

Inibidores enzimáticos em intoxicações¹

1. Enzimas e inibidores

As enzimas são proteínas biológicas que fornecem controle de velocidade, especificidade e regulação de diversas reações no corpo dos animais. Elas agem como catalisadores, ou seja, aumentam a velocidade das reações químicas. A enzima, então, participa na formação e rompimento de ligações que são necessárias para transformar um substrato em produto, e retornando ao seu estado original uma vez que a reação esteja completa. O sítio de ligação de um substrato específico contém resíduos de aminoácidos que reconhecem este substrato e se ligam a ele por múltiplas interações hidrofóbicas, eletrostáticas ou de hidrogênio. A complementaridade entre enzima e substrato define o que muitos autores relatam como modelo de chave-e-fechadura (Lieberman et al., 2009).

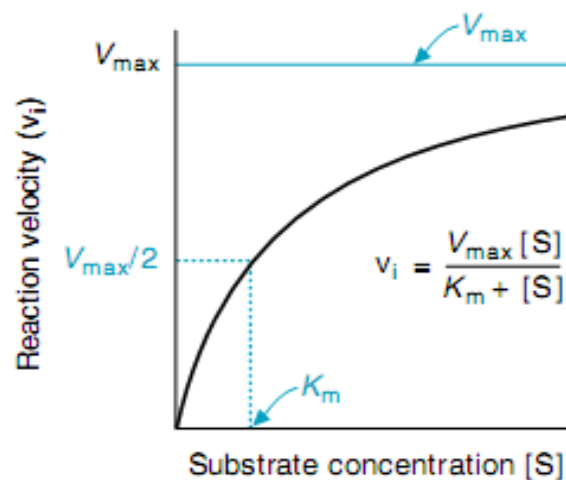


Figura 1. Perfil de cinética enzimática: velocidade de reação com aumento da concentração de substrato em uma reação enzimática genérica.

A atividade da maioria das enzimas pode ser modulada. Os moduladores mais conhecidos são o pH e a temperatura, logo existem condições ótimas de pH e temperatura para que a enzima trabalhe em sua velocidade máxima. Em contrapartida, mudanças bruscas de pH podem inativar completamente uma enzima. A maioria das enzimas funcionais em animais

¹ Zenki, K.C. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 15 p.

superiores funciona em temperatura de 37°C, e temperaturas superiores a estas podem levar a inatividade de várias delas (Lieberman et al., 2009).

Outra maneira de modular a atividade enzimática, muito utilizada em pesquisa, por exemplo, é utilizar inibidores enzimáticos. Inibidores são compostos que diminuem a velocidade de uma reação enzimática. Os mecanismos de inibição se baseiam em mimetizar ou participar em uma das etapas da reação catalítica, podendo reagir reversivelmente com grupos funcionais do sítio ativo ou mesmo distante deste sítio, causando alteração global da estrutura da enzima. Existem basicamente dois mecanismos de inibição (reversível e irreversível) e dentro destas categorias, diversas ações moleculares de cada inibidor (Lieberman et al., 2009):

a) Inibição reversível:

Inibidor Competitivo: liga-se ao sítio ativo (ligação Inibidor+Enzima); $\uparrow$ [Substrato] reverte inibição;

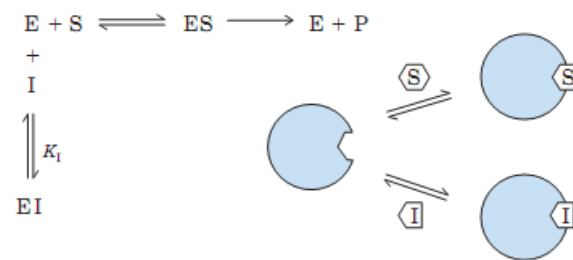
Inibidor Incompetitivo: liga-se a um sítio que não o ativo (ligação Inibidor+Enzima-Substrato); o efeito somente é percebido quando se tem $\uparrow$ [Substrato];

Inibidor Não-Competitivo: liga-se a um sítio que não o ativo, mas pode formar ligação diretamente com a Enzima ou com o complexo Enzima-Substrato; $\uparrow$ [Substrato] não reverte inibição.

