



Brasília, DF | Dezembro de 2025

Relatório de Recomendação
MEDICAMENTO

**Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA,
succimer) em casos de intoxicação “exógena” aguda
por mercúrio**

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde – NATS CDTs / Fiocruz

Carmen Phang Romero Casas

Tayná Felicíssimo G. De Souza Bandeira

Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde. IMS / UERJ

Cid Manso de Mello Vianna

Gabriela Bittencourt González Mosegui

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

Tácio de Mendonça Lima

Monitoramento do horizonte tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Estudo Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemerli Livinalli – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para seleção dos estudos.....	37
Figura 2 Representação esquemática do modelo de custo efetividade.	56

GRÁFICOS

Gráfico 1 . Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada.	60
--	----

QUADROS

Quadro 1 . Perfil toxicológico do mercúrio	14
Quadro 2. Diagnóstico Clínico e Laboratorial por Tipo de Mercúrio	19
Quadro 3 Limiares de biomarcadores para o início da queiação	23
Quadro 4. Quelantes para intoxicação por mercúrio.....	27
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. Erro! Indicador não definido.	
Quadro 5 Pergunta PICOS.....	35
Quadro 6. Características dos estudos incluídos (n = 3).	40
Quadro 7 Resultados dos ensaios clínicos incluídos.	44
Quadro 8 . Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2	47
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).....	49
Quadro 10. Características do modelo de análise de custo efetividade	54
Quadro 11. Características da análise de impacto orçamentário	62

TABELAS

Tabela 1 Parâmetro demográfico e de frequência de complicações.....	57
Tabela 2 Parâmetros de efetividade do DMSA e utilidades.....	58
Tabela 3 . Custos incorporados no modelo	58
Tabela 4 Resultado de custo-efetividade relacionado ao cenário-base	60
Tabela 5. Total de notificações por metais segundo ano de registro da notificação. ...	63
Tabela 6. Cenário de estimativa e projeção da população atendida	63
Tabela 7 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário principal	66
Tabela 8 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário alternativo 1.....	66
Tabela 9 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário alternativo 2.....	66

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	8
2	CONFLITO DE INTERESSE	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	. INTRODUÇÃO.....	12
4.1	Objetivo do parecer	12
4.2	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	12
4.2.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da intoxicação por mercúrio	12
4.2.2	Diagnóstico da intoxicação por mercúrio.....	15
4.2.3	Tratamento da intoxicação por mercúrio	21
4.2.4	DMSA (ácido dimercaptossuccínico, Succimer®)	29
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	31
5.1	Características gerais	31
5.2	Preço disponível ou proposto para a tecnologia.....	31
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	34
6.1	Busca por evidências	34
6.1.1	Termos de busca e bases de dados	35
6.2	Seleção de estudos	35
6.3	Caracterização e limitações dos estudos incluídos	38
7	SÍNTESE DOS RESULTADOS	42
8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	45
8.1	Análise do risco de viés.....	45
9	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	48
10	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	54
10.1	Avaliação Econômica	54
10.1.1	População de interesse	55
10.1.2	Perspectiva	55
10.1.3	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	55
10.1.4	Intervenção e comparadores	55
10.1.5	Método de modelagem.....	55
10.1.6	Desfechos de saúde: expectativa de vida, morbidade e mortalidade	
	56	

10.1.7	Efeito do tratamento e parâmetros de utilidade	57
10.1.8	Estimativas de custos	58
10.1.9	Pressupostos do modelo	59
10.1.10	Análise de sensibilidade	59
10.1.11	Análise de dados.....	59
10.1.12	Resultados	59
10.1.13	Análise de sensibilidade exploratória univariada.....	60
10.1.14	Limitações e potencial para o aperfeiçoamento futuro.....	60
10.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	61
10.2.1	Perspectiva	62
10.2.2	Horizonte temporal	62
10.2.3	População elegível.....	62
10.2.4	Estimativa de recurso e custo	64
10.2.5	Custo do tratamento por paciente.....	64
10.2.6	Cenários e difusão da tecnologia	64
10.2.7	Resultados	64
10.2.8	LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	67
11	REGULATÓRIO DO DMSA EM AGÊNCIAS INTERNACIONAIS.....	67
12	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT).....	68
13	PATENTES.....	68
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
15	REFERÊNCIAS	72

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer), agente quelante, para redução dos efeitos tóxicos agudos por mercúrio nas suas diversas formas químicas, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde (NATS) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) da Fiocruz e pelo Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA ou succímero).

Indicação: redução dos efeitos agudos da intoxicação por mercúrio e seus sais.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE).

Introdução: Do ponto de vista epidemiológico, a exposição ao mercúrio constitui um problema persistente de saúde pública, em países como o Brasil, onde coexistem fontes ambientais, ocupacionais e alimentares de contaminação. Estima-se que milhões de pessoas no mundo estejam expostas a níveis inseguros de mercúrio, sendo a região amazônica um dos principais cenários de preocupação devido à prática do garimpo artesanal de ouro, no qual o metal é amplamente utilizado no processo de amalgamação. O mercúrio apresenta toxicidade variável conforme sua forma química e via de exposição, com manifestações clínicas que vão de distúrbios neurológicos e cognitivos a complicações respiratórias, gastrointestinais e renais. Diante da ausência de antídoto específico, o tratamento é baseado no afastamento da fonte de exposição, suporte clínico e, em casos graves, uso de agentes quelantes. O succímero destaca-se como alternativa oral segura, já consolidada no tratamento de intoxicação por chumbo, e que vem sendo considerada em intoxicações por mercúrio pela sua eficácia e perfil de segurança superior a outros quelantes tradicionais.

Pergunta: O DMSA como terapia de tratamento é eficaz, seguro, custo-efetivo e economicamente viável em casos de intoxicação aguda por mercúrio?

População-alvo: Indivíduos de qualquer faixa etária com intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio.

Tecnologia: Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer). (Embora o medicamento não tenha registro na ANVISA, a sua análise tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990).

Comparador: Cuidados usuais no SUS ou placebo.

Processo de busca e análise de evidências científicas: O processo de busca das evidências foi conduzido nas bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier), The Cochrane Library e LILACS até 5 de agosto de 2025. Também foram conduzidas buscas no Google Acadêmico e buscas manuais de referências bibliográficas secundárias. A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores e as discrepâncias decididas por consenso. Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com/sem metanálise, ensaios clínicos randomizados em Fase III em diante, estudos intervencionistas e observacionais com grupo comparador que avaliassem o uso de DMSA em indivíduos de qualquer faixa etária com intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio para os desfechos: sintomas relacionados a intoxicação (neurológicos, renais, respiratórios, gastrointestinais, dentre outros), níveis de mercúrio no organismo (níveis sanguíneos e plasmáticos), excreção urinária de mercúrio e eventos adversos. A busca das evidências

disponíveis na literatura resultou em 456 referências. Uma vez excluídas as duplicadas e triadas por meio da leitura de título e resumos, ficaram 15 referências que tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Ao final, três estudos foram selecionados e avaliados com relação ao risco de viés.

Síntese das evidências: Cao et al. (2011) (1) avaliaram funções neurocognitivas e comportamentais aos 2, 5 e 7 anos de idade, utilizando testes como QI, NEPSY, CPRS-S, CPT, CVLTC, WLPB-R, NESS e BASC, e não encontraram diferenças significativas entre os grupos DMSA e placebo em nenhuma medida, incluindo atenção, memória, linguagem, habilidades acadêmicas e comportamento. Sandborgh-Englund et al. (1994) (2) avaliaram sintomas subjetivos e humor por diários e questionários, como o POMS, e não observaram alterações significativas atribuíveis ao DMSA, exceto uma pequena redução imediata na fadiga-inércia, sem relação com os níveis de mercúrio excretado ou sanguíneo, indicando que o tratamento não produziu efeitos clínicos relevantes sobre os sintomas ou funções avaliadas. Além disso, Cao et al. (2010) (3) não relataram diferenças significativas entre os grupos DMSA e placebo em mercúrio total, inorgânico ou orgânico, antes ou após o tratamento. Em Cao et al. (2011) (1), houve uma pequena redução significativa nas concentrações de mercúrio orgânico após uma semana de tratamento com DMSA, mas após cinco meses não houve diferença significativa; a redução média ajustada refletiu a prevenção do aumento relacionado à idade, não uma eliminação ativa do metal. Sandborgh-Englund et al. (1994) (2) encontraram uma modesta, porém significativa, redução diária nas concentrações sanguíneas de mercúrio no grupo DMSA, enquanto os níveis plasmáticos permaneceram semelhantes ao placebo, indicando efeito limitado do tratamento sobre as concentrações de mercúrio. Ademais, Sandborgh-Englund et al. (1994) (2) observaram que o DMSA aumentou significativamente a excreção de mercúrio em 65% ($p < 0,01$), com pico no 7º dia e retorno aos níveis basais no dia 90. Por fim, também relataram eventos adversos ao DMSA, incluindo sintomas gastrointestinais leves e três casos de reações de hipersensibilidade, indicando risco aumentado com uso prolongado. Quanto ao risco de viés, analisada pela ferramenta ROB 2, dois estudos foram considerados de alto risco, enquanto um apresentou algumas preocupações.

Qualidade da evidência (GRADE): A análise GRADE dos estudos avaliados para o uso do DMSA em intoxicação aguda por mercúrio demonstra que os desfechos clínicos, como quociente de inteligência, apresentam muito baixa certeza da evidência. Para a excreção urinária e os níveis plasmáticos de mercúrio, a certeza foi classificada como baixa, enquanto a redução dos níveis sanguíneos de mercúrio e a ocorrência de eventos adversos apresentaram certeza moderada. De modo geral, a confiança nas evidências disponíveis é limitada, reforçando a necessidade de estudos mais robustos.

Avaliação econômica: O modelo foi elaborado na forma de árvore de decisão, avaliando o DMSA comparado a suporte clínico em pacientes adultos expostos a intoxicação aguda por mercúrio. Os resultados sugerem que o DMSA é custo-efetivo (R\$ 18.866,01 por ano de vida ajustado por qualidade), mas a ausência de evidências conclusivas de eficácia e a imprecisão das estimativas de desfechos não permitem que essa hipótese seja rigorosamente testada.

Análise de impacto orçamentário: Estimou-se a população usuária do medicamento com base na mediana e na média (cenário alternativo 1) do total de notificações de intoxicações por metais registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) entre 2010 e 2025. Ademais, incluiu-se um cenário alternativo 2 com a diferença entre os cenários principal e o alternativo 1. No cenário principal, a população inicia com 226 pacientes no 1º ano até 437 pacientes no 5º ano. Dessa forma, o impacto orçamentário iria de R\$ 4.921.404,49 no 1º ano até R\$ 9.525.700,42 no 5º ano, acumulando R\$ 42.134.144,69 no cenário principal (com base na mediana de casos).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias potenciais para pacientes o tratamento da intoxicação aguda por mercúrio.

Patentes vigentes: Até o momento, não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 84/2025, aberta de 31 de outubro a 10 de novembro de 2025, não recebeu inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante para o tema. Assim, não houve participação.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: A discussão evidenciou tensão entre a necessidade sanitária de oferecer tratamento à intoxicação por mercúrio e a baixa certeza das evidências disponíveis. Parte do colegiado destacou a urgência epidemiológica, a plausibilidade biológica e a ausência de alternativas terapêuticas; outra parte expressou preocupação com limitações metodológicas e dúvidas quanto à segurança e efetividade. Após esclarecimentos técnicos, prevaleceu o entendimento de que, apesar das incertezas, a incorporação atende a uma demanda relevante de saúde pública.

Recomendação preliminar: Os membros presentes na 146ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04/12/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer) para intoxicação aguda por mercúrio. Esta decisão levou em conta a necessidade sanitária e a saúde pública, porém as evidências foram consideradas com limitações metodológicas e com grande incerteza.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste relatório é de realizar um Parecer Técnico-Científico (PTC) analisando as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança e o custo-efetividade–do ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico ou ácido dimercaptossuccínico (DMSA, succímero ou Succimer®), para redução dos efeitos agudos da intoxicação por mercúrio, visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

4.2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da intoxicação por mercúrio

O mercúrio é altamente tóxico, com forte impacto no desenvolvimento fetal e infantil, e ocorre nas formas metálica, inorgânica e orgânica, cada uma com toxicidades e riscos à saúde distintos (4–6).

A intoxicação por mercúrio (CID-10: T56.1) (7) constitui um relevante problema de saúde pública, resultante da exposição a esse metal pesado em suas diferentes formas químicas. As manifestações clínicas variam de acordo com o tipo de composto, a dose absorvida e a via de exposição, podendo afetar múltiplos órgãos e sistemas (5–7).

O mercúrio ocorre na natureza em três formas principais, cada uma com características toxicológicas distintas:

1. **Mercúrio elementar (metálico)** – Líquido em temperatura ambiente, evapora a partir de 13 °C, gerando vapores inodoros que se acumulam em áreas baixas e podem se dispersar por sistemas de ventilação. A inalação crônica representa risco significativo, especialmente em ambientes industriais ou após derramamentos domésticos (8–10).
2. **Mercúrio orgânico (metilmercúrio)** – Formado por processos biológicos e químicos naturais, apresenta elevada lipossolubilidade, permitindo bioacumulação no sistema nervoso central (SNC). Em ecossistemas aquáticos, concentra-se progressivamente na cadeia alimentar, tornando o **consumo de peixes contaminados** a principal via de exposição populacional. Populações ribeirinhas e comunidades que dependem da pesca estão entre as mais vulneráveis (8–10).
3. **Mercúrio inorgânico** – Engloba sais formados com cloro, oxigênio, enxofre e nitrogênio, como cloreto mercuroso e mercúrico. Utilizados em cosméticos, medicamentos e baterias, esses compostos são corrosivos para mucosas e podem causar nefrotoxicidade quando ingeridos ou absorvidos pela pele (8–10).

A toxicidade do mercúrio varia conforme sua forma química e a via de exposição, que pode ocorrer por inalação de vapores, ingestão de alimentos contaminados ou absorção cutânea (5,8). Cada uma delas apresenta um perfil toxicológico característico. O **metilmercúrio** — principalmente neurotóxico, afeta o cérebro e o desenvolvimento neurológico fetal, causando déficits cognitivos, convulsões, atraso na fala, perda auditiva e visual, além de prejuízos de memória; em lactentes e crianças pequenas, a exposição crônica pode provocar acrodínia, manifestada por eritema, dor nas extremidades, edema, prurido intenso, sensibilidade à luz, irritabilidade e distúrbios do sono (5). O **mercúrio elementar ou metálico** — a inalação de vapores pode provocar lesões pulmonares agudas e, em exposições prolongadas, sintomas neurológicos como tremores, cefaleia, insônia, alterações de memória e distúrbios motores e cognitivos; alterações neurológicas subclínicas já foram observadas em trabalhadores expostos a concentrações próximas de 20 µg/m³ (8–12). Já os **compostos inorgânicos** — causam efeitos tóxicos no trato gastrointestinal, com sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, e lesões renais, incluindo proteinúria e insuficiência renal; em crianças, a exposição crônica pode resultar em acrodínia; efeitos imunológicos também são relatados, embora sem associação comprovada com câncer em humanos (8–12).

Crianças e fetos constituem os grupos de maior risco. O metilmercúrio atravessa a placenta e compromete o neurodesenvolvimento fetal, causando déficits cognitivos, convulsões, atraso na fala, perda auditiva e visual, e prejuízo de memória. Em lactentes e crianças pequenas, a exposição crônica pode provocar acrodínia, caracterizada por eritema e dor nas extremidades, edema, prurido intenso, sensibilidade à luz, irritabilidade e distúrbios do sono (5).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece limites de segurança para reduzir os riscos à saúde quanto à exposição a metais pesados. Para o mercúrio inorgânico, a ingestão semanal tolerável provisória é de 4 µg/kg de peso corporal, aplicável à exposição por alimentos que não incluem peixes e frutos do mar (5). Nos meios ambientais, os limites são de 6 µg/litro na água e 1 µg/m³ no ar como média anual (5). A OMS também define uma concentração tolerável de 0,2 µg/m³ para exposição inalatória prolongada ao vapor de mercúrio metálico e uma ingestão diária tolerável de 2 µg/kg de peso corporal para o mercúrio total (5). No quadro a seguir encontra-se um resumo do perfil toxicológico.

Quadro 1 . Perfil toxicológico do mercúrio

Forma química	Principais vias de exposição	Órgãos-alvo	Manifestações clínicas
Mercúrio elementar	Inalação de vapores (ocupacional e ambiental)	Sistema nervoso, pulmões e rins	Tremores, cefaleia, insônia, perda de memória, dispneia, nefrotoxicidade
Metilmercúrio	Ingestão de peixes e frutos do mar contaminados	Sistema nervoso central e periférico, feto	Déficit cognitivo, convulsões, perda auditiva e visual, atraso no desenvolvimento infantil
Compostos inorgânicos	Ingestão accidental, absorção cutânea	Rins, trato gastrointestinal, pele	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, lesão renal, irritação cutâneo-ocular

Fonte: (5,9–11)

Esses efeitos reforçam a necessidade de monitoramento ambiental e ocupacional, prevenção de exposições e diagnóstico precoce. A avaliação clínica deve considerar histórico detalhado e dosagem de mercúrio: sangue para exposição a formas orgânicas e urina para formas metálicas e inorgânicas. O tratamento é majoritariamente de suporte, com remoção da fonte de exposição e acompanhamento laboratorial dos níveis do metal no organismo (5,9).

Steckling e colaboradores (13) estimaram a prevalência de intoxicação ocupacional por mercúrio e os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) atribuíveis à intoxicação crônica por vapor de mercúrio metálico (CMMVI, do inglês *Chronic Metallic Mercury Vapor Intoxication*) entre mineradores de ouro da ASGM (ASGM, do inglês *Artisanal Small-Scale Gold Mining*), em escala global e em países selecionados. Segundo os autores, globalmente, entre 14 e 19 milhões de pessoas trabalham na mineração de ouro artesanal e em pequena escala. Com base em dados de biomonitoramento humano, 25% a 33% desses trabalhadores — o que corresponde a 3,3 a 6,5 milhões de mineradores — sofrem de CMMVI moderada. A carga global de doença resultante é estimada entre 1,22 milhão (intervalo de incerteza [UI] 0,87–1,61) e 2,39 milhões (UI 1,69–3,14) de DALYs.

No Peru, a mineração representou a principal causa de intoxicações por mercúrio em ambiente de trabalho, registradas pelo Instituto de Saúde Ocupacional – INSO (9). Em 2000, nos distritos de Magdalena e San Juan (província de Cajamarca), ocorreu um grave acidente ambiental quando 151 quilos de mercúrio metálico - o equivalente a

aproximadamente 11 litros deste metal líquido - pertencentes a uma mineradora, se espalharam durante o transporte. Este derramamento teve consequências devastadoras para a comunidade local e comprometeu a saúde de mais de 800 moradores da região (9).

Entre 2016 e 2025, o Brasil notificou através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 987 casos de intoxicação por metal como agente tóxico no ambiente. Análise segundo unidade da federação (UF), identifica que 744 (75,4%) das 987 notificações concentram-se em estados da região norte do país: Roraima (366), Pará (323), Amapá (47), Amazonas (7), Tocantins (1))(14). Os casos de contaminação se concentraram no sexo feminino (540 - 54,7%). Segundo o Manual técnico para o atendimento de indígenas expostos ao mercúrio no Brasil (5), entre 2012 e 2023 ocorreram 267 casos de intoxicação exógena por mercúrio em indígenas. Vinte e sete porcento dos casos foram notificados em 2016 e quase todo o restante em 2023, com maior prevalência em crianças do sexo feminino.

