



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: Bioquímica Metabólica

Bolsista: Jediael de Lucena Batista Alves – Graduando do 3º período

Orientado por: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

Intoxicação por Cianeto

O cianeto é uma molécula constituída por átomos de carbono e nitrogênio, unidas por uma ligação tripla, apresentando uma geometria do tipo linear com angulação de 180° . Devido ao seu teor tóxico, este composto deve sempre ser manuseado com cuidados especiais. Os cianetos iônicos, que são sais derivados do cianeto de hidrogênio (Figura 1), possuem o ânion cianeto ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) associados a metais como sódio ou potássio; por outro lado, nos cianetos covalentes, compostos que o grupamento ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) está ligado covalentemente a átomos de carbono em moléculas orgânicas, onde a toxicidade dos compostos de cianeto irão depender da espécie química e de sua respectiva constante de estabilidade (ATSDR, 2006).

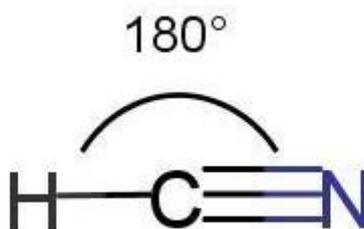


Figura 1: Cianeto de Hidrogênio, apresentando em sua estrutura um carbono como átomo central, realizando uma ligação tripla com o nitrogênio e uma simples com o hidrogênio (ATSDR, 2006).

Atualmente, a recorrência predominante da exposição aguda ao gás cianeto acontece por meio da inalação de fumaça em incêndios, que é derivada

da falta de oxigênio para consumir todo os suprimentos em uma combustão de substâncias ricas em carbono e nitrogênio, tendo como exemplos o algodão, madeira, papel e plásticos. O cianeto também está presente em plantas tóxicas e em alguns vegetais, tais como, comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia seguine*) e mandioca brava (*Manihot esculenta*), na forma de glicosídeos cianogênicos, que liberam a molécula de cianeto (VIANA, S. K, 2015).

O uso efetivo do cianeto iniciou-se com objetivos bélicos na Segunda Guerra Mundial, durante o holocausto, para matar milhares de judeus. Ele era empregado juntamente com o cloro e nitrogênio em um artefato químico chamado Zyklon, a marca registrada do gás tóxico usado nas câmaras de concentração durante a guerra (Figura 2) (AZEVEDO; COLASSO; SANTOS, 2015).



Figura 2: Zyklon B - www.thedailystar.net

Os sintomas principais da intoxicação por cianeto podem ser divididos em leve a moderado (náuseas, vômitos, cefaleia, fraqueza, confusão, tonturas e falta de ar), ou grave (perda transitória da consciência e apneia, hipotensão, acidose metabólica, convulsões, arritmias e coma). Esses problemas são resultantes da ação neurotóxica do cianeto, em particular nas áreas do hipocampo, corpo estriado, corpo caloso e substância negra (SOUSA, B. A., 2004)

A cadeia transportadora de elétrons é responsável por maior parte do processo de respiração celular, estabelecida pelo fluxo de elétrons em um conjunto de complexos enzimáticos ligados a membrana interna da mitocôndria de células eucarióticas até um receptor final. Neste processo, a energia liberada pelo fluxo de elétrons está associada ao transporte de prótons através de uma membrana impermeável ao mesmo, onde o retorno dessas partículas sub-atômicas fornece a energia livre para a síntese do ATP através de uma enzima na membrana (ATP - sintase), que acopla a passagem de elétrons à fosforilação do ADP (NELSON; COX, 2014).

Após a absorção, a depender do tipo de contato com a substância, a intoxicação por cianeto pode ocorrer a curto ou a longo prazo. O íon cianeto impossibilita a ação de enzimas que integra metais em sua estrutura, em

especial o Ferro, atuando em uma enzima essencial no metabolismo animal, a citocromo c oxidase, presente no quarto complexo da cadeia transportadora de elétrons (Figura 3) na membrana interior de mitocôndrias de células eucarióticas (CÂMARA; DALCIN; SOTO-BLANCO, 2014).

