻

Existem diversos outros mecanismos de envenenamento por cianeto, dentre eles está a inalação de CN⁻, que ocorre principalmente em incêndios em locais fechados, visto que ocorre a queima incompleta de materiais como algodão, madeira, papel, acrílicos, entre outros, formando o gás HCN. Esse gás é incolor, solúvel em água e em etanol, menos denso que o ar e possui a capacidade de se dispersar rapidamente, podendo ser inodoro ou possuir um odor característico de amêndoas amargas [20].

Quando inalado, o cianeto é absorvido rapidamente pela via respiratória, sendo distribuído para todos os tecidos, onde se liga a proteínas como a citocromo C oxidase, inibindo a sua atividade, o que faz do HCN um poderoso asfixiante químico, o que resulta em hipóxia severa por impedir a utilização de oxigênio pelos tecidos. Essa ação promove a lesão de diversos órgãos, principalmente aqueles mais sensíveis à escassez de oxigênio como o coração e o cérebro. Dessa forma, devido a lesão desses órgãos, posteriormente, a hipóxia passa a ocorrer

devido a hipoventilação e a diminuição do débito cardíaco [20].

Outra forma de intoxicação é pela ingestão de cianeto, uma vez ingerido, o cianeto é absorvido rapidamente pela via oral, de modo que esse íon se equilibra na corrente sanguínea entre o ânion cianeto e o ácido cianídrico não dissociado conforme a equação $\text{CN}^-(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O}(\text{L}) \leftrightarrow \text{HCN}(\text{L}) + \text{OH}^-(\text{aq})$, sendo distribuído para todos os tecidos, onde o cianeto inibe a citocromo C oxidase [21].

Alguns dos sinais e sintomas dessa intoxicação são cefaleia, desorientação, taquicardia, taquipneia, hipotensão, dor abdominal, cianose, cor avermelhada da pele, dentre outros. Já em casos fatais, o cheiro de amêndoas amargas, livores e lesões orais, esofágicas ou gástricas são os achados clássicos em caso de ingestão [21].

Conclusão

Tendo em vista os aspectos apresentados, não restam dúvidas de que as alterações provocadas pela intoxicação por cianeto na respiração aeróbica e suas consequências são comprometedoras para a vida. Nesse sentido, é possível observar que esse tipo de intoxicação pode ocorrer de maneira indireta através do medicamento para tratamento de crise hipertensiva emergencial, nitroprussiato, e que o conhecimento dessa possibilidade

deve ser altamente reconhecido pelos médicos e pela equipe de saúde dos hospitais, a fim de que todos saibam dos riscos que uma dose errada pode causar ao paciente, desde de sequelas neurológicas até o óbito.

Com grande preocupação a respeito desse tipo de envenenamento, o presente artigo ressalta a importância do conhecimento aprofundado no assunto com base nos conceitos da bioquímica médica envolvidos para que se possa evitar esse grave transtorno ao paciente e para que, se o mesmo vier a ocorrer acidentalmente, os médicos e suas respectivas equipes sejam capazes de reverter o quadro e salvar a vida do paciente, configurando o objetivo supremo e irrevogável da medicina.

Finalmente destaca-se a importância da continuação dos estudos a respeito do manejo adequado do paciente intoxicado por cianeto principalmente pela via incidental medicamentosa, o aprofundamento e a revisão de obras científicas já existentes e em andamento para que cada vez mais seja aperfeiçoado o entendimento a respeito do importante assunto.

Referências Bibliográficas

- [1] Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Hoskins, A. A. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 8ª. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.
- [2] Rodwell, V. W.; **Bioquímica ilustrada de Harper**. Porto Alegre, RS: Grupo A, 2021.
- [3] Toy, E. C. et al. **Casos Clínicos em Bioquímica (Lange)**; Ed. 3ª, AMGH, 2016.
- [4] Motta, V.T. **Bioquímica Básica**. 2ª. Ed; Laboratório Autolab LTDA, 2005.
- [5] M. Berg, J.; Tymoczko, J.L.; Stryer L.; Gatto, G.J.; **Bioquímica**, Ed. 9ª, Gen/Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2021.
- [6] Baynes, J.W.; Dominiczak, M.H. **Bioquímica Médica**, 5ª Ed., Elsevier Rio de Janeiro, 2019.
- [7] Tureck, F. et al. **Estratégias de ensino do raciocínio clínico nos cursos de Medicina do Brasil – revisão integrativa**. Revista Brasileira de Educação Médica | 47 (1) : e17, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v47.1-20220032>.
- [8] Bregagnollo, G. H. et al. **Raciocínio Clínico de Estudantes de Medicina no Ciclo Básico**. Revista Brasileira de Educação Médica; pg 44 (1) : 44-49; 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v41n1RB20160014>.
- [9] Barroso, W.K.S., Rodrigues, C.I.S., Bortolotto, L.A., Mota-Gomes, M.A., Brandão, A.A., Feitosa, A.D.M., et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658.
- [10] Bakris, G.L. **Hipertensão Arterial**, MANUAL MSD VERSAO SAÚDE PARA A FAMÍLIA. Set. 2023. <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist/C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertens%C3%A3o-arterial/hipertens%C3%A3o-arterial>.
- [11] Hamel, J. **A review of acute cyanide poisoning with a treatment update**. Crit Care Nurse [Internet]. 2011 Feb; 31(1):72–81; quiz 82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285466>.
- [12] Lockwood, A. et. al. **Sodium nitroprusside-associated cyanide toxicity in adult patients – fact or fiction? A critical review of the evidence and clinical relevance**. Journal of Clinical Trials Dove Medical Press Ltd. 2010. DOI: 10.2147/OAJCT.S7573.
- [13] Ministério Da Saúde, **Disponibilização do cloridrato de hidroxocobalamina para o tratamento de intoxicações por cianeto no âmbito da assistência farmacêutica** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em

Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 44 p. : il.

[14] Ministério da Saúde. **Hidroxocobalamina no tratamento de intoxicações por cianeto**. Brasília, DF: MS, 2016. (Relatório de Recomendação, n. 187). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Hidroxocobalamina_final.pdf. Acesso em: 25 nov. 2021.

[15] Hernandez, E. M. M. et al. **Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas**. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2017. 465 p.

[16] Işık Çikrikçi, G. et al. **General approach to cyanide poisoning: a review article**. Eurasian J Tox. 2020;2(1):1-6.

[17] Lavon, O. et al. **Effectiveness of isosorbide dinitrate in cyanide poisoning as a function of the administration timing**. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Mar 14; 18(1):13.

[18] Pruskowski, K.A. et al. **Outcomes after the administration of hydroxocobalamin**. Int J Burns Trauma. 2020 Oct 15;10(5):231-236. PMID: 33224611; PMCID: PMC7675202.

[19] Berrouet, M.C.; Castaño, M.; Zuluaga, M., **Intoxicación por cianuro posterior ainfusión prolongada de Nitroprusiato de sodio: a propósito de un caso**. Med UPB. 2023;42(2):66-70. DOI:10.18566/medupb.v42n2.a09.

[20] Da Silva, J.P.P. et al. **Intoxicação por inalação de cianeto decorrente de incêndios em ambientes fechados**. Agosto, 2020. Registro DOI:<http://dx.doi.org/10.22280/revintervol>. 13 ed 3.434.

[21] Bordoni, L.S.; Couto, T.J.G; Carmo, S.A.M.C.; Coelho, P.H. **Óbitos decorrentes de intoxicação oral por cianeto–análise de 13 casos e dos riscos ocupacionais envolvidos**. 2023, v.12, n.2, p.122-132, ISSN 2237-9223.