4.2.2 Diagnóstico da intoxicação por mercúrio

A intoxicação por mercúrio considera os diagnósticos clínico, laboratorial e epidemiológico, baseado na avaliação do histórico de exposição ao mercúrio (tempo, lugar e pessoa) (15). Os diagnósticos clínico e laboratorial apresentados no “Manual técnico para o atendimento de indígenas expostos ao mercúrio no Brasil” (8) apontam diferentes condutas de acordo com a forma de mercúrio e população afetada/investigada.

Na intoxicação por **metilmercúrio**, a principal via de contaminação é a ingestão de peixes contaminados, afetando sobretudo comunidades indígenas e ribeirinhas localizadas em áreas impactadas pelo garimpo ilegal.

Gestantes e lactantes, em geral, permanecem assintomáticas, podendo apresentar cefaleia, fadiga e parestesias. O impacto fetal ou neonatal manifesta-se por atraso no neurodesenvolvimento, déficits cognitivos, auditivos e visuais; há risco de malformações e redução das pontuações em testes Bayley ou equivalentes. O diagnóstico laboratorial materno baseia-se na dosagem de mercúrio total em cabelo ($> 2 \text{ ppm}$), sendo valores $> 6 \text{ ppm}$ indicativos de risco neurológico fetal. Amostras venosas de sangue podem auxiliar na confirmação, embora o exame do cabelo seja mais sensível (8,15). Em crianças de 0 a 5 anos, o diagnóstico clínico deve considerar regressão ou atraso no desenvolvimento motor e cognitivo, dificuldades de fala, prejuízo na coordenação motora, tremores discretos e alterações motoras e sensitivas. Laboratorialmente, concentrações elevadas de mercúrio no cabelo devem ser correlacionadas a exames de sangue confirmatórios (8,15). Crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos podem apresentar déficits atencionais, alterações visuais (como

redução na discriminação de cores e sensibilidade ao contraste), tremores, distúrbios sutis de marcha e fala. Em casos crônicos, pode haver comprometimento cognitivo leve a moderado. Exames laboratoriais de cabelo e sangue são empregados para quantificação da exposição; biomarcadores neurológicos e exames de imagem, como ressonância magnética em centros de referência, podem ser indicados (8,15).

Adultos entre 18 e 59 anos podem apresentar tremores, parestesias, polineuropatia, alterações de marcha, fadiga, cefaleias persistentes, distúrbios visuais, auditivos e sensitivos, além de dificuldades cognitivas, como déficit de atenção e memória. O diagnóstico laboratorial baseia-se em níveis elevados de mercúrio no cabelo (> 6 ppm) associados a manifestações clínicas; amostras sanguíneas complementam a confirmação. Avaliações neurológicas e testes sensoriais específicos são recomendados. Em idosos (≥ 60 anos), o acúmulo ao longo da vida resulta em sintomatologia semelhante, porém mais grave e de menor reversibilidade, frequentemente agravada por comorbidades. A investigação laboratorial segue os mesmos padrões dos adultos, com atenção ao histórico de exposição cumulativa. Os biomarcadores prioritários para este tipo de mercúrio são cabelo e sangue (8,15).

O **mercúrio metálico (Hg⁰ – vapor)** tem como principal via de intoxicação a inalação de vapores durante atividades de garimpo, afetando trabalhadores que manipulam amálgama ou expostos diretamente ao vapor (8,15).

Gestantes e lactantes geralmente permanecem assintomáticas ou apresentam sintomas iniciais inespecíficos. Em exposições agudas, o quadro clínico pode incluir pneumonia, dispneia, náusea, cefaleia e distúrbios psíquicos, como irritabilidade e insônia. O diagnóstico laboratorial envolve dosagem de Hg em sangue e urina, pois o metal é parcialmente excretado por via urinária; a função renal (creatinina, proteinúria) deve ser avaliada quando há suspeita de nefrotoxicidade. Em crianças de 0 a 5 anos, a intoxicação aguda pode manifestar-se com tosse intensa, bronquite, insuficiência respiratória, vômitos, diarreia e sinais neurológicos precoces. Em casos crônicos (micromercurialismo), predominam tremores finos, fraqueza muscular, irritabilidade, alterações comportamentais, distúrbios do sono e tricomatose. O diagnóstico laboratorial inclui Hg urinário elevado (> 20 µg/L, indicativo de exposição significativa) e avaliação da função renal, complementada por exames neurológicos ajustados ao histórico de exposição. Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos com exposição crônica apresentam tremores, fadiga persistente, alterações de humor, queda do desempenho escolar, neuropatias sensoriais e problemas de coordenação motora. A investigação laboratorial abrange dosagem de Hg em sangue e urina, avaliação renal e testes cognitivos e sensoriais culturalmente adaptados (8,15).

Em adultos (18-59 anos), a intoxicação aguda caracteriza-se por dispneia, tosse, dor torácica, insuficiência renal e alterações do estado mental. O quadro crônico envolve

tremores acentuados, neurastenia, insônia, gengivite, neuropatias periféricas, alterações de humor e déficit de memória. O diagnóstico laboratorial integra dosagem de Hg em sangue e urina, função renal e testes neurológicos, sempre correlacionados ao histórico ocupacional (garimpo). Em idosos, os sintomas são semelhantes, porém com maior impacto funcional e menor reversibilidade, agravados por comorbidades. Exames laboratoriais buscam identificar Hg elevado em sangue e urina, bem como disfunção renal e neurológica; a avaliação geriátrica integrada é indicada. Os biomarcadores prioritários do mercúrio metálico são sangue e urina, com foco em função renal (8,15).

A terceira forma de mercúrio, o **mercúrio inorgânico (Hg^{2+})**, é proveniente de sais metálicos oriundos de processos de corrosão ou do descarte inadequado de produtos. A principal via de intoxicação é a ingestão accidental ou o contato dérmico, por meio de medicamentos obsoletos, ambientes industriais ou resíduos mal geridos (5,8,15).

Em gestantes e lactantes, a ingestão ou absorção cutânea pode provocar lesões gastrointestinais graves (vômitos, diarreia hemorrágica), dor abdominal, nefrotoxicidade aguda e risco de morte. O diagnóstico laboratorial envolve a detecção de Hg urinário em níveis elevados e parâmetros de insuficiência renal aguda (creatinina, proteinúria, hematúria). Quando a exposição for significativa, recomenda-se monitoramento obstétrico. Em crianças de 0 a 5 anos, quadros agudos cursam com vômitos intensos, diarreia, dor abdominal e risco de falência renal. Nas exposições crônicas, surgem sintomas renais e neurológicos semelhantes aos da intoxicação por vapor de Hg metálico, incluindo neuropatias e atraso cognitivo. O principal marcador laboratorial é o Hg urinário, acompanhado de avaliação renal e exame neurológico detalhado (8,15).

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos, geralmente com exposição crônica, apresentam neuropatias periféricas (formigamentos, fraqueza), alterações cognitivas e psiquiátricas e piora do desempenho escolar, quadro similar ao observado na intoxicação crônica por Hg metálico. O diagnóstico baseia-se em Hg urinário elevado e avaliação da função renal, com testes neurológicos e cognitivos adaptados (8,15).

A intoxicação aguda por sais de mercúrio em adultos causa corrosão da mucosa oral e gastrointestinal, dor abdominal intensa, vômitos sanguinolentos, diarreia, insuficiência renal e risco de óbito. Em exposições crônicas, predominam neuropatias, irritabilidade, depressão, déficit cognitivo e comprometimento renal. O diagnóstico laboratorial depende da detecção de Hg urinário elevado e da função renal (creatinina, proteinúria, hematúria), complementado pela anamnese para identificação de ingestão ou manipulação de sais (8,15). Em idosos, os sintomas são mais intensos e com risco elevado de complicações renais e neurológicas irreversíveis. O perfil laboratorial segue

o dos adultos, com atenção à fragilidade renal e às comorbidades (8,15). O biomarcador para o mercúrio inorgânico é a urina, com testes de função renal.

O quadro 2 resume o diagnóstico clínico e laboratorial por tipo de mercúrio.

Relatório Preliminar

Quadro 2. Diagnóstico Clínico e Laboratorial por Tipo de Mercúrio

Faixa Etária	Metilmercúrio (orgânico) – via peixe	Mercúrio Metálico (Hg^0 – vapor) – via inalação	Mercúrio Inorgânico (Hg^{2+} – sais) – ingestão/contato
Gestantes / Lactantes	Clínico: Assintomática ou cefaleia, fadiga, parestesias leves Fetal: risco de atraso neurodesenvolvimental Lab: Cabelo > 2 ppm (alerta), > 6 ppm (risco fetal).	Clínico: Tosse, dispneia, náusea, cefaleia; em crônico, irritabilidade e insônia Lab: Hg sangue e urina; função renal (creatinina, proteinúria)	Clínico: Vômitos, dor abdominal, diarreia; risco fetal grave Lab: Hg urinário elevado; sinais de lesão renal aguda (proteinúria, hematúria)
Crianças 0–5 anos	Clínico: Atraso motor e cognitivo, regressão de fala, tremores sutis Lab: Cabelo > 6 ppm (média em áreas críticas até 13 ppm); sangue confirmatório	Clínico: Agudo: tosse, bronquite, vômitos <i>Crônico:</i> tremores finos, irritabilidade, alterações comportamentais. Lab: Hg urinário > 20 µg/L; avaliação renal e neurológico	Clínico: Agudo: vômitos, diarreia intensa, dor abdominal, risco de falência renal <i>Crônico:</i> neuropatias, atraso cognitivo Lab: Hg urinário elevado; função renal (creatinina, proteinúria)
Crianças / Adolescentes 6–17 anos	Clínico: Déficits de atenção, tremores, alterações visuais sutis Lab: Cabelo e sangue; testes neuropsicológicos culturais	Clínico: Tremores, fadiga, alterações de humor, baixa escolar Lab: Hg sangue e urina; função renal; testes motores e cognitivos	Clínico: Neuropatias, irritabilidade, déficit escolar. Lab: Hg urinário, função renal e avaliação neurológica

Faixa Etária	Metilmercúrio (orgânico) – via peixe	Mercúrio Metálico (Hg^0 – vapor) – via inalação	Mercúrio Inorgânico (Hg^{2+} – sais) – ingestão/contato
Adultos 18–59 anos	<p>Clínico: Tremores, parestesias, fadiga, distúrbios cognitivos leves</p> <p>Lab: Cabelo > 6 ppm; sangue confirmatório</p>	<p>Clínico: Agudo: pneumonite, insuficiência renal, alterações psíquicas</p> <p>Crônico: micromercurialismo (tremores, gengivite, insônia).</p> <p>Lab: Hg sangue e urina; função renal e testes neurológicos</p>	<p>Clínico: Agudo: lesões digestivas graves, vômitos, diarreia</p> <p>Crônico: neuropatias, comprometimento renal e cognitivo</p> <p>Lab: Hg urinário; exames renais completos</p>
Idosos ≥ 60 anos	<p>Clínico: Sintomas semelhantes aos adultos, maior impacto funcional</p> <p>Lab: Cabelo/sangue elevados; maior atenção à história cumulativa</p>	<p>Clínico: Sintomas respiratórios ou neurológicos amplificados; menor reversão</p> <p>Lab: Hg sangue e urina; função renal e avaliação geriátrica</p>	<p>Clínico: Sintomas agudos mais graves, risco de óbito; crônico com piora neurológica e renal irreversível</p> <p>Lab: Hg urinário, função renal e cognitiva</p>

Fonte: (8,15). Legenda: **Lab:** laboratorial.

O “Manual técnico para o atendimento de indígenas expostos ao mercúrio no Brasil” (5) recomenda a coleta de amostras biológicas — cabelo, sangue venoso e, quando indicado, urina — com atenção rigorosa aos cuidados específicos de coleta, rotulagem e transporte para laboratórios de toxicologia. Os valores de alerta incluem concentrações de > 2 ppm em cabelo, que sugerem risco de exposição significativa; níveis entre 6 e 13 ppm estão associados a prejuízos neurológicos. Exames complementares, como audiometria, avaliações visuais (incluindo testes de discriminação cromática), testes neuropsicológicos culturalmente adaptados, além de avaliações de motricidade fina e grossa, podem ser necessários para caracterização clínica mais detalhada (8). A notificação obrigatória em sistemas como o SINAN/Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI) é indicada para todos os casos confirmados ou suspeitos, sendo essencial para dar visibilidade ao problema e permitir a implementação de medidas de intervenção em nível estadual e federal (15).

4.2.3 Tratamento da intoxicação por mercúrio

A escolha do tratamento para redução dos efeitos tóxicos agudos do mercúrio e de seus sais inorgânicos pode ser não farmacológico e farmacológico. O tratamento da intoxicação por mercúrio começa, antes de tudo, com a remoção imediata da fonte de exposição, seja ela elementar, inorgânica ou orgânica. Em seguida, é essencial estabilizar o paciente, garantindo vias aéreas, respiração e circulação adequadas (9–11,16–18).

Casos graves de inalação de mercúrio elementar podem evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, exigindo intubação e suporte ventilatório. Já a ingestão de sais inorgânicos pode provocar hemorragia gastrointestinal e desidratação intensa, requerendo reposição agressiva de líquidos. A descontaminação tem indicação limitada, sendo considerada apenas quando a ingestão de mercúrio inorgânico for recente, por meio de lavagem gástrica ou irrigação intestinal total (16,17). Em casos de intoxicação crônica e cumulativa por metais, muitas vezes basta interromper a exposição para iniciar a recuperação. Isso ocorre, por exemplo, em trabalhadores com intoxicação leve por vapores de mercúrio inorgânico ou por fumaça e poeira de chumbo (16).. Após o afastamento, os mecanismos naturais de excreção do organismo tendem a promover uma recuperação gradual dos efeitos tóxicos leves.

Segundo Balali-Mood e colaboradores (6), não existe um antídoto específico para a intoxicação por mercúrio. Mas agentes quelantes – moléculas com alta afinidade por metais, que se ligam ao mercúrio circulante no sangue, formando complexos estáveis em forma de anel, eliminados pelos rins (3,8,9,16,17,19) podem acelerar a eliminação do mercúrio, ligando-se ao metal e favorecendo sua excreção urinária. O princípio da quelação é simples: o agente terapêutico contém grupos doadores de elétrons com alta afinidade pelo metal, deslocando-o de proteínas ou ligantes naturais e permitindo que seja facilmente eliminado pelo corpo (16).

De maneira geral, cátions metálicos como Ca^{2+} , Mg^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} e metais de transição como Mn, Cu, Fe e Co podem ser removidos do organismo por meio da quelação, utilizando agentes quelantes endógenos ou terapêuticos. O quelante ideal deve ser solúvel em água, resistente à biotransformação, alcançar os locais de acúmulo do metal e manter sua eficácia nos pH fisiológicos (cerca de 7,4 no meio extracelular e 6,8 no intracelular). Deve também formar complexos estáveis, pouco tóxicos e rapidamente eliminados, mesmo diante da acidez crescente ao longo do túbulo renal, que pode comprometer a integridade do quelato (3,6,18).

A quelação tem aplicações importantes no tratamento de intoxicações por metais pesados, doenças de acúmulo como a Doença de Wilson, sobrecarga de ferro em condições como talassemia e anemia falciforme, além da eliminação de radionuclídeos metálicos (18). No entanto, seus benefícios ainda não estão totalmente estabelecidos e apenas alguns quelantes demonstram eficácia real contra o mercúrio, e seu uso é indicado principalmente em quadros agudos, quando há maior concentração do metal em circulação (9,16,17,19). O quelante ideal deveria ligar-se seletivamente ao metal tóxico, promovendo sua excreção sem causar efeitos adversos ou reduzir os níveis de elementos essenciais — algo que raramente é alcançado (18).

Para serem eficazes, agentes quelantes devem formar complexos mais estáveis com metais tóxicos do que com metais essenciais como cálcio, zinco ou cobre, minimizando perdas nutricionais. A eficácia é maior quando o quelante é administrado precocemente, enquanto o metal ainda se encontra na circulação ou no compartimento extracelular, pois a penetração celular é limitada — sobretudo em agentes ionizados, com baixa permeabilidade de membrana (6). As propriedades físico-químicas do quelante influenciam diretamente sua ação terapêutica: compostos hidrossolúveis são mais eficazes para eliminar metais pela via renal, enquanto os lipofílicos penetram melhor nas células e tendem a ser excretados pela bile. É fundamental monitorar possíveis efeitos adversos, como a depleção de metais essenciais ou a redistribuição indesejada do metal tóxico para órgãos sensíveis, como o sistema nervoso central (6).

A terapia com agentes quelantes deve ser reservada para pacientes sintomáticos com intoxicação aguda por mercúrio confirmada, particularmente na presença de manifestações neurológicas, renais ou gastrointestinais compatíveis com toxicidade significativa. O uso profilático ou em casos de exposições leves e assintomáticas não é recomendado, uma vez que os riscos da quelação podem superar seus potenciais benefícios (18,20).

Em relação aos valores laboratoriais que orientam a indicação da quelação, o *Aetna Clinical Policy Bulletin – Chelation Therapy* (20) considera que concentrações sanguíneas de mercúrio acima de **35 µg/L** podem estar associadas ao surgimento de sintomas, enquanto níveis **$\geq 100 \mu\text{g}/\text{L}$** são compatíveis com toxicidade clinicamente

relevante, podendo justificar a instituição da terapia quelante quando houver correlação clínica (Quadro 3). Europa e Brasil não adotam valores biomonitoramento específicos como gatilho formal para tratamento com quelantes, apenas políticas de vigilância, diagnóstico clínico e exposição ambiental (8,21,22). Na Europa, embora existam programas de biomonitoramento humano (HBM) como o HBM4EU (21), que estabelecem protocolos harmonizados para rastreamento de nível de mercúrio no sangue e na urina, não há valores-limite específicos formalmente definidos para servir como gatilho ao início de terapia quelante. O enfoque regulatório permanece em políticas de vigilância, diagnóstico clínico e avaliação ambiental da exposição ao mercúrio (21,22). As legislações europeias concentram-se majoritariamente na segurança alimentar, controle de produtos com mercúrio, padrões de emissões ambientais e saúde ocupacional — sem incluir critérios biomédicos obrigatórios para quelação baseados em níveis biológicos (21,22). No Brasil, embora existam normativas relacionadas à vigilância ambiental da exposição ocupacional ou ambiental ao mercúrio, também não se observaram valores de biomonitoramento adotados como gatilho formal para o tratamento com quelantes (8,15).

Quadro 3 Limiares de biomarcadores para o início da quelação

Biomarcador	Limiar sugerido para quelantes	Condição
Urina 24 h	$\geq 100 \mu\text{g/L}$	Pacientes sintomáticos
Sangue (casos agudos)	$\geq 100 \mu\text{g/L}$	Pacientes sintomáticos

Fonte: (20)

Níveis mais baixos não excluem toxicidade, e a decisão deve sempre integrar o contexto clínico. Confirmação laboratorial e monitoramento rigoroso devem ser realizados, e nunca ser feita de maneira preventiva sem evidência clínica (6,18).