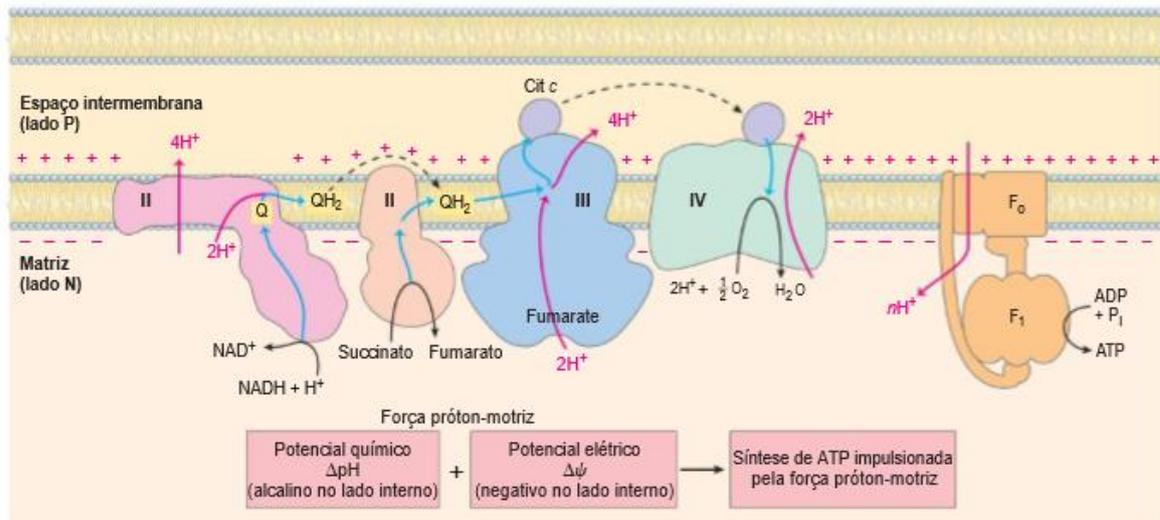


Figura 3: Cadeia transportadora de elétrons - (NELSON; COX, 2014)

O gás cianeto difunde-se até a cadeia transportadora de elétrons, competindo com o oxigênio pela citocromo C oxidase (Figura 4). Uma vez que o cianeto se liga à enzima, o transporte de elétrons ao oxigênio é inibido e o mesmo não mais é consumido. Sabendo que o fluxo de elétrons pelos complexos I, III e IV é acompanhado pelo fluxo de prótons da matriz ao espaço intermembrana, a ligação do cianeto ocasiona uma inibição enzimática que inviabiliza a transferência dos elétrons do citocromo c reduzido ao O_2 , bloqueando a cadeia transportadora, e por conseguinte, a síntese acoplada de ATP, posto que, sem a disposição desse fluxo de elétrons, não haverá energia eletroquímica dependente da diferença de concentração de prótons, impedindo a fosforilação de ADP em ATP (NELSON; COX, 2014).

Dessa maneira, o complexo $-CN/Citocromo\ c$ fica parcialmente estável, tendo como consequência uma hipóxia, o que impede a utilização do oxigênio pelos tecidos, lesando os órgãos mais sensíveis à ausência de oxigênio como o coração e o cérebro, e o aumento de sub-produtos ácidos com a mudança para a via anaeróbia alternativa em decorrência da inibição da via glicolítica aeróbia (TOY, E. C. et al., 2016).

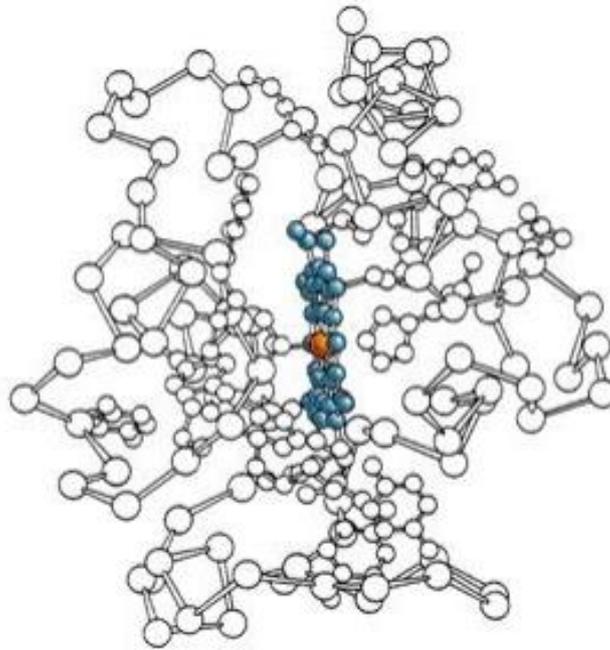


Figura 4: Estrutura tridimensional da citocromo c oxidase. O átomo de ferro (destacado em laranja) ligado ao grupo heme (em azul) - (ALBERTS et al., 1994)

O corpo humano possui mecanismos de desintoxicação do cianeto, realizada pela enzima acetilsulfotransferase ou rodanase. Essa enzima transfere um átomo de enxofre para o cianeto, formando o tiocianato (Figura 5), impedindo a ligação do composto à citocromo oxidase, além de promover a excreção renal do agente tóxico. Embora sua principal função esteja relacionada com a detoxificação do cianeto, essa enzima também possui outras funções no organismo, como a síntese de proteínas e a regulação do índice de respiração pela relação com a cadeia transportadora de elétrons (LIRA, V. P. N, 2013). O cianeto também pode ser eliminado pelos pulmões na forma de ácido cianídrico (HCN). Dessa forma, a intoxicação aguda pelo cianeto só ira acontecer quando todos as reações de desintoxicação forem excedidas. (SOUSA, B. A, 2004).