Apesar dos agentes quelantes permanecerem como a principal abordagem terapêutica para as intoxicações por metais pesados tóxicos (THM – *toxic heavy metals*), novas formulações desenvolvidas nas últimas décadas vêm demonstrando maior eficácia clínica e melhor perfil de segurança (6,18). Os agentes usados com mais frequência incluem **DMSA**, **DMPS**, **dimercaprol (BAL)**, **D-penicilamina**, **Cálcio dissódico edetato (CaNa₂EDTA)**, com escolha dependendo da forma de mercúrio (inorgânico vs. orgânico) e da disponibilidade regional das drogas (4,9,11,17,18,20,21). O succímero (DMSA) tem sido amplamente utilizado como quelante oral seguro, especialmente no tratamento da intoxicação por chumbo. Já o DMPS (ácido dimercaptopropanossulfônico) mostrou-se eficaz, com menor incidência de efeitos adversos em comparação aos quelantes mais antigos (6,11,20,21). Ambos vêm ganhando crescente aceitação na prática clínica por toxicologistas. Contudo, ainda não há um antídoto específico para intoxicações por mercúrio. O dimercaprol, que por muitos anos foi agente de escolha, atualmente tem uso restrito, especialmente em

quadros crônicos, devido à sua toxicidade e limitações terapêuticas (3,6,9,10,18). A D-penicilamina A D-penicilamina pode ser utilizada como agente quelante em casos de intoxicação crônica por mercúrio, especialmente quando há comprometimento renal que contraindique outros quelantes. É administrada por via oral e com monitoramento rigoroso devido ao risco de efeitos adversos graves (18).

Dimercaprol (BAL)

O dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol), também conhecido como *British Anti-Lewisite* (BAL), foi originalmente desenvolvido como antídoto contra compostos arsenicais durante a Segunda Guerra Mundial. Trata-se de um quelante ditiol que forma complexos estáveis com diversos metais pesados, incluindo mercúrio inorgânico, antimônio, arsênio, bismuto e ouro. Embora tenha sido utilizado no passado em casos graves de intoxicação por chumbo, em combinação com EDTA, seu uso clínico atual é bastante restrito. O BAL apresenta meia-vida curta, elevada toxicidade e efeitos adversos significativos, incluindo aumento da pressão arterial, taquicardia, distúrbios gastrointestinais e manifestações neurosensitivas. Frente a estes efeitos, o dimercaprol é atualmente reservado para situações emergenciais e de curta duração, quando não há alternativas terapêuticas mais seguras disponíveis (18).

Nos raros casos em que o uso do dimercaprol (BAL) ainda se justifica, sua administração é feita por via intramuscular profunda, em solução a 5% em óleo de amendoim, geralmente na dose de 2,5 mg/kg a cada 4 horas nos primeiros dias de intoxicações agudas graves. Passada essa fase inicial, recomenda-se a transição para quelantes mais seguros, como DMPS ou DMSA (15). Deve-se reduzir a dose em pacientes com disfunção renal. O BAL é contraindicado no tratamento de intoxicações por compostos orgânicos de mercúrio (aril e alquilmercúrio) já que pode agravar a toxicidade e causar lesão renal (18).

Ácido dimercaptopropanossulfônico (DMPS)

O ácido dimercaptopropanossulfônico (DMPS) é um análogo hidrossolúvel do dimercaprol, com menor toxicidade e eficácia comprovada no tratamento de diversas formas de intoxicação por metais pesados. Apresenta-se como uma alternativa segura e eficaz, especialmente nas intoxicações por mercúrio (orgânico e inorgânico), arsênio, bismuto e chumbo crônico, tendo se consolidado como o antídoto de escolha para arsênio e mercúrio inorgânico (18).

A administração pode ser feita por via oral, intramuscular ou intravenosa. Na forma oral, utiliza-se 400 mg/dia, geralmente fracionados em duas a três doses, por até 14 dias. Para quadros agudos ou graves, pode-se empregar infusão intravenosa contínua (20 mg/kg/dia) ou administração intramuscular de 5 mg/kg, três a quatro vezes ao dia nas primeiras 24 horas, com redução progressiva da frequência nos dias subsequentes.

A distribuição do DMPS ocorre predominantemente no compartimento extracelular, com metabolização em dissulfetos cíclicos e acíclicos, sendo excretado por via urinária. DMPS promove aumento significativo da excreção urinária de metais sem efeitos adversos graves. Embora possa aumentar a eliminação de cobre e zinco, esse efeito não apresenta relevância clínica em doses terapêuticas. Eventos adversos são raros e incluem, principalmente, reações alérgicas cutâneas (18).

O DMPS tem sido indicado para intoxicações por mercúrio inorgânico resultantes da inalação de vapor ou ingestão de óxido mercúrico, bem como por cosméticos com ação despigmentante contendo mercúrio. Embora tenha sido proposto como agente provocador para diagnóstico de exposição crônica ao mercúrio — por meio da comparação da excreção urinária antes e após administração do quelante —, esse uso permanece controverso (18).

Ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA)

O ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA), também conhecido como succímero, é um análogo hidrossolúvel do dimercaprol. É considerado um dos quelantes mais seguros e eficazes para o tratamento de intoxicações por metais pesados, como chumbo, mercúrio e arsênio. Pode ser administrado por via oral, com boa biodisponibilidade, sendo preferido em contextos pediátricos. Sua principal via de eliminação é renal, e seu uso pode aumentar a excreção urinária de cobre e zinco, embora isso geralmente não tenha relevância clínica em doses terapêuticas (18).

A posologia habitual em adultos é de 30 mg/kg/dia, dividida em duas ou três doses, por até 5 dias, podendo ser estendida em dose reduzida por mais 14 dias, conforme a gravidade da intoxicação. Em crianças, as doses seguem esquema semelhante, ajustado ao peso corporal. DMSA tem sido amplamente utilizado na intoxicação crônica por chumbo e é o agente de escolha para casos sintomáticos sem encefalopatia. Também tem mostrado bons resultados na intoxicação por mercúrio orgânico, quando iniciado precocemente (18).

Seu perfil de segurança é favorável, com efeitos adversos geralmente leves, como náuseas, erupções cutâneas ou elevação transitória de enzimas hepáticas. Reações alérgicas mais severas são raras. O uso do succímero deve ser cauteloso em pacientes com insuficiência renal. Por ser oral, eficaz e relativamente seguro, o DMSA representa uma alternativa importante para a terapia quelante, fora do ambiente hospitalar (18).

D-penicilamina

A penicilamina (Cuprimine®), ou dimetilcisteína, é um monotiol obtido a partir da degradação hidrolítica da penicilina, utilizada há décadas como agente quelante oral.

Apresenta afinidade particularmente elevada pelo cobre, sendo consagrada no tratamento da Doença de Wilson, mas também pode complexar ferro, chumbo, mercúrio e zinco, promovendo aumento de sua excreção urinária. Sua absorção oral é razoável ($\approx 50\%$), com pico plasmático entre 1 e 4 horas, e volume de distribuição semelhante ao da água extracelular (18). Uma fração da dose liga-se à albumina plasmática na forma de dissulfetos mistos. É pouco metabolizada e eliminada predominantemente na urina, como fármaco livre ou dímero oxidado, com meia-vida de eliminação de 3 a 5 horas. Os principais efeitos adversos são reações de hipersensibilidade aguda — febre, rash cutâneo, alterações hematológicas e, ocasionalmente, síndrome nefrótica com proteinúria. Há reação cruzada com penicilina, devendo ser evitada em pacientes alérgicos a essa classe. A penicilamina também antagoniza a vitamina B6 (piridoxina), embora a deficiência clínica seja rara (18).

A posologia habitual varia de 0,5 a 1,5 g/dia, por via oral, dividida em quatro tomadas antes das refeições. Em intoxicações severas ou em indicações crônicas como a Doença de Wilson, podem ser administradas doses de até 5 g/dia sem toxicidade significativa, embora o esquema padrão para adultos seja de 500 mg três vezes ao dia, reduzindo-se posteriormente para 750 mg/dia em regime de manutenção. Em crianças, indica-se 25 mg/kg/dia. Durante o tratamento, é obrigatória a monitorização semanal de proteinúria e hemograma nos primeiros meses, podendo-se passar a controles mensais após estabilização clínica (18).

Cálcio dissódico edetato (CaNa₂EDTA)

O CaNa₂EDTA (cálcio dissódico do ácido etilenodiaminotetracético), frequentemente referido simplesmente como *EDTA* na prática clínica, é um agente quelante utilizado principalmente para intoxicações por chumbo, mas que pode ser empregado como alternativa na intoxicação por mercúrio inorgânico, especialmente quando não há disponibilidade de DMSA ou DMPS. Atua formando complexos estáveis com íons metálicos, facilitando sua excreção urinária. A posologia usual em adultos é de 30 a 50 mg/kg/dia, administrados por via intravenosa contínua ou em doses fracionadas, por até 5 dias consecutivos, podendo repetir o ciclo após 2 a 4 dias de intervalo, conforme avaliação clínica e laboratorial. É administrado por via intravenosa, já que sua absorção oral é mínima, com eliminação quase completa em 24 horas. Não deve ser usado para mercúrio orgânico e é contraindicado em insuficiência renal grave (18).

Sobre estes agentes terapêuticos, podemos resumir seu uso na intoxicação por mercúrio no quadro 4.

Quadro 4. Quelantes para intoxicação por mercúrio

Agente quelante	Indicação principal	Dose usual em adultos	Via de administração	Observações	Restrições e contraindicações
DMSA (Succímero)	Mercúrio inorgânico ou elementar sintomático	10 mg/kg VO a cada 8h por 5 dias; depois a cada 12h por 14 dias	Oral	Primeira escolha; boa tolerância; indicado para crianças.	Não indicado para intoxicações muito graves ou comprometimento renal grave; monitorar função hepática e renal
DMPS	Mercúrio inorgânico ou elementar	250 mg VO a cada 6–8h ou 3–5 mg/kg/dia IV	Oral ou IV	Alternativa ao DMSA; não disponível em todos os países	Evitar em pacientes com alergia a sulfetos; monitorar função renal; uso IV deve ser monitorado por risco de toxicidade
BAL (Dimercaprol)	Mercúrio inorgânico ou elementar grave	3–5 mg/kg IM a cada 4h até 10 dias	Intramuscular	Uso limitado por efeitos adversos significativos	Contraindicado em intoxicação por mercúrio orgânico; cuidado em pacientes com doenças cardíacas e renais
D-penicilamina	Alternativa para mercúrio inorgânico	250 mg VO 4x/dia (iniciar com dose menor e ajustar)	Oral	Uso restrito; risco de reações adversas graves	Contraindicado em alergia à penicilina; pode causar reações hematológicas e renais; monitorar rigorosamente exames laboratoriais
CaNa ₂ EDTA	Intoxicação por chumbo; alternativa para mercúrio inorgânico	30–50 mg/kg/dia IV fracionado por até 5 dias	Intravenosa	Principal uso é para chumbo; uso em mercúrio limitado	Risco de nefrotoxicidade; contraindicado em insuficiência renal grave; não usar em intoxicação por mercúrio orgânico; pode causar hipocalcemia

Fonte: (4,11,17,18).

Diretrizes internacionais sobre intoxicação por mercúrio apresentam abordagens semelhantes, embora com variações na prática clínica. As Diretrizes Australianas (17) destacam que compostos inorgânicos, como cloreto, nitrato e óxido de mercúrio, podem causar intoxicação por via inalatória, dérmica, ocular ou oral, e indicam terapia de quelação com D-penicilamina ou DMSA (succímero) apenas em pacientes sintomáticos selecionados, sempre com avaliação de um toxicologista clínico. A Sociedade Japonesa de Saúde Pública (19)<https://www.zotero.org/google-docs/?d4Zwi7> recomenda protocolos baseados em DMSA e Ácido 2,3-dimercaptopropano-1-sulfônico (DMPS), com DMSA até 30 mg/kg, administrado em ciclos curtos ou em 500 mg/dia em dias alternados, associado ou não a N-acetilcisteína (500 mg, 3x/dia), e DMPS 300 mg/dia (por até 6 meses), ressaltando o monitoramento da excreção urinária de mercúrio e o risco de redistribuição do metal para neurônios motores.

Já o Sistema de Controle de Envenenamento da Califórnia (13) recomenda que a quelação seja considerada apenas em casos com exposição significativa e sintomas relevantes, guiada por níveis sanguíneos e urinários. Nessa diretriz, pacientes que não toleram via oral podem receber dimercaprol (*British Anti Lewisite-BAL*) intramuscular em esquema decrescente (5 mg/kg a cada 4 h por 48 h; depois 2,5 mg/kg a cada 6 h por 48 h; e 2,5 mg/kg a cada 12 h por 7 dias), lembrando que é contraindicado em intoxicação por mercúrio orgânico e em alérgicos a amendoim. Para uso oral, o succímero (DMSA) é preferido, na dose de 10 mg/kg 3x/dia por 5 dias, seguido de 10 mg/kg 2x/dia por 14 dias, com monitoramento de oligoelementos como zinco e cobre. Em todos os protocolos, pacientes assintomáticos ou com sintomas leves podem ser acompanhados ambulatorialmente, enquanto casos graves ou com insuficiência renal aguda podem requerer hemodiálise como adjuvante na eliminação do complexo mercúrio-quelante.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) identificou o DMSA como uma das opções terapêuticas autorizadas em países da UE para intoxicação por mercúrio (junto com DMPS, BAL e penicilamina) no contexto de designações de medicamentos órfãos em 2012 e 2017 para tratamentos comunicados à EMA (22,23). Embora não signifique necessariamente um protocolo clínico detalhado, evidencia que o uso de DMSA está formalmente reconhecido como possível tratamento para mercúrio em território europeu. Não se encontrou protocolo para o tratamento de intoxicação por mercúrio nas páginas da Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ou Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) (24–26).

Diante das limitações associadas ao uso dos quelantes tradicionais, compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias têm sido investigados como alternativas terapêuticas promissoras (6). Contudo, os ensaios clínicos realizados

até o momento não evidenciaram eficácia terapêutica consistente, reforçando a necessidade de pesquisas adicionais para elucidar seu perfil de segurança e efetividade em seres humanos (6).

No Brasil, recomenda-se que o tratamento farmacológico da intoxicação por mercúrio seja realizado exclusivamente em unidades de referência, com acompanhamento de equipes especializadas (3,8). O principal recurso terapêutico também é o uso de agentes quelantes. Quando há maior concentração do metal em circulação, o tratamento precisa ser instituído rapidamente, logo após o aparecimento dos sintomas, para otimizar a remoção do mercúrio e reduzir os danos. Em contrapartida, as intoxicações crônicas raramente se beneficiam da quelação, pois os níveis sanguíneos de mercúrio costumam ser baixos, muitas vezes dentro de parâmetros considerados seguros (3,8).

4.2.4 DMSA (ácido dimercaptossuccínico, Succimer®)

O DMSA (ácido dimercaptossuccínico, Succimer®) é um agente quelante de metais pesados, de ação oral. Forma quelatos hidrossolúveis e, consequentemente, aumenta a excreção urinária destes metais (27). É considerado o quelante de escolha para o tratamento da intoxicação por mercúrio inorgânico e mercúrio elementar em pacientes sintomáticos, inclusive em populações indígenas expostas a esse metal, devendo ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado (8,18,27).

Quanto ao mecanismo de ação, liga-se com alta especificidade aos íons de mercúrio, chumbo, cádmio e arsênico no sangue, formando um complexo hidrossolúvel que é posteriormente excretado pelos rins (27). Sua análise química e de seus metabólitos (dissulfetos mistos de L-cisteína) na urina mostrou metabolização rápida e extensa, mas o local específico da biotransformação é desconhecido (25). O DMSA não absorvido é excretado nas fezes e o fármaco absorvido é excretado na urina como metabólitos (25). Possui meia-vida de 48h. Quanto à toxicidade, doses de 2300 mg/kg em ratos e 2400 mg/kg em camundongos produziram ataxia, convulsões, dificuldade respiratória e morte. Nenhum caso de superdosagem foi relatado em humanos. Dados limitados indicam que o Succimer é dialisável (27).

Apesar de ser bem tolerado, pode causar náuseas, vômitos, diarreia, gosto metálico e erupções cutâneas; efeitos menos comuns incluem neutropenia leve, aumento transitório de transaminases, proteinúria e, raramente, reações alérgicas graves ou insuficiência renal aguda. É importante monitorar a função renal e hepática durante o tratamento, para evitar toxicidade adicional. Como todo quelante, pode diminuir níveis de metais essenciais, como zinco e cobre, em ciclos repetidos. Durante a gestação, seu uso (categoria C do Food and Drug Administration antitumoral adaptativa (7,14,23).

O DMSA não deve ser utilizado em casos de intoxicações graves com comprometimento renal avançado, e seu uso deve ser acompanhado por exames laboratoriais regulares para garantir a eficácia e a segurança do tratamento (8,17,21).

Este quelante tem uma via de administração cômoda, menor toxicidade e custo que as opções apresentadas no item 4.2.3. Ele apresenta boa biodisponibilidade oral, com doses usualmente recomendadas de 10 mg/kg administradas via oral a cada 8 horas durante cinco dias, seguidas de uma fase de manutenção com a mesma dose a cada 12 horas por mais 14 dias (18).

Nas recomendações brasileiras (8), em adultos, indica-se 30 mg/kg/dia por 5 a 7 dias, divididos em 3 doses (a cada 8 h), seguido de 20 mg/kg/dia, em 2 doses (12/12 h), por mais 1 a 3 semanas, conforme quadro clínico e níveis de mercúrio. Em crianças, utiliza-se 350 mg/m² em 3 doses diárias por 5 dias, seguido do mesmo valor em 2 doses diárias por 14 dias, esquema validado em estudos com intoxicação por chumbo. Seu uso contínuo limita-se a 10 a 20 dias, podendo ser repetido se os sintomas persistirem ou se os níveis de mercúrio urinário permanecerem elevados, sugerindo presença circulante apta à quedação (8). Esse regime posológico é eficaz para aumentar a excreção urinária do mercúrio e reduzir a carga corporal do metal, com bom perfil de segurança e tolerabilidade. A via oral favorece o tratamento em campo, especialmente em contextos com acesso limitado a serviços hospitalares, como em comunidades indígenas (3,8,18,28). Além disso, o DMSA pode ser administrado em crianças, o que é particularmente relevante para populações vulneráveis como indígenas, onde a exposição ambiental ao mercúrio pode ocorrer em todas as faixas etárias (8). Este agente representa uma ferramenta terapêutica essencial para a abordagem da intoxicação por mercúrio em contextos clínicos e de saúde pública, oferecendo um equilíbrio entre eficácia, segurança e viabilidade operacional.

Sobre seu registro, nos Estados Unidos, o DMSA é comercializado principalmente sob a marca Chemet, em cápsulas de 100 mg para administração oral, produzidas pela Recordati Rare Diseases desde 2013. Existe também uma formulação intravenosa, comercializada sob o nome NephroScan pela Theragnostics Inc desde 2022, apresentada como pó liofilizado para solução a 1 mg/ml (20). Na França, é comercializado como Succicaptal®, cápsulas orais de 100 mg (29).

No Brasil, o cenário é mais restrito. Não há registro de formulação farmacêutica de DMSA para uso clínico, sendo o medicamento disponível apenas como componente não radioativo em kits para cintilografia renal, indicados exclusivamente para fins diagnósticos e não terapêuticos. A Guerbet Imagem do Brasil LTDA, CNPJ 30.153.811/000193, possui o número de regularização 113980022 para o DMSA. No site de Consultas da ANVISA, aparece como “classe terapêutica” do DMSA, produtos para

diagnóstico por imagem, na apresentação de 1,2 mg pó liofilizado injetável, caixa com 5. Seu número de registro é 1139800220010 (30).

O DMSA oral ou intravenoso para tratamento da intoxicação por mercúrio não está registrado no Brasil e, claro, não se encontra oficialmente incorporado no SUS, e sua utilização terapêutica depende de importação excepcional, autorizada individualmente. Atualmente, o medicamento é disponibilizado por farmácias de manipulação que importam o sal ativo, inviabilizando seu fornecimento regular pelo sistema público. Considerando os desafios dos países de baixa e média renda, como o Brasil, para garantir acesso seguro e eficaz a tratamentos, é essencial investir simultaneamente em estratégias de prevenção e controle da exposição ao mercúrio, principalmente em contextos ocupacionais e ambientais, como o garimpo e o consumo de peixes contaminados.

Este parecer visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do DMSA, na forma oral, para redução dos efeitos agudos da intoxicação por mercúrio. O objetivo é subsidiar recomendações da Conitec para adoção as melhores práticas terapêuticas no Brasil, alinhando-as à realidade do SUS e promovendo o acesso a tratamentos efetivos e seguros para populações vulneráveis.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Segundo bula elaborada pela Food and Drug Administration (FDA) (31), o succímer é um agente quelante oralmente ativo, quimicamente denominado ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA), indicado para o tratamento da intoxicação por chumbo. O succímer atua formando complexos hidrossolúveis com metais pesados, aumentando sua excreção urinária.

O produto é comercializado sob a denominação CHEMET®, apresentando-se na forma de cápsulas para uso oral, contendo 100 mg de succímer por cápsula. Cada cápsula contém microgrânulos medicados de succímer e os seguintes excipientes: povidona, glicolato de amido sódico e esferas de açúcar. A cápsula é opaca, branca, contendo gelatina e outros excipientes farmacêuticos, e é identificada com a inscrição “CHEMET 100”.

Do ponto de vista farmacológico, o succímer é um quelante específico para chumbo, formando complexos estáveis que promovem a mobilização do metal dos tecidos para o plasma e sua subsequente eliminação urinária. O medicamento não atravessa a barreira hematoencefálica, não sendo indicado para o tratamento de encefalopatia associada à intoxicação por chumbo.

Após administração oral, o succímer é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 1 e 2 horas. Aproximadamente 90% da fração absorvida é metabolizada, principalmente na forma de dissulfetos mistos de succímer-

cisteína. A eliminação ocorre predominantemente pelas fezes (cerca de 39%) e pela urina (aproximadamente 9%), sendo que cerca de 25% da dose administrada é excretada na urina, majoritariamente sob a forma de metabólitos. A meia-vida aparente de eliminação é de aproximadamente 2 dias.

Estudos farmacodinâmicos demonstraram redução significativa dos níveis sanguíneos de chumbo, com diminuição média de até 72,5% após cinco dias de tratamento, dependendo da dose administrada. O succímer não apresentou efeito clinicamente relevante sobre a excreção urinária de ferro, cálcio ou magnésio, embora tenha sido observado aumento transitório da excreção de zinco.

O CHEMET® é classificado como medicamento de uso sistêmico para tratamento de intoxicação por metais pesados. O uso deve ser precedido de avaliação clínica e laboratorial rigorosa, incluindo hemograma completo, função hepática e renal. O medicamento deve ser administrado com adequada hidratação, e o tratamento prolongado ou repetido requer monitoramento clínico e laboratorial contínuo, em razão do risco de neutropenia, elevação de transaminases e reações de hipersensibilidade

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Categoria regulatória: Medicamento Classe terapêutica: Agente quelante / Antídoto para metais pesados
Princípio ativo	Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succímer)
Nome comercial	CHEMET®
Apresentação	Cápsulas para uso oral contendo 100 mg de succímer. Frasco contendo 100 cápsulas.
Detentor do registro	Recordati Rare Diseases Inc. – Estados Unidos
Fabricante	Recordati Rare Diseases Inc. – Bridgewater, New Jersey, EUA
Indicação aprovada pela FDA	Tratamento da intoxicação por chumbo em pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano, com níveis sanguíneos de chumbo acima de 45 mcg/dL. O medicamento não é indicado para profilaxia da intoxicação por chumbo nem para o tratamento de encefalopatia associada à toxicidade por chumbo.
Indicação aprovada pela ANVISA	Não há indicação aprovada na ANVISA para uso como terapia medicamentosa, apenas como produto radiofármaco para fins de diagnóstico.
Indicação proposta	Redução dos efeitos agudos da intoxicação por mercúrio e seus sais

Posologia e Forma de Administração	Via de administração: oral. Dose recomendada: 10 mg/kg ou 350 mg/m ² a cada 8 horas por 5 dias, seguida de 10 mg/kg ou 350 mg/m ² a cada 12 horas por mais 14 dias, totalizando 19 dias de tratamento. Em pacientes pediátricos incapazes de deglutar cápsulas, o conteúdo pode ser aberto e administrado com pequena quantidade de alimento macio ou líquido. Deve-se assegurar adequada hidratação durante todo o tratamento.
Patente	Não há evidências públicas de que o DMSA (succímer) esteja sob patente ativa no Brasil

Fonte: Bula do CHEMET® (FDA) (31).

O medicamento DMSA não tem registro na Anvisa, a presente análise tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida ao succímer ou a qualquer componente da formulação.

Advertências e precauções: Categoria de risco na gravidez: pode causar dano fetal. O uso durante a gestação deve ocorrer apenas se o benefício potencial justificar o risco. Recomenda-se monitoramento de hemograma completo, função hepática e renal antes e durante o tratamento. Pode ocorrer neutropenia, elevação de transaminases hepáticas e reações cutâneas.

Interações medicamentosas: O succímer pode interferir em exames laboratoriais séricos e urinários, incluindo resultados falsamente positivos para cetonas urinárias e redução artificial de ácido úrico e creatinoquinase sérica. O uso concomitante com outros agentes quelantes não é recomendado.

Reações adversas: As reações adversas mais frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, gosto metálico, dor abdominal e sintomas gastrointestinais. Reações cutâneas, neutropenia e elevação de enzimas hepáticas podem ocorrer. Reações graves são incomuns, mas requerem interrupção do tratamento e avaliação médica.

5.2 Preço disponível ou proposto para a tecnologia

Dado que a demanda em questão se refere à incorporação de tecnologia solicitada pelo Ministério da Saúde, destacamos que não há proposta formal apresentada por parte da empresa fabricante. O medicamento DMSA não tem registro na Anvisa, portanto, não há preço definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O preço proposto, no valor de R\$ 7.738,50 para um frasco com 100 comprimidos, foi obtido por cotação de compra internacional solicitada pelo Ministério da Saúde (Departamento de Logística em Saúde - DLOG/CODIIMP) (33)

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Busca por evidências

Pergunta norteadora: Qual é a eficácia e segurança do ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA ou succímer) no tratamento de intoxicação aguda por mercúrio, em indivíduos de qualquer faixa etária, independentemente da sua forma química, em comparação com suporte padrão?

Relatório Preliminar

Quadro 5 Pergunta PICOS.

População	Indivíduos de qualquer faixa etária com intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio
Intervenção	Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer)
Comparador	Cuidados usuais no SUS ou placebo
Desfechos	Primários (Críticos) - Sintomas relacionados a intoxicação (neurológicos, renais, respiratórios, gastrointestinais, dentre outros); Segurança: Eventos adversos Secundários (Importantes) -Níveis de mercúrio no organismo (níveis sanguíneos e plasmáticos), Excreção urinária de mercúrio.
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com/sem metanálise, estudos clínicos randomizados de fase III, estudos intervencionistas e observacionais com grupo comparador.

(PICOS acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: controle/comparador; O: desfecho/outcome, S: desenhos de estudo/study design)

6.1.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (Elsevier), The Cochrane Library e LILACS até 5 de agosto de 2025, assim como no Google Acadêmico e manuais de referências bibliográficas secundárias. Descritores, palavras-chave e termos DeCS, MeSH e Emtree foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados e estão reproduzidas no Apêndice 1. Não foram incluídos limites de idioma ou temporais. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores e, qualquer discrepância, resolvida por consenso.

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

Critérios de inclusão: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com/sem metanálise, ensaios clínicos randomizados em Fase III em diante, estudos intervencionistas e observacionais com grupo comparador que avaliassem o uso de DMSA em indivíduos de qualquer faixa etária com intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio.

Critérios de exclusão: estudos que avaliaram DMSA com mercúrio e outras substâncias sem apresentar resultados por par comparado, estudos transversais descritivos, relatos e séries de casos, relatórios e revisões narrativas. Estudos relacionados ao diagnóstico, prognóstico, fatores de risco, estudos *in vitro* e em animais e outras intervenções diferentes à de interesse também foram excluídos.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso. Os arquivos recuperados nas bases de dados foram importados para o software Rayyan para exclusão das duplicatas e análise de títulos e resumos. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para a leitura dos textos na íntegra com base nos critérios de elegibilidade. A busca das evidências disponíveis nas bases pesquisadas resultou em 456 referências, sendo excluídas 70 duplicatas. Das 386 referências a partir da leitura de títulos e resumos, escolheu-se 15 para leitura do texto completo. Destes, foram excluídas 12 referências que não atenderam aos critérios de seleção. Por fim, selecionou-se 3 estudos (Cao et al., 2010 (34)); Cao et al., 2011 (1); e Sandborgh-Englund et al., 1994 (2). O fluxograma da busca de evidências realizada é apresentado na Figura 1.

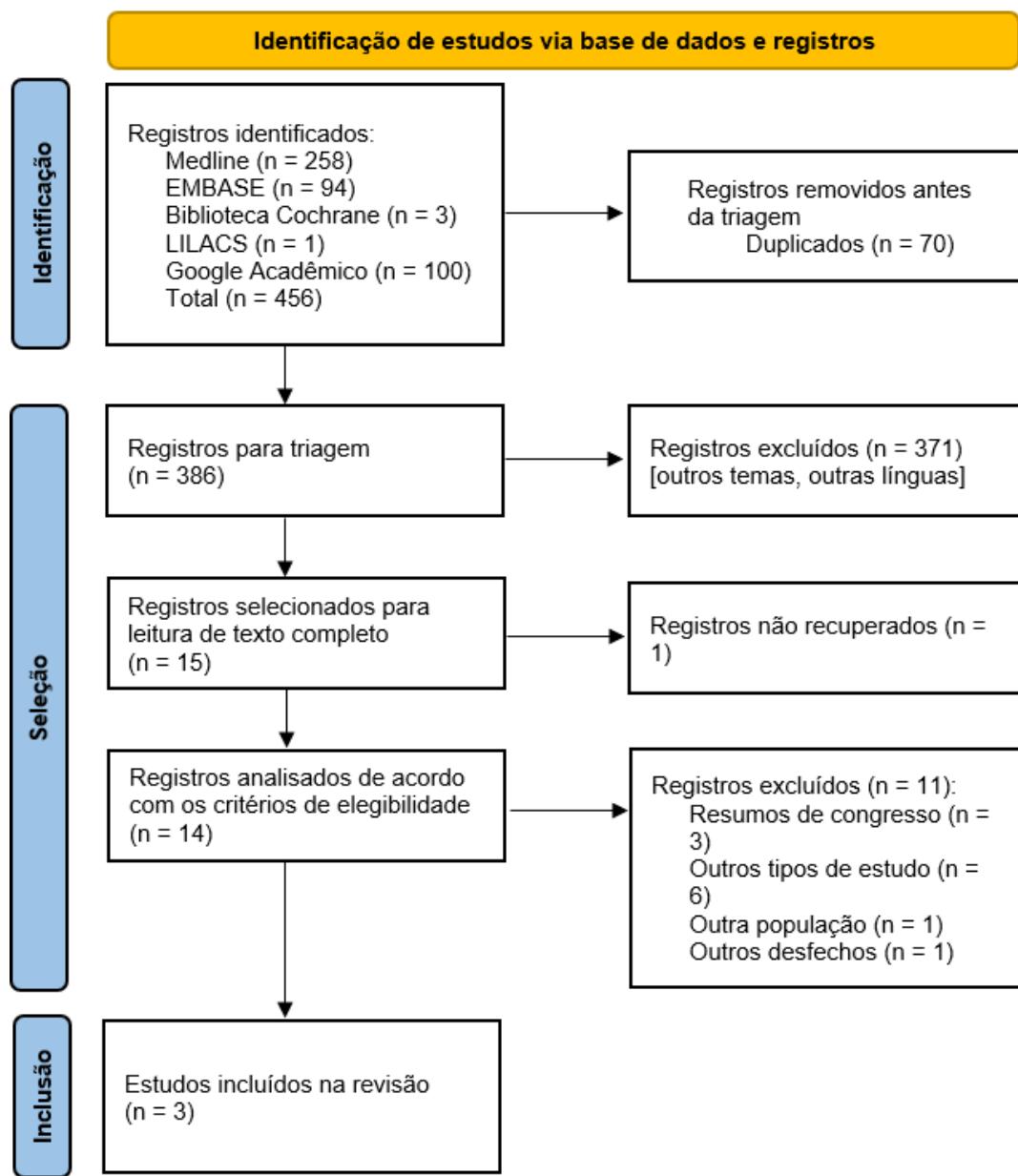


Figura 1. Fluxograma para seleção dos estudos.

6.3 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

As características dos três estudos incluídos são apresentadas no Quadro 6. A extração foi realizada por um pesquisador e verificada por um segundo para todos os desfechos e pares de combinações avaliadas na revisão. Segue a descrição dos estudos incluídos a seguir.

Cao et al. (2010) (34) analisaram os efeitos da exposição pós-natal ao metilmercúrio no desenvolvimento cognitivo e comportamental de 780 crianças participantes de um ensaio clínico randomizado e controlado prévio (análise *post hoc*), conduzido entre 1994 e 2003, divididas em grupo tratado com DMSA e grupo placebo. As crianças, com idades entre 12 e 33 meses e níveis de chumbo no sangue entre 20–44 µg/dL, tiveram sua exposição ao mercúrio medida por amostras sanguíneas coletadas antes e após o início do tratamento. O desempenho cognitivo e comportamental foi avaliado aos 2, 5 e 7 anos por meio de testes padronizados. Entre as limitações, destacam-se a ausência de medidas de mercúrio aos 5 e 7 anos, a falta de biomarcadores de exposição pré-natal e o fato de as crianças já estarem expostas a níveis elevados de chumbo, o que poderia interferir na detecção de efeitos sutis do mercúrio — embora análises de interação não tenham sustentado essa hipótese.

Cao et al. (2011) (1) avaliaram se o DMSA seria capaz de reduzir as concentrações de mercúrio em crianças. Para isso, reanalisaram amostras de um ensaio clínico randomizado prévio, originalmente desenhado para tratar intoxicação por chumbo (análise *post hoc*). Foram analisadas amostras de 767 crianças antes do tratamento, 768 uma semana após o início e 67 após três ciclos completos de tratamento. Uma regressão isotônica baseada em bootstrap foi conduzida para avaliar tendências temporais nas concentrações médias ajustadas de mercúrio. Uma limitação importante é que as crianças apresentavam níveis basais baixos de mercúrio, de modo que o potencial do DMSA em contextos de exposição mais elevada ainda permanece incerto.

Sandborgh-Englund,et al. (1994) (2) investigaram o efeito da administração oral de DMSA na excreção de mercúrio e na redução de sintomas em pacientes que atribuíam suas queixas à intoxicação por mercúrio de amálgamas dentários. Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 14 dias. Vinte participantes, que apresentavam sintomas crônicos e os relacionavam a restaurações de amálgama, foram divididos em grupos DMSA e placebo. Foram mensuradas as concentrações de mercúrio na urina, sangue e plasma, além de avaliações psicológicas e de sintomas por meio de questionários e diários. As principais limitações do estudo incluem o pequeno tamanho da amostra, a curta duração do tratamento, que pode não ser suficiente para prever efeitos a longo prazo, a ausência de registro sobre a adesão dos participantes à recomendação de evitar o consumo de

peixe, o que poderia influenciar os níveis de mercúrio, e a não diferenciação entre mercúrio orgânico e inorgânico, essencial para uma compreensão mais detalhada da redistribuição do metal no organismo.

Relatório Preliminar

Quadro 6. Características dos estudos incluídos (n = 3).

Autor	País (cenário)	Desenho do estudo	População (nº de participantes)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
Cao et al., 2010 (34)	Estados Unidos (multicêntrico)	Análise <i>post hoc</i> de ECR prévio	Crianças até 7 anos (780)	DMSA 100 mg	Placebo	Cognição/Inteligência; funções executivas, atenção, memória e aprendizado; comportamento; neurodesenvolvimento motor	Programa de Pesquisa Intramural do NIEHS
Cao et al., 2011 (1)	Estados Unidos (multicêntrico)	Análise <i>post hoc</i> de ECR prévio	Crianças entre 12 e 33 meses (767)	DMSA 100 mg	Placebo	Concentração de mercúrio total no sangue, concentração de mercúrio orgânico no sangue	Programa de Pesquisa Intramural do NIEHS, pelo Centro Nacional para a Saúde das Minorias e Disparidades em Saúde dos NIH, e pelo Centro de Saúde Ambiental do CDC
Sandborgh-Englund,et al., 1994 (2)	Suécia (multicêntrico)	ECR Adultos com suspeita de efeitos sistêmicos adversos provenientes de restaurações de amálgama dentários (20)		DMSA 20 mg/kg	Placebo	Excreção urinária do mercúrio, concentração de mercúrio no sangue, concentração de mercúrio no plasma, sintomas subjetivos e estado de humor (fadiga, fraqueza, dor de cabeça, irritabilidade, dores musculares e articulares, entre outros)	Conselho de Pesquisa Médica da Suécia

Legenda: CDC = Centro de Controle e Prevenção de Doenças; DMSA = Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico; ECR = ensaio clínico randomizado; NIEHS = Instituto Nacional de Ciências da Saúde Ambiental; NIH = Instituto Nacional de Saúde;

Relatório Preliminar

7 SÍNTSE DOS RESULTADOS

DESFECHOS DE EFICÁCIA:

1) Sintomas relacionados a intoxicação de mercúrio

O estudo de Cao et al. (2010) (34) apresentou dados neurocognitivos por meio de testes neuropsicológicos e comportamentais aos 2, 5 e 7 anos em relação às concentrações de mercúrio. Em relação do desfecho de Quociente de Inteligência (QI), não houve diferenças estatisticamente significativas nos escores de QI entre os grupos DMSA e placebo em nenhuma das idades avaliadas. Na escala NEPSY, que avalia atenção e função executiva, linguagem, habilidades sensório-motoras, desempenho visuoespacial e memória, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DMSA e placebo, tanto aos 5 quanto aos 7 anos de idade. Resultados semelhantes foram observados na escala CPRS-S, que avalia sintomas de comportamento oposicional, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e outros aspectos comportamentais. Outros testes utilizados incluíram: CPT (avalia atenção sustentada e impulsividade), CVLTC (linguagem e compreensão verbal), WLPB-R (desenvolvimento cognitivo e habilidades acadêmicas), NESS (funções neuropsicológicas gerais), BASC-TRS e BASC-PRS (avaliação de comportamentos adaptativos e problemas de comportamento relatados por professores e pais, respectivamente). Nenhuma diferença significativa foi observada em relação às concentrações de mercúrio.