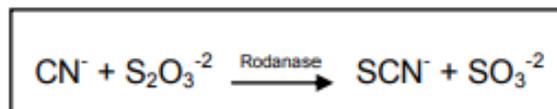


Figura 5: A enzima catalisa a transferência do enxofre tiossulfato ($\text{S}_2\text{O}_3^{-2}$) para o cianeto (CN^-) formando tiocianato (SCN^-) e sulfito (SO_3^{-2}) - (LIRA, V. P. N, 2013).

Além dos mecanismos fisiológicos, a desintoxicação também pode ser feita por meio de suporte clínico, bem como a suplementação de oxigênio e medidas de manutenção cardiovascular. Do ponto de vista farmacológico, a hidroxocobalamina representa o fármaco de primeira escolha para o tratamento da intoxicação pelo cianeto. Esse fármaco atua substituindo sua hidroxila pelo cianeto livre no sangue e conseqüentemente forma a cianocobalamina, que é

excretada na urina, exibindo sinais de melhora como a frequência cardíaca e a pressão sanguínea sistólica, reduzindo a acidemia e apresentando um bom prognóstico. (BRASIL, 2016).

Na indisponibilidade da hidroxocobalamina, que é o tratamento preferido, uma opção de recurso terapêutico são os nitratos orgânicos, podendo ser administrados o nitrito de amila e o nitrato de sódio, responsáveis por atuar na formação da metemoglobina, que implica na oxidação da porção ferrosa (Fe^{2+}) na hemoglobina para a forma férrica (Fe^{3+}). Essa forma proporciona uma ligação do cianeto a metemoglobina, que compete diretamente com o sítio de ligação no complexo do citocromo. Estabelecendo a formação da cianometemoglobina, a mesma sofre ação da rodanase, uma enzima endógena falada anteriormente, facilitando a formação do tiocianato, sendo por sua vez, uma substância menos tóxica que é excretada pelos rins. Em alguns casos, pode ser inevitável a administração de azul de metileno para tratar a metemoglobinemia, favorecendo a redução do íon férrico. (CETOX, 2013)

O tiosulfato de sódio aumenta significativamente a atividade da enzima rodanase doando um átomo de enxofre e ampliando a quantidade de tiocianato, entretanto, devido a seu caráter com efeitos não profundos, ainda pode causar vômitos, náusea e hipotensão (CETOX, 2013).

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, F. A; COLASSO, C; SANTOS, C. E. M; 27 de janeiro: **Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon**. Revista IntertoxEcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

VIANA, S. K. **PORTARIA Nº 1.115, DE 19 DE OUTUBRO DE 2015**. Disponível em: www.brasilsus.com.br/index.php/legislacoes/sas/5064-1115sas

CÂMARA, A. C. L; DALCIN, L; SOTO-BLANCO, B; **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 35, n. 4, p. 1961-1972, jul./ago. 2014

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

TOY, E. C. et al. **Casos Clínicos em Bioquímica (Lange)**. AMGH; Ed. 3ª, 2016

SOUSA, B. A. **Avaliação dos efeitos tóxicos do cianeto e do tiocianato no período perinatal. Estudo em ratos**. São Paulo, 2004. Originalmente apresentada como tese de Doutorado ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia na Universidade de São Paulo, 2004.

BRASIL. Ministério da saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS - CONITEC. **Relatório de recomendação - Hidroxocobalamina no tratamento de intoxicações por cianeto**, 2016.

LIRA, V. P. N. **EXPRESSÃO, PURIFICAÇÃO E ENSAIO DE ATIVIDADE DOS DOMÍNIOS DUF442 E ETHE1 DA PROTEÍNA B1h DE Xylella fastidiosa E Agrobacterium tumefaciens.** São Paulo, 2013. Originalmente apresentada como dissertação de Mestrado na área de Microbiologia ao Instituto de Biologia da UNICAMP, 2013.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ASTDR. **TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CYANIDE.** July, 2016.

BRASIL. Secretaria Municipal da Saúde – Prefeitura de São Paulo. Coordenadoria de Vigilância em Saúde – COVISA. **Manual de Toxicologia Clínica** - Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas, 2017.

CETOX. Centro de Estudos Toxicológicos. **Antídotos para o tratamento de intoxicação por Cianeto** - Boletim 03. Universidade Federal do Ceará. 2013