Sandborgh-Englund,et al. (1994) (2) avaliaram sintomas subjetivos e estado de humor por meio de diários e questionários (como o POMS - Profile of Mood States). O estudo não encontrou diferenças significativas indicando que o tratamento com DMSA aliviasse de forma imediata os sintomas supostamente atribuíveis ao mercúrio de amálgamas dentários, incluindo tensão-ansiedade, depressão-desânimo, raiva-hostilidade e confusão-perplexidade. Foi observado um único efeito estatisticamente significativo avaliado pelo POMPS ($p < 0,01$): uma redução média de 0,73 pontos ($DP = 0,52$) na fadiga-inércia imediatamente após o tratamento no grupo DMSA em comparação com o grupo placebo, sem, contudo, apresentar correlação com os níveis excretados ou sanguíneos de mercúrio.

2) Níveis de mercúrio no organismo

O estudo de Cao et al. (2010) (34) relatou concentrações basais de mercúrio de 0,54 µg/L no grupo placebo e 0,52 µg/L no grupo DMSA. Após o tratamento, essas concentrações foram de 0,51 µg/L e 0,48 µg/L, respectivamente. O mercúrio total foi detectado em 85% das amostras basais e em 80% das amostras pós-tratamento, enquanto o mercúrio inorgânico foi identificado em 29% das amostras basais e 40% das amostras pós-tratamento. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de mercúrio entre os grupos placebo e DMSA.

Cao et al. (2011) (1) observou concentrações basais de mercúrio orgânico de 0,53 µg/L (IC 95%: 0,49 – 0,57) no grupo placebo e 0,52 µg/L (IC 95%: 0,49 – 0,56) no grupo DMSA, com razão DMSA/Placebo de 0,99 (IC 95%: 0,90 – 1,08), sem diferença significativa ($p = 0,72$). Após uma semana de tratamento, essas concentrações foram de 0,52 µg/L (IC 95%: 0,49 – 0,55) e 0,48 µg/L (IC 95%: 0,47 – 0,51), respectivamente, com razão DMSA/Placebo de 0,93 (IC 95%: 0,87 – 1,00), com diferença significativa ($p = 0,04$). Após cinco meses de

tratamento, concentrações de mercúrio orgânico foram 0,67 µg/L (IC 95%: 0,55 – 0,82) no grupo placebo e 0,55 µg/L (IC 95%: 0,43 – 0,70) no grupo DMSA, com razão DMSA/Placebo de 0,82 (IC 95%: 0,61 – 1,11), sem diferença significativa ($p = 0,19$). A concentração média ajustada de mercúrio orgânico no grupo DMSA em relação ao grupo placebo caiu de 99% na linha de base para 82% após três cursos de tratamento (p para tendência = 0,048). No entanto, essa redução resultou da prevenção do aumento relacionado à idade no grupo DMSA e não de uma diminuição ativa dos níveis de mercúrio. Vale ressaltar que o mercúrio inorgânico foi detectado em um número muito pequeno de crianças (8%), impossibilitando conclusões sobre ele.

Sandborgh-Englund et al. (1994) (2) avaliaram as concentrações sanguíneas e plasmáticas de mercúrio. Em relação às concentrações sanguíneas de mercúrio, os níveis no grupo DMSA apresentaram uma redução modesta, porém estatisticamente significativa, durante o tratamento (queda média de -0,035 µg/L/dia, $p < 0,05$), enquanto os valores no grupo controle permaneceram estáveis. Por outro lado, não houve diferença significativa nas concentrações plasmáticas de mercúrio entre os grupos DMSA e placebo.

3) Excreção urinária de mercúrio

O estudo de Sandborgh-Englund,et al. (1994) (2) observou que o tratamento com DMSA resultou em um aumento médio significativo de 65% (de 6.2 µg/dia para 10.6 µg/dia, com um aumento médio de 4.40 µg/dia, $p < 0,01$). O efeito máximo foi observado por volta do 7º dia de tratamento, com os níveis retornando aproximadamente aos valores pré-tratamento no dia 90.

DESFECHOS DE SEGURANÇA

1) Eventos adversos

Apenas o estudo de Sandborgh-Englund,et al. (1994) (2)) apresentou evidências sobre eventos adversos. Sintomas gastrointestinais leves foram relatados por cinco dos dez participantes do grupo DMSA e por três participantes do grupo placebo. Foram registrados três casos de reações de hipersensibilidade no grupo DMSA: dois participantes apresentaram urticária, enquanto o terceiro desenvolveu edema angioneurótico e febre elevada, sugerindo um risco aumentado de reações adversas com o uso prolongado de DMSA.

Todos os principais resultados dos estudos incluídos por desfecho são apresentados no quadro 7.

Quadro 7 Resultados dos ensaios clínicos incluídos.

DESFECHO: QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (+/- DP)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	5 anos: DMSA: $80,6 \pm 13,4$ Placebo: $80,7 \pm 13,1$ Sem significância estatística	Cao et al., 2011 (1)
DMSA	Placebo	7 anos: DMSA: $86,9 \pm 13,2$ Placebo: $86,5 \pm 13,4$ Sem significância estatística	Cao et al., 2011 (1)
DESFECHO: EXCREÇÃO URINÁRIA DE MERCÚRIO			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (IC 95%)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	DMSA: Média do aumento: +4,4 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (DP = 3,54) Placebo: média do aumento: +0,5 $\mu\text{g}/24\text{h}$, DP = 1,0 Significância estatística: t = 3,37, p < 0,01 (significativo)	Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)
DMSA	Placebo	Após 5 meses tratamento DMSA: $0,55 \mu\text{g}/\text{L}$ (IC 95%: 0,43 – 0,70), n=34 Placebo: $0,67 \mu\text{g}/\text{L}$ (IC 95%: 0,55 – 0,82), n=33 p-valor: 0,19	Cao et al., 2010 (34)
DMSA	Placebo	Após 7 dias tratamento DMSA: $0,48 \mu\text{g}/\text{L}$ (IC 95%: 0,47 – 0,51), n=389 Placebo: $0,52 \mu\text{g}/\text{L}$ (IC 95%: 0,49 – 0,55), n=379 Razão Succimer/Placebo: 0,93 (IC 95%: 0,87 – 1,00) p-valor: 0,04	Cao et al., 2010 (34)
DESFECHO: NÍVEIS SANGUÍNEOS DE MERCÚRIO			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (IC 95%)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	Diferença média diária na excreção: -0,2 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (DP = 0,4) Placebo: Diferença média diária na excreção: 0,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$, DP = 0,4	Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)

DESFECHO: NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MERCÚRIO			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (IC 95%)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	DMSA: Diferença média diária na excreção: 0,0 µg/24h (DP = 0,1) Placebo: Diferença média diária na excreção: +0,1 µg/24h, DP = 0,2	Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)
DESFECHO: FADIGA-INÉRCIA (POMS)			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (IC 95%)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	DMSA: Redução média de -0,73 pontos (DP = 0,52) Placebo: Sem alteração significativa	Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS			
Intervenção	Comparador	Resultado MD (IC 95%)	Estudo incluído
DMSA	Placebo	DMSA: Sintomas gastrointestinais leves em 5 dos 10 tratados Três casos de reação de hipersensibilidade (urticária e angioedema) Placebo: Sintomas gastrointestinais leves em 3 dos 10 tratados Nenhuma reação de hipersensibilidade grave	Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)

Legenda: MD: Média; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; Valores em negrito apontam para significância estatística.

8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

8.1 Análise do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos utilizou-se a ferramenta RoB- 2 (35). Este instrumento é composto por cinco domínios (viés no processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido a dados incompletos dos desfechos, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção dos resultados relatados). Para cada domínio há perguntas sinalizadoras que deverão ser respondidas com SIM, PROVAVELMENTE SIM, PROVAVELMENTE NÃO, NÃO ou NENHUMA INFORMAÇÃO. Os ensaios clínicos podem apresentar um julgamento final como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ensaio clínico é considerado com baixo risco de viés quando apresenta baixo risco na avaliação de cada domínio.

A avaliação pelo RoB-2 foi realizada de forma independente por um pesquisador e analisada por outro pesquisador. As discrepâncias decididas por consenso. Foram considerados os relacionados à inteligência, neurocognitivo, comportamental, estado de humor, níveis de mercúrio total no sangue e plasma, e excreção

urinária. Os resultados apresentados na Figura 2 mostram que o estudo de Sandborgh-Englund et al. (1994) (2) apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés, principalmente devido a diferenças entre os grupos na linha de base, que impactaram o Domínio 1. Já os estudos de Cao et al. (2010, 2011) (1,34) foram classificados com alto risco de viés, principalmente pelo Domínio 5, uma vez que se trata de análises post hoc de um ensaio clínico randomizado previamente publicado. Além disso, foram observadas algumas preocupações nos Domínios 1 e 2, devido à falta de informação sobre a ocultação da sequência de alocação, o cegamento de cuidadores ou profissionais responsáveis pela intervenção, e a utilização de análises apropriadas para estimar o efeito da atribuição da intervenção.

Relatório Preliminar

Quadro 8 . Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Cao et al, 2010 (34)	Inteligência (QI)	DMSA	Placebo	!	!	+	+	-	-
Cao et al, 2010 (34)	Neurocognitivo (NEPSY)	DMSA	Placebo	!	!	+	+	-	-
Cao et al, 2010 (34)	Comportamento (CPRS-S)	DMSA	Placebo	!	!	+	+	-	-
Cao et al, 2011 (1)	THg orgânico	DMSA	Placebo	!	!	+	+	-	-
Sandborgh-Englund,et al., 1994 (2)	THg sangue	DMSA	Placebo	!	+	+	+	!	!
Sandborgh-Englund,et al., 1994 (2)	THg Plasma	DMSA	Placebo	!	+	+	+	!	!
Sandborgh-Englund,et al., 1994 (2)	Excreção urinária	DMSA	Placebo	!	+	+	+	!	!
Sandborgh-Englund,et al., 1994 (2)	Estado de humor (POMS)	DMSA	Placebo	!	+	+	+	!	!

Legenda: D1 = Viés do processo de randomização; D2 = Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3 = Viés devido a dados faltantes dos desfechos; D4 = Viés na mensuração dos desfechos; D5 = Viés na seleção dos resultados relatados; THg = mercúrio total. Julgamento: Amarelo = algumas preocupações; Verde = baixo risco de viés; Vermelho: alto risco de viés

9 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência para os desfechos de eficácia e segurança foram avaliadas por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36).

Relatório Preliminar

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência (GRADE).

Contexto: DMSA comparado ao Placebo para intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio

Bibliografia: Cao et al., 2011. (1)

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Resultado MD (+/- DP)		
QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA - pacientes 5 anos									
1	Análise post-hoc de Ensaio clínico randomizado (ECR)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	DMSA: $80,6 \pm 13,4$ Placebo: $80,7 \pm 13,1$	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA - pacientes 7 anos									
1	Análise post-hoc de Ensaio clínico randomizado (ECR)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	DMSA: $86,9 \pm 13,2$ Placebo: $86,5 \pm 13,4$	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: MD: Média; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; Valores em negrito apontam para significância estatística.

Explicações: ^a: Alto risco de viés, principalmente pelo Domínio 5, uma vez que se trata de análises post hoc de um ensaio clínico randomizado previamente publicado. Além disso, foram observadas algumas preocupações nos Domínios 1 e 2, devido à falta de informação sobre a ocultação da sequência de alocação, o cegamento de cuidadores ou profissionais responsáveis pela intervenção, e a utilização de análises apropriadas para estimar o efeito da atribuição da intervenção.

^b: Não houve diferenças estatisticamente significativas nos escores de QI entre os grupos DMSA e placebo em nenhuma das idades avaliadas.

Contexto: DMSA comparado ao Placebo para intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio

Bibliografia: Sandborgh-Englund et al., 1994 ((2) e Cao et al., 2010 (34)

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Resultado MD (IC 95%)		
EXCREÇÃO URINÁRIA DE MERCÚRIO									
2	Ensaio clínico randomizado (ECR)	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Sandborgh-Englund et al., 1994 DMSA: Média do aumento: +4,4 µg/24h (DP = 3,54) Placebo: média do aumento: +0,5 µg/24h, DP = 1,0 Significância estatística: t = 3,37, p < 0,01 (significativo) Cao et al., 2010 Após 7 dias tratamento DMSA: 0,48 µg/L (IC 95%: 0,47 – 0,51), n=389 Placebo: 0,52 µg/L (IC 95%: 0,49 – 0,55), n=379 Razão Succimer/Placebo: 0,93 (IC 95%: 0,87 – 1,00) p-valor: 0,04	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Legenda: MD: Média; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; Valores em negrito apontam para significância estatística.

Explicações:

- ^a. Estudo Cao et al. (2010) (34) - Alto risco de viés, principalmente pelo Domínio 5, uma vez que se tratam de análises post hoc de um ensaio clínico randomizado previamente publicado. Além disso, foram observadas algumas preocupações nos Domínios 1 e 2, devido à falta de informação sobre a ocultação da sequência de alocação, o cegamento de cuidadores ou profissionais responsáveis pela intervenção, e a utilização de análises apropriadas para estimar o efeito da atribuição da intervenção. Estudo Sandborgh-Englund et al., 1994 (2)- apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés, principalmente devido a diferenças entre os grupos na linha de base, que impactaram o Domínio 1.

Contexto: DMSA comparado ao Placebo para intoxicação aguda por qualquer forma química de mercúrio

Bibliografia: Sandborgh-Englund et al., 1994 ((2)

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Resultado MD (+/- DP)		
NÍVEIS SANGUÍNEOS DE MERCÚRIO									
1	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	DMSA: Diferença média diária na excreção: -0,2 µg/24h (DP = 0,4) Placebo: Diferença média diária na excreção: 0,0 µg/24h, DP = 0,4	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MERCÚRIO									
1	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	DMSA: Diferença média diária na excreção: 0,0 µg/24h (DP = 0,1) Placebo: Diferença média diária na excreção: 0,1 µg/24h, DP = 0,2	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
FADIGA-INÉRCIA (POMS)									
1	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	DMSA: Redução média de -0,73 pontos (DP = 0,52) Placebo: Sem alteração significativa	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

EVENTOS ADVERSOS										
1	Ensaios clínicos randomizados (ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	DMSA: Sintomas gastrointestinais leves em 5 dos 10 tratados Três casos de reação de hipersensibilidade (urticária e angioedema) Placebo: Sintomas gastrointestinais leves em 3 dos 10 tratados Nenhuma reação de hipersensibilidade grave	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO	

Legenda: MD: Média; IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão; Valores em negrito apontam para significância estatística.

Explicações:

^a. Estudo Sandborgh-Englund et al., 1994 (2) - apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés, principalmente devido a diferenças entre os grupos na linha de base, que impactaram o Domínio 1. ^bA certeza da evidência foi rebaixada em um nível por imprecisão, uma vez que o estudo apresenta tamanho amostral muito reduzido ($n=20$), não alcançando o tamanho ótimo de informação (TOI), não reporta intervalos de confiança, e os resultados não permitem estabelecer com precisão o efeito da intervenção em comparação ao controle.

10 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

10.1 Avaliação Econômica

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Evidências e Tecnologias em Saúde – NATS CDTs / Fiocruz e o Centro de Estudos em Avaliação de Tecnologia em Saúde. IMS / UERJ e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (37).

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo efetividade

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo efetividade
Intervenção	ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA),
Comparador (es)	suporte clínico
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos expostos a intoxicação aguda por mercúrio nas suas diversas formas químicas
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida. Complicações cardíacas, neurológica e renal
Horizonte temporal	Expectativa de vida
Taxa de desconto	Não aplicável
Perspectiva da análise	SUS
Medidas da efetividade	Qualidade de vida
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALY
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Quelação com DMSA; Complicações cardíacas, neurológica e renal; suporte clínico
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais
Método de modelagem	Árvore de decisão
Pressupostos do modelo	o DMSA pode ajudar alguns pacientes na aceleração da excreção do mercúrio até níveis que não representam mais riscos derivados da intoxicação, o que é denominado como “Tratamento eficaz”
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística
Software	Excel

10.1.1 População de interesse

Pacientes adultos expostos a intoxicação aguda por mercúrio nas suas diversas formas químicas.

10.1.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora da tecnologia avaliada para incorporação, dos serviços e dos procedimentos de saúde normalmente utilizados no manejo da intoxicação e seus impactos na saúde mais tardios.

10.1.3 Horizonte temporal e taxa de desconto

Por se tratar de intervenção que pretende reduzir os riscos de desenvolvimento de complicações após evento de intoxicação aguda, assumiu-se que o modelo matemático teria um desenho com recorte transversal, composto pelos custos conhecidos pelo período de um ano e consequências estimadas pelo horizonte de expectativa de vida. O modelo proposto possui um corte transversal e a taxa de desconto não foi utilizada.

10.1.4 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi formulação oral do ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA). Considerando que atualmente não há indicação de medicamentos ou outros procedimentos para auxílio (aumento da velocidade) da excreção do mercúrio circulante, foi adotado como comparador o suporte clínico, ou seja, os principais exames e procedimentos usados para o diagnóstico, acompanhamento e estabilização do paciente intoxicado.

10.1.5 Método de modelagem

Um modelo analítico de árvore de decisão foi desenvolvido de modo a explorar as principais consequências da evolução da intoxicação aguda por mercúrio. Esse delineamento analítico é apropriado para eventos agudos que se caracterizam pela geração de custos e consequências limitados ao curto prazo.

O estudo de custo-efetividade comparou as repercussões clínicas e econômicas relacionadas ao suporte clínico e ao procedimento de aceleração da excreção de mercúrio em pacientes adultos expostos a intoxicação aguda por mercúrio nas suas diversas apresentações (Elementar, inorgânico e orgânico).

O modelo concebido para adultos serve de base para a avaliação em pacientes pediátricos, somente relevando os impactos no desenvolvimento neurológico, mais crítico nessa população, e os ajustes necessários nas estimativas de custo e de desenvolvimento das complicações, medidas de eficácia, parâmetros de utilidade e expectativa de vida.

A árvore de decisão no ramo do tratamento com DMSA após o seu uso se desdobra nas possíveis consequências decorrentes da administração do quelante após a intoxicação aguda. O modelo assume que o DMSA pode ajudar alguns pacientes na aceleração da excreção do mercúrio até níveis que não representam mais riscos derivados da intoxicação, o que é denominado como “Tratamento eficaz”

Em cada nodo que representou possíveis complicações subsequente a exposição prolongada pelo mercúrio, excetuando a complicação neurológica, assumiu-se que uma parcela poderia evoluir para o desfecho morte e para todos aqueles que sobreviveram, a sua expectativa de vida seria ponderada pela qualidade de vida relacionada ao estado de saúde (figura 3). A estrutura do nodo que representa o comparador (suporte clínico) se assemelha em grande medida àquela anteriormente descrita. A única diferença reside no fato de não haver a possibilidade do indivíduo eliminar o mercúrio na mesma proporção que foi atribuída a conduta de quelação com o uso do DMSA.

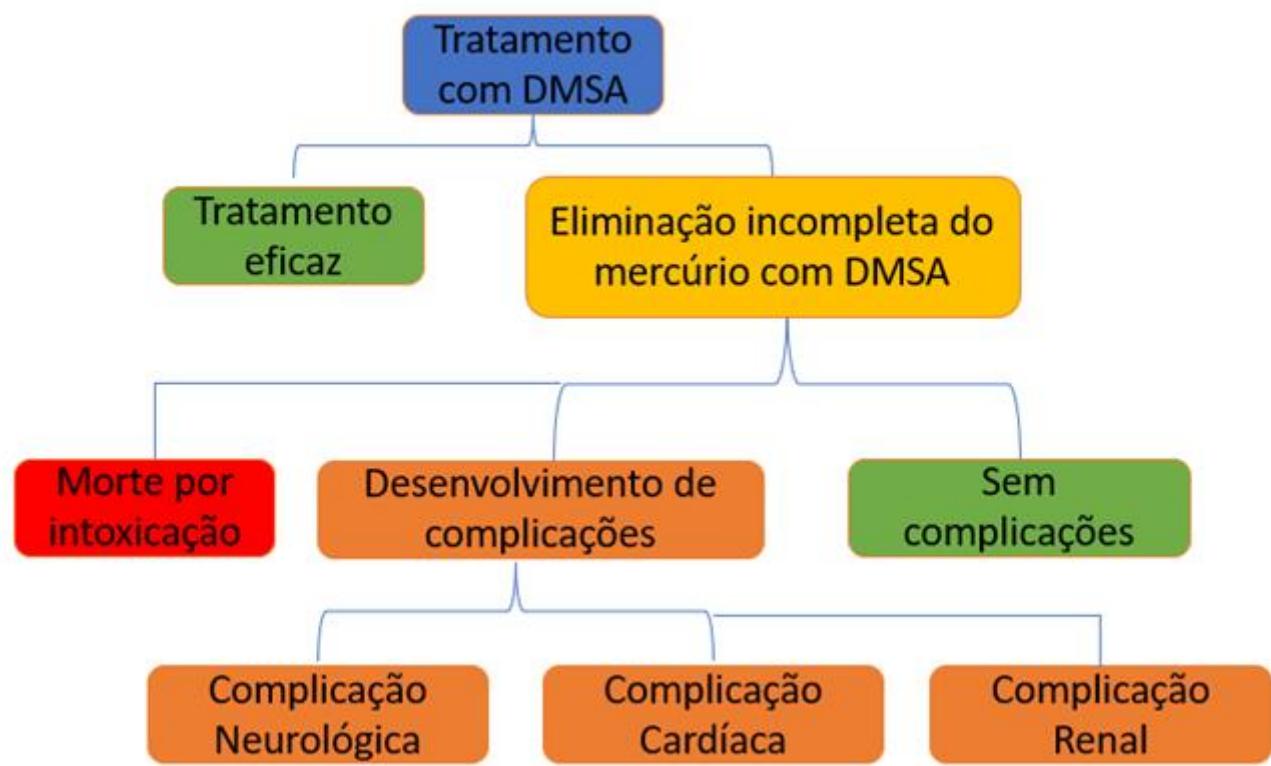


Figura 2 Representação esquemática do modelo de custo efetividade.

Fonte: Elaboração própria

10.1.6 Desfechos de saúde: expectativa de vida, morbidade e mortalidade

A análise considerou como medida de efetividade os anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY). O caso base foi construído considerando a faixa etária que apresentou o maior número de casos de intoxicação no período entre 2014 e 2024, de modo a representar de forma mais precisa o perfil demográfico brasileiro (14). Os dados oficiais no Brasil sugerem que a faixa etária de 20 anos a 39 anos representa aproximadamente 50% das intoxicações por metais pesados (14). Considerando a média dessa informação, foi arbitrado que a população do modelo apresentaria a idade inicial de 30 anos e a expectativa de vida seria a diferença entre a idade inicial e a expectativa de vida ao nascer no Brasil (38). Variações de 10 anos na idade de exposição foram consideradas com objetivo de avaliar o impacto desse pressuposto no resultado.

Pacientes que não utilizaram o DMSA estiveram sujeitos à morte por evento agudo relacionado a intoxicação e decorrente de complicações resultantes dos danos prolongados do mercúrio nos sistemas cardiovascular e urinário. No braço de tratamento com DMSA, indivíduos que obtiveram resultados satisfatórios na eliminação do mercúrio estiveram isentos da morte por intoxicação ou complicações. O parâmetro demográfico e as probabilidades relacionadas aos desfechos da intoxicação por mercúrio são apresentados na tabela 3.

Tabela 1 Parâmetro demográfico e de frequência de complicações.

Variável	Parâmetro principal	Limite inferior	Limite Superior	Fonte
Expectativa de Vida (Anos) *início 30 anos	46	36	56	(38)
Probabilidade de morte por intoxicação	0,062	0,057	0,07	(14,39,40)
Probabilidade de não desenvolver complicações	0,79	0,69	0,89	(14)
Probabilidade de Complicação neurológica	0,327	0,233	0,377	(41)
Probabilidade de Complicação renal	0,338	0,27	0,406	(42)*
Probabilidade de Complicação cardíaca	0,335	0,288	0,389	(43).

Legenda *Extrapolado e calibrado em função da referência.

10.1.7 Efeito do tratamento e parâmetros de utilidade

Na literatura não existem evidências dos reais efeitos do procedimento de queilação com a infusão do DMSA. Os estudos derivados da revisão sistemática indicam que a tecnologia é capaz de reduzir a concentração de mercúrio circulante no sangue, mas não explicita quais os desdobramentos em termos de redução de riscos associados à diminuição do tempo de exposição (1,2). Dessa forma, optou-se por assumir como plausível que a redução acentuada da concentração de mercúrio no sangue, até alcançar os níveis máximos recomendados pela Organização Mundial da Saúde e pela Agência de Saúde do Canadá, configuraria a eficácia do tratamento. Os indivíduos que apresentassem concentrações compatíveis com esses parâmetros estariam isentos do desenvolvimento de complicações tardias e de morrerem por intoxicação (44,45).

No modelo apresentado, a expectativa de vida dos pacientes esteve condicionada aos desfechos decorrentes do tratamento com DMSA ou pelo tratamento conservador e foram ponderadas pela medida de utilidade relacionada a cada desfecho em saúde. A tabela 2 apresenta os valores utilizados no modelo como parâmetro de efetividade e utilidade.

Tabela 2 Parâmetros de efetividade do DMSA e utilidades.

Variável	Parâmetro principal	Limite inferior	Limite Superior	Fonte
Utilidade inicial (população brasileira)	0,82	0,76	0,87	(46)
Utilidade complicações neurológica (Convulsões)	0,51	0,26	0,78	(47)
Utilidade complicações cardíaca (hipertensão)	0,8	0,61	0,88	(48)
Utilidade complicações renais (Síndrome Nefrótica)	0,61	0,54	0,64	(49)
Efetividade do DMSA	0,01	0,005	0,2	* Não disponível

Legenda * Não disponível (Arbitrada uma variação em até 20 vezes para teste)

10.1.8 Estimativas de custos

Foram considerados todos os custos diretos reembolsados pelo SUS por meio da tabela SIGTAP. Foram considerados exames laboratoriais comumente associados a monitorização das funções renal e hepática, de níveis de eletrólitos, dosagem de mercúrio, além de outros parâmetros hematológicos incluídos como padrão em exames de hemograma. Os gastos totais referentes ao tratamento das complicações foram extraídos de estudos de custos da doença, os quais descrevem de forma precisa os componentes de custo que compõem o manejo da condição em saúde, seus valores unitários e suas frequências. Para atenuar o impacto de eventuais defasagens nos valores indicados recorreu-se à incorporação de estimativas de erro padrão para compor os preços máximos e mínimos a serem utilizados em análises de sensibilidade. A tabela 1 contempla os custos considerados no modelo. O preço do DMSA foi fornecido pelo Ministério da Saúde no valor unitário de R\$ 773,85 e contempla todos os custos relacionados a aquisição e importação, preço unitário, seguro da encomenda, frete e taxa de serviço (33)

Tabela 3 . Custos incorporados no modelo

Variável	Parâmetro principal	Limite inferior	Limite Superior	Fonte
Custo da queulação com DMSA*	R\$ 23.215,49**	R\$ 18.572,39	R\$ 27.858,58	(33)
Custo do suporte Clínico	R\$ 338,40	R\$ 135,36	R\$ 541,44	(50)
Custo anual de complicações neurológica (Convulsões)	R\$ 20.442,88	R\$ 16.354,30	R\$ 24.531,45	(51)
Custo anual complicações cardíacas (Hipertensão)	R\$ 180,00	R\$ 25,00	R\$ 216,00	(52)
Custo anual complicações renais (Síndrome Nefrótica)	R\$ 2.221,68	R\$ 1.777,34	R\$ 2.498,34	(49)

Legenda - *Cálculo realizado considerando a apresentação comercial de frasco contendo 100 comprimidos e posologia indicada pelo MS calculada para um indivíduo adulto de 70kg. ** Valor em reais convertido do dólar (US) com a cotação do dia 28/10/2025 – (5,3690). ***Dado extraído de cotação enviada pelo MS.

10.1.9 Pressupostos do modelo

O DMSA pode ajudar alguns pacientes na aceleração da excreção do mercúrio até níveis que não representam mais riscos derivados da intoxicação, o que é denominado como “Tratamento eficaz”. Não foram considerados tratamentos sintomáticos específicos, uma vez que as manifestações agudas da intoxicação do mercúrio variam em função da fonte de exposição, grau de intoxicação e susceptibilidade individual. Todas essas variáveis foram desconsideradas no intuito de reduzir as incertezas, pois poderiam produzir amplas variações nas estimativas de custo.

10.1.10 Análise de sensibilidade

Considerando que as evidências científicas que sustentaram o modelo podem conter um grau de imprecisão inestimável, optou-se por variar amplamente as estimativas dentro de limites inferiores e superiores orientados pelos dados coletados na literatura especializada, nos bancos de dados públicos e, na ausência dessas definições, recorreu-se a variações arbitrárias de 20% para custos e consequências e 10 anos para expectativa de vida de adultos. As incertezas associadas à imprecisão dos parâmetros do modelo foram levantadas e analisadas a partir de análise de sensibilidade univariada.

10.1.11 Análise de dados

Foi estimada a razão incremental de custo-efetividade. Esta última é determinada pela diferença tanto dos custos quanto da efetividade/utilidade das alternativas avaliadas neste estudo, representada na seguinte fórmula:

Sendo:

$$\text{RCEI} = (C_1 - C_2) / (E_1 - E_2)$$

C1 = custos totais do tratamento com DMSA.

C2 = custos totais do tratamento com suporte clínico.

E1 = eficácia do tratamento com DMSA.

E2 = eficácia do tratamento com suporte clínico.

O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$) por QALY.

10.1.12 Resultados

Nesse panorama hipotético considerou-se que em média 1 a cada 100 pacientes pode se beneficiar da estratégia de queilação do mercúrio por meio da administração oral do DMSA. A tabela 4 revela os resultados de custo total, efetividade e custo-efetividade incremental.

Tabela 4 Resultado de custo-efetividade relacionado ao cenário-base

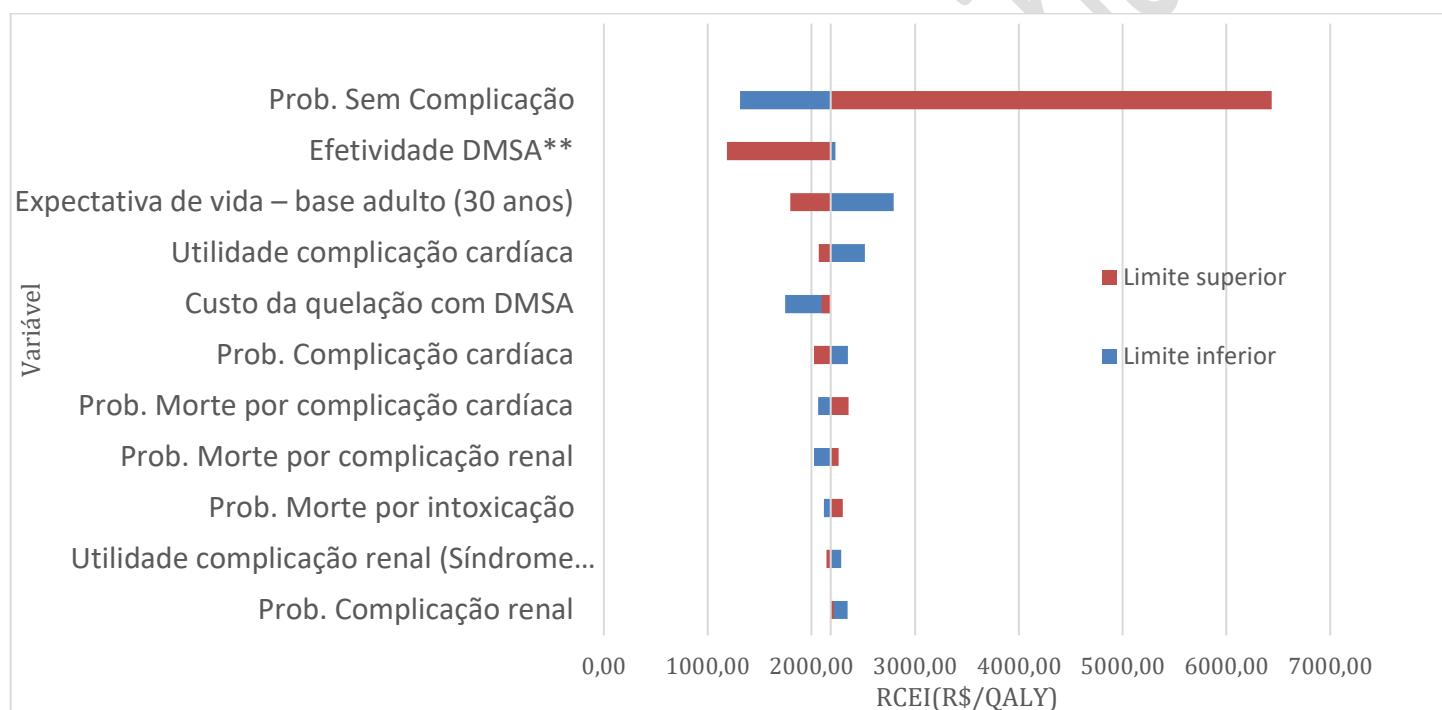
Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Suporte Clínico	1.447,82		32,18	0	
Tratamento com DMSA	24.652,21	23.204,39	33,41	1,23	18.866,01

Fonte: Elaboração própria

10.1.13 Análise de sensibilidade exploratória univariada

O gráfico de tornado permite que sejam visualizados os impactos individuais das variáveis no resultado do modelo.

Gráfico 1 . Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada.



Fonte: Elaboração própria - *RCEI – Relação incremental de custo-efetividade

As alterações promovidas nas estimativas das variáveis demonstraram que a probabilidade de não desenvolver complicações e a efetividade do DMSA seriam os parâmetros com maior influência no modelo e, por consequência, maior potencial de alteração do resultado.

10.1.14 Limitações e potencial para o aperfeiçoamento futuro

São esperadas limitações para qualquer tipo de análise que pretende capturar e analisar cenários complexos e compostos por variáveis desconhecidas ou pouco exploradas. No caso específico, existem lacunas do conhecimento que não se restringem a tão somente a estimativa de desempenho da tecnologia na intoxicação por mercúrio em geral. Se estendem as estimativas de desenvolvimento de complicações após a exposição ao mercúrio e os valores de utilidade (qualidade de vida) a elas atribuídos. Os dados sobre a

frequência de complicações e de utilidade foram derivados da literatura internacional e podem não refletir a realidade nacional. As estimativas de desenvolvimento de complicações e mortalidade específica foram extraídas de evidências indiretas, ou seja, estudos que relatam os desfechos em populações que não necessariamente se assemelham a população de intoxicados no nosso país, seja pela via de exposição, natureza química do mercúrio, intensidade da exposição e natureza do acompanhamento ao longo da vida para a identificação de possíveis complicações clínicas que se instalaram no decorrer do tempo.

O modelo apresentado foi concebido sob pressupostos que simplificam a dinâmica e os desdobramentos de intoxicações agudas por mercúrio. É incerto o número de pacientes que poderiam ser beneficiados com o uso da tecnologia conforme sinaliza a revisão sistemática. Igualmente inestimável é a validade da premissa de que pacientes agudamente intoxicados por mercúrio, por mais que tenham obtido êxito na rápida excreção do mercúrio com o auxílio do DMSA, se vejam absolutamente livre de efeitos tardios da intoxicação e redução da qualidade de vida. Essa simplificação foi necessária pela ausência de dados sobre os efeitos no médio e longo prazo após o tratamento supostamente exitoso com quelante.

Os dados do SINAM revelam a existência de uma parcela de indivíduos que não desenvolvem complicações clínicas mesmo quando são oferecidos apenas cuidados relacionados ao suporte sintomático. Essa informação pode estar relacionada ao momento em que é feita a notificação. É possível que uma parcela desses indivíduos no momento do diagnóstico não apresenta sintomatologia que permita concluir que houve o comprometimento de algum órgão, mas que passem a conviver mais tarde com danos provenientes da intoxicação.

Além da possível imprecisão das estimativas que afetam os cálculos da efetividade, existe incerteza sobre o real preço de aquisição da tecnologia. O quelante avaliado não possui mais registro no país e esse fato dificulta a tomada de preço, seja pela ausência de dados de compras públicas ou pela ampla variação de preços praticados pelo setor magistral (Farmácias de manipulação). Os custos associados com o manejo da intoxicação também podem variar amplamente devido a sintomatologia diversa e imprevisível da interação do mercúrio com os mais variados sistemas orgânicos.

A revisão da literatura indica que não existiram iniciativas semelhantes, o que faz com que o modelo desenvolvido se mostre como, uma ainda modesta, mas importante contribuição para que sejam melhor compreendidos os impactos clínicos e econômicos do emprego da estratégia de quelação para os casos de intoxicação por metais. A coleta mais aprofundada e sistematizada de dados e o aprofundamento do conhecimento dos principais impactos da intoxicação do mercúrio na população brasileira podem ajudar para que num futuro o modelo possa ser ajustado, atualizado e seja capaz de fornecer informações mais úteis para a tomada de decisão em saúde.

10.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do DMSA para o tratamento da Intoxicação por mercúrio no Sistema Único de Saúde (SUS). Como comparador, foi utilizado o suporte clínico, disponível no SUS. No Quadro 11 estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 11. Características da análise de impacto orçamentário

Modelo analítico	Demanda aferida
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes adultos expostos a intoxicação aguda por mercúrio nas suas diversas formas químicas
Intervenção	Ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA)
Comparadores	suporte clínico
Horizonte temporal	5 anos
Estimativa de custos	Quelação com DMSA; Complicações cardíacas, neurológica e renal; suporte clínico
Market share	100%
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística
Software	Excel

10.2.1 Perspectiva

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde(53)

10.2.2 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos (2025-2030).

10.2.3 População elegível

A estimativa da população alvo foi calculada com base no método de demanda aferida, considerando a média e a mediana do total de notificações de intoxicações por metais registradas no Sinan (14) entre 2010 e 2025. É importante salientar que procurou-se usar uma hipótese metodológica para a estimativa da população capaz de estimar valores dentro dos limites mínimos e máximos de referência. Isso porque existe uma ampla variação no número de casos notificados e não é possível identificar um padrão de crescimento ou redução no número de casos de intoxicação que seja passível de ser representado por meio de uma constante. Além disso, os dados disponíveis para os últimos seis anos ainda encontram-se sujeitos à revisão e são derivados da coleta de dados da ficha de investigação de intoxicação exógena que inclui casos suspeitos ou confirmados de intoxicação por metais (14). Os dados da série histórica podem ser visualizados na tabela 5.

Tabela 5. Total de notificações por metais segundo ano de registro da notificação.

Ano da notificação	Total de notificações
2010	35
2011	71
2012	86
2013	78
2014	103
2015	60
2016	154
2017	86
2018	88
2019	287
2020	166
2021	89
2022	93
2023	427
2024	434
2025	226
Total	2483

Fonte: Ministério da Saúde, 2025

Um cenário para a estimativa da população de 2025 e projeção da população até 2030 foi estruturado com base na mediana de notificações dos últimos 5 (cinco) anos (n=226). Estimou-se a população de 2025 (estatística ainda não fechada na base de dados) e a variação anual do número de pacientes atendidos. Foi calculada uma taxa de crescimento composta que contemplou o ano com o menor número de notificações (Ano de 2010 = 35 notificações) e a média (254 notificações) de modo a representar o máximo possível o universo de oscilação da prevalência de intoxicações. Com a finalidade de ampliar a análise e explorar de modo mais amplo o ambiente de incerteza, foram elaborados mais dois cenários alternativos com premissas semelhantes ao do cenário principal, mas que usaram a média de casos e a diferença entre a mediana e a média como parâmetros de base para a projeção dos anos subsequentes. Os resultados das estimativas estão na tabela 6.

Tabela 6. Cenário de estimativa e projeção da população atendida

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário principal	226	258	294	336	383	437
Cenário alternativo 1	254	290	331	377	430	491
Cenário alternativo 2	28	32	36	41	47	54

Fonte: Elaboração própria – Foi aplicada uma taxa de crescimento de 0,14.

Os resultados dos cenários foram confrontados com os valores disponíveis na base de dados oficial (SINAN) (14) como forma de testar a plausibilidade das estimativas. O cenário principal manteve valor mínimo

de notificações acima do ano de 2010 (menor número de casos de intoxicação da série histórica), abaixo da média, mas valor de base idêntico ao apurado em 2025, até o momento atual (outubro de 2025). O número de casos para o ano de referência (2025) para o cenário alternativo 1 se encontra entre os valores já apurados para o mesmo ano e o total de notificações registrada no sistema para o ano anterior (2024). Coerência semelhante foi observada para a projeção do último ano da série (2030), que se manteve acima da maioria dos anos, mas bem próximo ao número de casos registrados para os anos de 2023 e 2024.

10.2.4 Estimativa de recurso e custo

A intoxicação aguda por mercúrio é caracterizada por sintomatologia inespecífica e pela variabilidade na evolução clínica, a depender, da dose de exposição, do tempo de exposição e da susceptibilidade individual. Considerando que existem incertezas quanto às medidas de suporte e ao tratamento sintomático e de suas complicações, a análise do impacto orçamentário considerou apenas os custos diretos mais relevantes associados ao monitoramento clínico e ao controle dos sintomas mais frequentes. A composição de custos foi calculada a partir de dados sobre o valor de repasse por procedimentos de diagnóstico e monitoramento disponíveis na tabela SIGTAP, adicionadas do custo médio do tratamento de cada complicação apurados em outros estudos.

10.2.5 Custo do tratamento por paciente

Os valores de procedimentos e tratamentos utilizados no modelo de impacto orçamentário estão disponíveis na tabela 1 e incluem o custo do suporte clínico e custos de tratamento e manejo das principais complicações decorrentes da intoxicação.

10.2.6 Cenários e difusão da tecnologia

Não foi arbitrada uma taxa de difusão da tecnologia após a adoção da tecnologia com base no pressuposto de que todos os pacientes seriam candidatos ao procedimento de quelação. As variações nos cenários de impacto orçamentário se limitaram a explorar as imprecisões na estimativa da demanda e não considerou a intensidade de uso da tecnologia. Isso porque a alternativa em comparação ao DMSA não representa uma opção terapêutica, mas sim um controle sintomático das manifestações da intoxicação e que não é capaz de atenuar ou mesmo evitar os efeitos deletérios da exposição ao mercúrio.

10.2.7 Resultados

O impacto orçamentário é resultado da multiplicação dos dados das tabelas 1 e 6, ponderada pelas frequências de manifestação dos principais desfechos relacionados a exposição ao mercúrio (Complicações renais, cardíacas e renais). O cenário principal para estimativa e projeção da população prevê um gasto adicional por ano que varia entre R\$ 4.921.404,49 (Quatro milhões, novecentos e vinte e um mil, quatrocentos e quatro reais e quarenta e nove centavos.) e R\$ 9.525.700,42 (nove milhões, quinhentos e vinte e cinco mil, setecentos reais e quarenta e dois centavos.), perfazendo um total incremental de R\$ 42.134.144,69 (Quarenta e dois milhões, cento e trinta e quatro mil, cento e quarenta e quatro reais e sessenta e nove centavos.) ao longo de cinco anos. Os resultados integrais do cenário principal podem ser visualizados na tabela 7.

Ao considerar o cálculo da população a partir da média de notificações (cenário alternativo 1) se observa uma expansão nos gastos totais e no montante incremental, que passa a representar um aumento de R\$ 5.182.872,67 (Cinco milhões, cento e oitenta e dois mil, oitocentos e setenta e dois reais e sessenta e sete centavos), conforme demonstra a tabela 8.

O cenário alternativo 2, o qual se propõe avaliar a faixa de incerteza entre as estimativas da população com base na média e na mediana de notificações demonstra que a variação no ano base se situa na ordem de R\$ 605.376,30 (Seiscentos e cinco mil, trezentos e setenta e seis reais e trinta centavos) e em 2030 alcança um incremental de R\$ 1.171.745,45 (Um milhão, cento e setenta e um mil, setecentos e quarenta e cinco reais e quarenta e cinco centavos). A tabela 9 mostra o gasto incremental, assim como os demais resultados da análise.

Relatório Preliminar

Tabela 7 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário principal

Alternativa	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Conduta atual	410.183,64	468.101,36	534.197,04	609.625,39	695.704,19	793.937,27	3.511.748,89
DMSA	5.331.588,13	6.084.405,69	6.943.520,71	7.923.942,34	9.042.799,02	10.319.637,69	45.645.893,58
Incremental	4.921.404,49	5.616.304,33	6.409.323,67	7.314.316,95	8.347.094,83	9.525.700,42	42.134.144,69

Fonte: Elaboração própria

Tabela 8 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário alternativo 1

Alternativa	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Conduta atual	460.639,86	525.681,97	599.908,00	684.614,71	781.281,96	891.598,58	3.943.725,08
DMSA	5.987.420,65	6.832.841,43	7.797.635,21	8.898.657,38	10.155.143,32	11.589.044,45	51.260.742,43
Incremental	5.526.780,79	6.307.159,46	7.197.727,21	8.214.042,67	9.373.861,36	10.697.445,87	47.317.017,35

Fonte: Elaboração própria

Tabela 9 impacto orçamentário da adoção do DMSA - cenário alternativo 2

Alternativa	2025	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Conduta atual	50.456,22	57.580,61	65.710,96	74.989,32	85.577,77	97.661,31	431.976,19
DMSA	655.832,52	748.435,74	854.114,49	974.715,03	1.112.344,30	1.269.406,76	5.614.848,86
Incremental	605.376,30	690.855,13	788.403,53	899.725,71	1.026.766,53	1.171.745,45	5.182.872,67

Fonte: Elaboração própria

10.2.8 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análises econômicas, por sua natureza, estão sujeitas a imprecisões das mais diversas ordens. A análise de impacto orçamentária apresentada possui limitações ligadas a incertezas sobre o desempenho da tecnologia, a exatidão na conduta clínica utilizada no manejo, o preço de aquisição do DMSA e da magnitude da demanda, uma vez que essa última foi obtida em sistema de informação que contém dados de notificações de intoxicação com amplas variações entre os anos. Os estudos que buscaram avaliar o nível de utilidade clínica da quelação de mercúrio com o DMSA não foram capazes de gerar estimativas de eficácia que pudessem ser utilizadas no modelo econômico de custo-efetividade e, consequentemente, na análise de impacto orçamentário. Com isso, não foi possível estabelecer a parcela da população que não estaria sob o risco de desenvolvimento de complicações pela intoxicação após o uso do DMSA. Essa condição eleva a estimativa de impacto orçamentário da incorporação da tecnologia. Conforme explorado, a variabilidade da frequência e intensidade das manifestações clínicas impõe adaptações no suporte prestado ao intoxicado o que pode alterar de forma significativa os gastos do sistema de saúde para a estabilização do paciente em cada caso de intoxicação. Por último, é importante destacar a possível volatilidade do preço de aquisição do DMSA. Isso porque a tecnologia avaliada não possui registro no país, o que faz com que a sua obtenção se dê por meio de importações, sujeitas às variações do dólar, ou pelo comércio magistral brasileiro, que arbitra os seus preços em função do preço corrente dos insumos.

11 REGULATÓRIO DO DMSA EM AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

A revisão das bases regulatórias internacionais revela heterogeneidade na incorporação do DMSA como quelante para intoxicações por metais pesados.

O DMSA está incluído na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS (23^a edição, 2023) como medicamento essencial na forma oral sólida de 100 mg para tratamento de intoxicações por metais pesados (54). Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em 1991, para tratamento de intoxicação por chumbo em pacientes pediátricos com níveis plasmáticos acima de 45 µg/dL (55). O medicamento recebeu designação de medicamento órfão pela FDA para tratamento de intoxicação por mercúrio, reconhecendo sua utilidade em condições raras (56). Esta aprovação representou avanço importante por ser o primeiro quelante oral aprovado para uso pediátrico neste contexto.

No Reino Unido não existe *Technology Appraisal* específico do NICE, sua utilização como quelante para mercúrio, chumbo e arsênio é institucionalmente consolidada nas diretrizes de manejo de intoxicações (24,57). A AEMPS, da Espanha, registra o succímero como componente de radiofármacos (kits de DMSA-99mTc) para cintilografia renal, sem autorização pública identificada para a formulação oral terapêutica destinada ao tratamento de intoxicações por metais pesados (58). A *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França, confirma sua indicação para o tratamento de intoxicações por mercúrio e chumbo, evidenciando que essa formulação está efetivamente disponível e regulada em pelo menos um país europeu (59). Contudo, a ausência de um registro correspondente na base pública da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sugere que não existe uma autorização centralizada válida para toda a União Europeia, mas sim uma autorização de comercialização nacional (AMM) concedida especificamente pela autoridade francesa (23,59). Nesse contexto, torna-se plausível a afirmação de que os mecanismos de incorporação do succímero variam entre os sistemas nacionais,

uma vez que a disponibilidade do medicamento pode depender de decisões regulatórias próprias de cada país, incluindo processos de autorização, políticas de reembolso e priorizações locais.

Não foi possível acessar a página do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

O DMSA é reconhecido em protocolos toxicológicos internacionais como quelante seguro e eficaz (item 4.2.3 deste relatório), especialmente para intoxicações por mercúrio inorgânico e chumbo, mas exige cautela, principalmente em crianças e idosos. Sua inclusão na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS reforça este posicionamento. Este panorama ressalta a importância de avaliação criteriosa no contexto brasileiro, considerando particularidades epidemiológicas nacionais relacionadas à exposição ocupacional e ambiental ao mercúrio.

12 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT)

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento da intoxicação aguda por mercúrio. A busca foi realizada em agosto de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 T56.1 (60)

(2) ClinicalTrials: Mercury intoxication | Other terms: Mercury Poisoning OR Mercury Toxicology (61)

(3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metal intoxication) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Mercury") (62))

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (29,32,63).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, apenas a emeramida (N,N'-bis-(2- mercaptoetyl) isoftalamida (NBMI); Irminix), um quelante de metal di-tiol lipofílico e antioxidante, para o potencial tratamento oral ou prevenção de envenenamento por mercúrio, dentre outras condições clínicas. Até o momento, esse medicamento não está aprovado em nenhum país, seu uso compassivo foi aprovado para em países da Europa, para tratar alguns indivíduos. Essa droga recebeu designação de droga órfã nas agências EMA e FDA, em 2019 (62).

13 PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (62), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO) (64), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) (65), INPI (Instituto Nacional da Propriedade

Industrial) (66) e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA) (67), com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 26 de agosto de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["Dimercaptosuccinic AND Acid"] ou ["2,3-Dimercaptosuccinic AND Acid"]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas ao DMSA.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996 (68). Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei (68).

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula (69).

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996) (68).

14 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 84/2025 esteve aberta durante o período de 31 de outubro a 10 de novembro de 2025 e não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um representante para o tema. Assim, não houve participação.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intoxicação aguda por mercúrio representa um problema de saúde pública no Brasil, especialmente em regiões de maior vulnerabilidade ambiental e social, como a Amazônia, onde a exposição ao metal é favorecida por atividades de garimpo e consumo de alimentos contaminados. O manejo clínico desses casos demanda estratégias terapêuticas eficazes e seguras, considerando a ausência de antídotos específicos e a limitação das opções atualmente disponíveis no SUS.

O presente Parecer Técnico-Científico avaliou o uso do ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer), agente quelante oral, para o tratamento da intoxicação aguda por mercúrio, a partir de revisão sistemática da literatura sob a perspectiva do SUS.

Foram incluídos um ensaio clínico randomizado e duas análises post-hoc de Ensaio clínico randomizado (Cao et al., 2010 (34); Cao et al., 2011 (1); (2)-Englund et al., 1994), que avaliaram eficácia e/ou segurança do DMSA em comparação ao placebo ou ao suporte clínico padrão. Os estudos apresentam limitações metodológicas, como alto risco de viés devido à análise post-hoc, pequeno número de participantes e ausência de cegamento adequado, refletindo em grau de confiança baixo ou muito baixo para os principais desfechos, incluindo sintomas clínicos, neurodesenvolvimento e eventos adversos. Para desfechos secundários, como excreção urinária de mercúrio e redução dos níveis sanguíneos, a qualidade da evidência variou de baixa a moderada.

Os resultados indicam que, apesar do DMSA promover aumento significativo na excreção urinária de mercúrio e modesta redução dos níveis sanguíneos, não foram observados benefícios clínicos relevantes sobre os sintomas atribuídos à intoxicação aguda, nem melhora significativa em desfechos neurocognitivos ou comportamentais. Em relação à segurança, o DMSA foi associado a eventos adversos leves a moderados, incluindo sintomas gastrointestinais e reações de hipersensibilidade, devendo seu uso ser monitorado, especialmente em ciclos prolongados ou em pacientes com comprometimento renal.

A avaliação econômica, baseada em modelo de árvore de decisão, sugere que o DMSA pode ser custo-efetivo em cenários específicos, mas a hipótese é enfraquecida pelo baixo grau de confiança nas evidências disponíveis sobre a eficácia e em função das incertezas quanto ao impacto real na redução de complicações tardias e mortalidade. Ressalta-se a ausência de registro do DMSA para uso terapêutico no Brasil, o que limita a aquisição e distribuição regular no SUS e impõe necessária importação excepcional que fica sujeita a variações de preços por conta de flutuações cambiais.

A análise de impacto orçamentário estima um gasto incremental com a incorporação do DMSA de R\$ 42.134.144,69 (Quarenta e dois milhões, cento e trinta e quatro mil, cento e quarenta e quatro reais e sessenta e nove centavos) ao longo de cinco anos. Esse montante se expande em 5.182.872,67 (Cinco milhões, cento e oitenta e dois mil, oitocentos e setenta e dois reais e sessenta e sete centavos), caso a estimativa da população considere a média de casos notificados entre 2021 e 2025. Assim como na análise de custo-efetividade, os resultados da análise de impacto orçamentário deverão ser considerados com cautela. Incertezas sobre a real dimensão da demanda, do custo do DMSA, do potencial desempenho da tecnologia e da frequência das

complicações com a adoção ou não da quelação podem influenciar de formas e magnitudes distintas os resultados.

Entre as limitações do presente PTC, destaca-se a escassez de estudos primários atuais e de maior robustez metodológica, a heterogeneidade das populações avaliadas e a ausência de dados nacionais sobre complicações e custos, fatores que podem comprometer a extração dos resultados para o contexto brasileiro. Recomenda-se o desenvolvimento de pesquisas clínicas adicionais, com maior rigor metodológico e acompanhamento em longo prazo, para melhor fundamentar a tomada de decisão quanto à incorporação do DMSA no SUS.

16 DISCUSSÃO INICIAL DA CONITEC

A discussão dos membros da Conitec abrangeu três pontos principais, isto é, a prerrogativa da Conitec em avaliar um medicamento sem registro na Anvisa, as dúvidas com relação à qualidade da evidência, desfechos avaliados e a necessidade não atendida frente aos casos de intoxicação por mercúrio no país.

Discutiu-se a falta de uma solução ideal diante da necessidade sanitária, além do respaldo legal da Conitec para recomendar a incorporação de produtos sem registro na Anvisa, sendo que o DMSA seria adquirido por meio de importação. Membros questionaram se haveria interesse da indústria produtora registrar o medicamento no Brasil, e outros abordaram que, se houver mercado, a indústria poderia se mobilizar futuramente para registro no país.

A fragilidade das evidências quanto à eficácia e segurança do medicamento foi um debate central, devido à importância para a tomada de decisão. Discutiu-se que a limitação da evidência é compatível com uma condição de saúde considerada urgente e cujos cenários de exposição são complexos. Os membros consideraram que as inconsistências e fragilidades metodológicas não permitem concluir com certeza sobre a eficácia do medicamento. Ainda, os membros questionaram se os vieses dos estudos seriam suficientes para explicar os achados. Um dos membros destacou o resultado sobre os eventos adversos, o que poderia colocar em risco a saúde dos pacientes.

Por fim, os membros discutiram a necessidade de haver um tratamento para intoxicação por mercúrio no país, dado que não havia medicamento disponível para tal. Visto que o Brasil enfrenta demandas específicas, sobretudo na região amazônica, onde há impacto ambiental e social acumulado, o sistema de saúde precisaria oferecer resposta, ainda que não haja políticas ambientais e de fiscalização plenamente estruturadas. Os membros discutiram que já havia a experiência japonesa em intoxicações como referência histórica, com o caso Minamata.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 146ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04/12/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico (DMSA, succimer) para intoxicação aguda por mercúrio. Não houve consenso sobre a necessidade social versus as incertezas relacionadas à eficácia e segurança.

18 REFERÊNCIAS

1. Cao Y, Chen A, L. Jones R, Radcliffe J, N. Dietrich, K, L. Caldwell K, et al. Efficacy of succimer chelation of mercury at background exposures in toddlers: a randomized trial. *J Pediatr.* 2011;158(3):480–5.
2. Sandborgh Englund G, Dahlqvist R, Lindelöf B, Söderman E, Jonzon B, Vesterberg O, et al. DMSA Administration to Patients with Alleged Mercury Poisoning from Dental Amalgams: A Placebo-controlled Study. *J Dent Res.* março de 1994;73(3):620–8.
3. Cao Y, Skaug MA, Andersen O, Aaseth J. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. *J Trace Elem Med Biol.* julho de 2015;31:188–92.
4. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Nelson LS, Woolf AD, Booze LL, et al. Elemental mercury exposure: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol.* janeiro de 2008;46(1):1–21.
5. World Health Organization. Exposição ao mercúrio: uma grave problema de saúde pública [Internet]. WHO; 2021 [citado 29 de julho de 2025]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340715/9789240025172-por.pdf>
6. Balali-Mood M, Eizadi-Mood N, Hassanian-Moghaddam H, Etemad L, Moshiri M, Vahabzadeh M, et al. Recent advances in the clinical management of intoxication by five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium and arsenic. *Heliyon.* fevereiro de 2025;11(4):e42696.
7. CID10 Código Internacional de Doenças [Internet]. [citado 28 de julho de 2025]. Disponível em: <https://cid10.com.br/%5Ecode>
8. Cruz FO, Saúde M da, Indígenas M dos P. Manual técnico para o atendimento de indígenas expostos ao mercúrio no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025. 288 p.
9. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Guia de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Intoxicación por Mercurio: RM nº 757-2013/MINSA [Internet]. Ministerio de Salud; 2015 [citado 24 de julho de 2025]. Disponível em: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/389560/3245.pdf?v=1571198446>
10. Secretaria de Salud. Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por metales: plomo, mercurio, arsénico y talio en primer, segundo y tercer niveles de atención. [Internet]. México; 2021 [citado 28 de julho de 2025]. Disponível em: https://edumed.imss.gob.mx/pediatria/toxico/guia_pract_clin_metales.pdf
11. BC Centre for Disease Control. BC Clinician's Guide to Mercury. Health Canada. Provincias Health Service Authority; 2019.
12. Johnson-Arbor K, Tefera E, Farrell J. Characteristics and treatment of elemental mercury intoxication: A case series. *Health Sci Rep* [Internet]. junho de 2021 [citado 24 de julho de 2025];4(2). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.293>
13. Steckling N, Tobollik M, Plass D, Hornberg C, Ericson B, Fuller R, et al. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Ann Glob Health.* 12 de junho de 2017;83(2):234.

14. Ministério da Saúde. TabNet. 2025 [citado 28 de julho de 2025]. TabNet Win32 3.3: INTOXICAÇÃO EXÓGENA - Notificações registradas no Sinan Net - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def>
15. Ministério da Saúde. Orientações para a notificação de intoxicação por mercúrio [Internet]. Ministério da Saúde; 2021 [citado 30 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/vigilancia-ambiental/orientacoes-para-notificacao-intoxicacao-por-mercurio/view>
16. California Poison Control System. California Poison Control System. 2025 [citado 31 de julho de 2025]. Mercury. Disponível em: <https://calpoison.org/content/mercury>
17. Australian Government D of H. Australian clinical guidelines for acute exposures to chemical agents of health concern [Internet]. Australian Government; 2015 [citado 31 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/07/australian-clinical-guidelines-for-acute-exposures-to-chemical-agents-of-health-concern.pdf>
18. Gerhardsson, Lars A Jan. Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication [Internet]. Elsevier Inc; 2016 [citado 31 de julho de 2025]. 335 p. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803072-1.00007-9>
19. Japan Public Health Association. Preventive Measures against Environmental Mercury Pollution and its Health Effects [Internet]. Japan Public Health Association; 2021 [citado 30 de julho de 2025]. Disponível em: <https://nimd.env.go.jp/english/kenkyu/docs/manual.pdf>
20. Aetna. Medical Clinical Policy Bulletins. 2025 [citado 5 de agosto de 2025]. Chelation Therapy - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna. Disponível em: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0234.html?utm_source=chatgpt.com
21. Department of Health. New York State. Department of Health. 2025 [citado 5 de agosto de 2025]. Elemental Mercury Manual. Disponível em: <https://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/mercury/manual.htm>
22. European Medicines Agency. EMA guidance document on the use of medicinal products for treatment in case of exposure to chemical agents used as weapons of terrorism, crime, or warfare [Internet]. European Medicines Agency; 2024 [citado 11 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-guidance-use-medicinal-products-treatment-case-exposure-chemical-agents-used-weapons-terrorism-crime-or-warfare_en.pdf?
23. EMA. EU/3/12/1067 - orphan designation for treatment of mercury toxicity | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2012 [citado 24 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-1067>
24. NICE. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. NICE; 2025 [citado 12 de agosto de 2025]. No results | Search results | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search>

25. AEMPS. Informes de posicionamiento terapéutico [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 12 de agosto de 2025]. Disponible em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
26. Infarmed. Medicamentos de uso humano - pesquisa. 2025 [citado 12 de agosto de 2025]. Resultados pesquisa. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-economica/comparticipacao-/avaliacao-previa-hospitalar?_3_formDate=1755008437014&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=&_3_keywords=merc%C3%BArio++que+ante+DMSA&_3_entryClassName=&_3_assetTagNames=merc%C3%BArio&_3_assetCategoryIds=&_3_modified=&_3_modifiedselection=0&_3_modifiedfrom=11%2F08%2F2025&_3_modifieddayFrom=11&_3_modifiedmonthFrom=7&_3_modifiedyearFrom=2025&_3_modifiedto=12%2F08%2F2025&_3_modifieddayTo=12&_3_modifiedmonthTo=7&_3_modifiedyearTo=2025&_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys=20_PORTLET_2273847%2C20_PORTLET_2274406%2C20_PORTLET_11475519%2C20_PORTLET_1278022%2C20_PORTLET_1076590%2C20_PORTLET_1277819%2C20_PORTLET_9802285%2C20_PORTLET_19016%2C20_PORTLET_1076519%2C20_PORTLET_1225624
27. Drugbank. Succimer [Internet]. [citado 4 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00566>
28. Pinheiro MDCN, Luiz Martins Do Nascimento J, Carlos De Lima Silveira L, Batista Teixeira Da Rocha J, Aschner M. Mercury and Selenium – A Review on Aspects Related to the Health of Human Populations in the Amazon. Environ Bioindic. 31 de agosto de 2009;4(3):222–45.
29. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA): Science Medicines Health. 2023 [citado 27 de outubro de 2025]. European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. 2025 [citado 16 de julho de 2025]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/445>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. 2025 [citado 23 de novembro de 2025]. Consultas - Bulário Eletrônico - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=173590004>
32. ANVISA. Consultas Registro- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Keytruda>
33. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Estimados de Precio. 2025.
34. Cao Y, Chen A, L Jones R, Radcliff J, L. Caldwell K, N. Dietrich K, et al. Does background postnatal methyl mercury exposure in toddlers affect cognition and behavior? Neurotoxicology. 2010;31(1):1–9.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;366:l4898.

36. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
37. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes de Avaliação Econômica -2^a edição [Internet]. 2014 [citado 22 de agosto de 2025]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
38. IBGE. Brasil [Internet]. 2025 [citado 28 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>
39. Obregón PL, Espinoza-Quiñones FR, Oliveira LGOD. Intoxicações de mercúrio e chumbo com maior prevalência em crianças e trabalhadores no Paraná. *Cad Saúde Coletiva*. março de 2021;29(1):54–66.
40. Clarkson TW, Amin-Zaki L, Al-Tikriti SK. An outbreak of methylmercury poisoning due to consumption of contaminated grain. *Fed Proc*. 1976;35(12):2395–9.
41. Puty B, Leão LKR, Crespo-Lopez ME, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, et al. Association between methylmercury environmental exposure and neurological disorders: A systematic review. *J Trace Elem Med Biol*. março de 2019;52:100–10.
42. Gao Z, Wu N, Du X, Li H, Mei X, Song Y. Toxic Nephropathy Secondary to Chronic Mercury Poisoning: Clinical Characteristics and Outcomes. *Kidney Int Rep*. junho de 2022;7(6):1189–97.
43. Hu XF, Lowe M, Chan HM. Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Res*. fevereiro de 2021;193:110538.
44. Health Canada. Mercury and Human Health [Internet]. 2020 [citado 3 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/management-toxic-substances/evaluation-effectiveness-risk-management-measures-mercury/mercury-human-health.html>
45. World Health Organization. EXPOSURE TO MERCURY: A MAJOR PUBLIC HEALTH CONCERN [Internet]. 2021 [citado 24 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023567>
46. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. dezembro de 2021;19(1):162.
47. Kang HJ, Kang E, Jo MW, Park EJ, Yoon S, Lee EK. The utility score of epilepsy with partial seizure measured by TTO, VAS, and EQ-5D in the general Korean population. *Epilepsy Res*. julho de 2014;108(5):963–71.
48. Batóg P, Rencz F, Péntek M, Gulácsi L, Filipiak KJ, Prevolnik Rupel V, et al. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. *Kardiol Pol*. 11 de maio de 2018;76(5):860–70.
49. Toledo LAKD, Noblat ACB, Nascimento HFD, Noblat LDACB. Economic evaluation of human albumin use in patients with nephrotic syndrome in four Brazilian public hospitals: pharmacoeconomic study. *Sao Paulo Med J*. 20 de abril de 2017;135(2):92–9.

50. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2025 [citado 3 de março de 2025]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
51. Romão T, Da Silva EN, Kayo M, Mansilla R, Ferraz L, D'Andrea I. Epilepsy Socioeconomic Impact in a Tertiary Center in Brazil From the Patient Perspective [Internet]. Health Economics; 2024 [citado 18 de setembro de 2025]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.07.02.24309857>
52. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2018 [citado 18 de setembro de 2025]; Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001300029
53. Brasil., Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1ª. Brasília; 2012 [citado 23 de outubro de 2025]. 76 p. (Série A: Normas e manuais). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
54. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 23rd List (2023) [Internet]. WHO; 2023 [citado 22 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/289a875c-cc89-4914-90ad-eb3c578ebaf6/content>
55. National Library of Medicine. Succimer. Em: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 22 de novembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548099/>
56. Food and Drug Administration - FDA. U.S. Food and Drug Administration. 2025 [citado 22 de novembro de 2025]. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfggridkey=50890&utm_source=chatgpt.com
57. National Health System (NHS) England. Commissioning Medicines for Children in Specialised Services [Internet]. London: NHS England; 2024 mar [citado 8 de janeiro de 2025] p. 7. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/commissioning-medicines-for-children-in-specialised-services-v0.3.pdf>
58. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROSPECTO: Información para el paciente DMSA Technescan 1 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica Succímero [Internet]. AEMPS; 2023 [citado 22 de novembro de 2025]. Disponível em: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/70131/70131_p.pdf?utm_source=chatgpt.com
59. Haute Autorité de Santé. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 1/15 Avis 3 [Internet]. HAS; 2013 [citado 22 de novembro de 2025]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12956_SUCCICAPTAL_PIC_INS_Avis3_CT12956.pdf

60. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa P em 21/09/2020 00h00 A. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Ensaios clínicos autorizados. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
61. ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Home | ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
62. Clarivate Analytics, Cortellis. Drug Report. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Cortellis. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
63. Food and Drug Administration - FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
64. European Patent Office - EPO. Espacenet patent research. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Espacenet - Advanced search. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP
65. PATENTSCOPE. PATENTSCOPE. 2025 [citado 21 de fevereiro de 2025]. WIPO - Search International and National Patent Collections. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
66. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual - INPI. INPI busca. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. INPI. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/>
67. Food and Drug Administration - FDA. Orange Book Home. 2025 [citado 27 de outubro de 2025]. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
68. Brasil. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.279. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. [Internet]. Diário Oficial da União; 1996 [citado 27 de outubro de 2025]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
69. Brasil. Presidência da República. LEI NO 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. [Internet]. Diário Oficial da União; 2001 [citado 24 de novembro de 2025]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm

ANEXO Estratégias de buscas

PubMed

#1 "Mercury Poisoning"[Mesh] OR "Mercury Poisoning*" OR "Mercury Poisoning, Nervous System"[Mesh] OR "Mercury Encephalopathy" OR "Minamata Disease" OR "Inorganic Mercury Poisoning" OR "Mad Hatter Disease*" OR "Mad Hatter's Disease" OR "Mad Hatters Disease" OR "Organic Mercury Poisoning" OR "Mercury exposure" OR "Acrodynia"[Mesh] OR Acrodynia OR "Feer Disease" OR "Feer's Disease" OR "Feers Disease" OR "Pink Disease" OR "Swift Disease" OR "Swift's Disease" OR "Swifts Disease" OR mercurialism OR "Hg intoxication" OR "Hg poisoning" OR "Hg toxicity" OR "hydrargyria" OR "hydrargyrism" OR "hydrargyrosis" OR "mercury intoxication" OR "mercury toxicity" OR "mercury toxicosis" OR erethism OR erethismus OR "nervous system mercury poisoning"

#2 "Succimer"[Mesh] OR Succimer OR "meso-Dimercaptosuccinic Acid" OR "meso Dimercaptosuccinic Acid" OR DMSA OR "Tin Dimercaptosuccinate" OR Ro-1-7977 OR Ro17977 OR "Ro 1 7977" OR Chemet OR Succicaptal OR "2,3-Dimercaptosuccinic Acid" OR "2,3 Dimercaptosuccinic Acid" OR "Dimercaptosuccinic Acid" OR dimercaptosuccinate OR dts OR "meso 2, 3 dimercaptosuccinic acid" OR "mpi dmsa kidney reagent" OR "sodium dimercaptosuccinate"

#3 #1 AND #2

EMBASE

#1 'mercurialism'/exp OR 'Hg intoxication' OR 'Hg overload' OR 'Hg poisoning' OR 'Hg toxicity' OR 'Hg toxicosis' OR 'hydrargyria' OR 'hydrargyrism' OR 'hydrargyrosis' OR 'mercury intoxication' OR 'mercury overload' OR 'mercury poisoning' OR 'mercury toxicity' OR 'mercury toxicosis' OR 'mercurialism' OR 'erethism'/exp OR 'erethism mercurialis' OR 'erethismus' OR 'erethismus mercurialis' OR 'mad as a hatter disease' OR 'mad hatter disease' OR 'mad hatter syndrome' OR 'mad hatters disease' OR 'mercurial psychoses' OR 'mercury neurasthenia' OR 'mercury neurointoxication' OR 'mercury poisoning, nervous system' OR 'mercury-induced neurocognitive impairment' OR 'mercury-induced neurological impairment' OR 'nervous system mercury poisoning' OR 'neurologic mercurialism' OR 'neurologic mercury poisoning' OR 'neurological mercury poisoning' OR 'erethism' OR 'Minamata disease'/exp OR 'Niigata Minamata disease' OR 'Minamata disease' OR 'acrodynia'/exp OR 'acrodytic erythema' OR 'acrodytic syndrome' OR 'childhood mercury poisoning' OR 'chronic childhood mercurialism' OR 'dermatopolyneuritis' OR 'erythredema' OR 'erythredema polyneuropathy' OR 'erythredemic polyneuropathy' OR 'erythroedema' OR 'erythroedema polyneuropathy' OR 'Feer disease' OR 'Feer's disease' OR 'mercurial erythema' OR 'Pink disease' OR 'Swift disease' OR 'acrodynia' OR 'mercury poisoning' OR 'mercury exposure'

#2 'succimer'/exp OR '2, 3 dimercaptosuccinic acid' OR '2, 3 dithiosuccinic acid' OR 'chemet' OR 'dim sa' OR 'dimercaptosuccinate' OR 'dimercaptosuccinate sodium' OR 'dimercaptosuccinic acid' OR 'DMSA' OR 'dts' OR 'meso 2, 3 dimercaptosuccinic acid' OR 'mpi dmsa kidney reagent' OR 'ro 1 7977' OR 'sodium dimercaptosuccinate' OR 'succimer'

#3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#4 #1 AND #2 AND #3

COCHRANE LIBRARY

#1 MeSH descriptor: [Mercury Poisoning] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Mercury Poisoning, Nervous System] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Acrodynia] explode all trees

#4 ("Mercury Poisoning" OR "Mercury Encephalopathy" OR "Minamata Disease" OR "Inorganic Mercury Poisoning" OR "Mad Hatter Disease" OR "Mad Hatter's Disease" OR "Mad Hatters Disease" OR "Organic Mercury Poisoning" OR "Mercury exposure" OR Acrodynia OR "Feer Disease" OR "Feer's Disease" OR "Feers Disease" OR "Pink Disease" OR "Swift Disease" OR "Swift's Disease" OR "Swifts Disease" OR mercurialism OR "Hg intoxication" OR "Hg poisoning" OR "Hg toxicity" OR "hydrargyria" OR "hydrargyrism" OR "hydrargyrosis" OR "mercury intoxication" OR "mercury toxicity" OR "mercury toxicosis" OR erethism OR erethismus OR "nervous system mercury poisoning"):ti,ab,kw

#5 #1 OR #2 OR #3 or #4

#6 MeSH descriptor: [Succimer] explode all trees

#7 (Succimer OR "meso-Dimercaptosuccinic Acid" OR "meso Dimercaptosuccinic Acid" OR DMSA OR "Tin Dimercaptosuccinate" OR Ro17977 OR "Ro 1 7977" OR Chemet OR Succicaptal OR "Dimercaptosuccinic Acid" OR dimercaptosuccinate OR dts OR "mpi dmsa kidney reagent" OR "sodium dimercaptosuccinate"):ti,ab,kw

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8

LILACS

#1 MH:"Mercury Poisoning" OR "Mercury Poisoning*" OR MH:"Mercury Poisoning, Nervous System" OR "Mercury Encephalopathy" OR "Minamata Disease" OR "Inorganic Mercury Poisoning" OR "Mad Hatter Disease*" OR "Mad Hatter's Disease" OR "Mad Hatters Disease" OR "Organic Mercury Poisoning" OR "Mercury exposure" OR MH:Acrodynia OR Acrodynia OR "Feer Disease" OR "Feer's Disease" OR "Feers Disease" OR "Pink Disease" OR "Swift Disease" OR "Swift's Disease" OR "Swifts Disease" OR mercurialism OR "Hg intoxication" OR "Hg poisoning" OR "Hg toxicity" OR "hydrargyria" OR "hydrargyrism" OR "hydrargyrosis" OR "mercury intoxication" OR "mercury toxicity" OR "mercury toxicosis" OR erethism OR erethismus OR "nervous system mercury poisoning"

#2 MH:"Succimer" OR Succimer OR "meso-Dimercaptosuccinic Acid" OR "meso Dimercaptosuccinic Acid" OR DMSA OR "Tin Dimercaptosuccinate" OR Ro-1-7977 OR Ro17977 OR "Ro 1 7977" OR Chemet OR Succicaptal OR "2,3-Dimercaptosuccinic Acid" OR "2,3 Dimercaptosuccinic Acid" OR "Dimercaptosuccinic Acid"

OR dimercaptosuccinate OR dts OR "meso 2, 3 dimercaptosuccinic acid" OR "mpi dmsa kidney reagent" OR "sodium dimercaptosuccinate"

#3 #1 AND #2

GOOGLE ACADÊMICO

("Mercury Poisoning" OR Mercurialism OR Erythema OR Acrodynia) AND (Succimer OR DMSA OR Chemet OR Succicaptal)

Relatório Preliminar