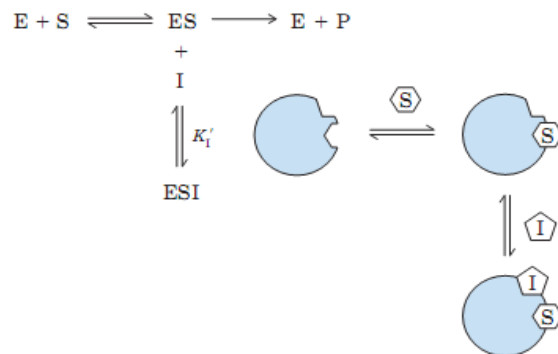
b) Inibição irreversível:

O inibidor se liga de forma covalente a enzima, e destrói a ação catalítica.

(a) Competitive inhibition



(b) Uncompetitive inhibition



(c) Mixed inhibition

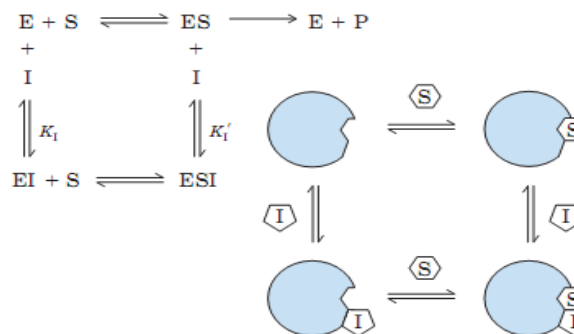


Figura 2. Diagrama dos mecanismos de inibição reversível.

2. Conceitos básicos em toxicologia

Segundo a definição de Casarett: “Toxicologia é a ciência que define os limites de segurança dos agentes químicos, entendendo-se como segurança a probabilidade de uma substância não produzir danos em condições especiais”. Segundo Hodgson, Toxicologia é definida como a ciência que estuda a natureza e o mecanismo das lesões tóxicas nos organismos vivos expostos aos venenos. Apesar da ampla terminologia aplicada para estas definições, veneno é toda substância que quando incorporada ao organismo vivo, produz por sua natureza (e em determinadas concentrações), alterações da físico-química celular, transitórias ou definitivas, incompatíveis com a saúde ou a vida (Hodgson, 2010).

Intoxicação exógena é tratada como sinônimo de envenenamento, e definido como o resultado da contaminação de um ser vivo por um produto químico. Adicionalmente, toxicidade é a capacidade de uma substância produzir efeitos prejudiciais ao organismo vivo. Portanto, pode-se dizer que a toxicologia busca o conhecimento das manifestações produzidas pelos venenos e tudo que se relaciona a eles. Por suas variadas áreas de interesse é uma ciência multidisciplinar, integrada por várias ciências: Química Toxicológica, Toxicologia Farmacológica, Toxicologia Clínica, Toxicologia Ambiental, etc. Estas ciências interessam, portanto, aos profissionais de várias áreas: médicos, farmacêuticos, veterinários, biólogos, etc. (Hodgson, 2010).

Tabela 1. Estatística de intoxicações em 2007 (Brasil, Fiocruz).

Agente \ Vítima	Humana	Animal	Informação	Total	
	nº	nº	nº	nº	%
Medicamentos	31944	184	3435	35563	29,67
Agrotóxicos/Usos Agrícola	5342	150	1187	6659	5,55
Agrotóxicos/Usos Doméstico	3373	376	577	4326	3,61
Produtos Veterinários	1213	248	67	1528	1,27
Raticidas	4085	410	440	4941	4,12
Domissanitários	11914	307	743	12964	10,81
Cosméticos	1399	13	184	1596	1,33
Produtos Químicos Industriais	6208	134	988	7228	6,03
Metais	540	4	95	629	0,52
Drogas de Abuso	3728	4	567	4299	3,59
Plantas	1578	97	348	2023	1,69
Alimentos	1421	4	69	1494	1,25
Animais Peq./Serpentes	4838	83	393	5314	4,43
Animais Peq./Aranhas	4445	31	850	5326	4,44
Animais Peq./Escorpiões	5872	9	584	6445	5,38
Outros Animais Peq./Venenosos	5762	55	743	6560	5,47
Animais não Peçonhentos	4388	18	1187	5593	4,67
Desconhecido	4423	142	324	4889	4,08
Outro	1708	44	747	2499	2,08
Total	104181	2319	13376	119876	100
%	86,91	1,93	11,16	100	

Fonte: MS / FIOCRUZ / SINITOX

A ocorrência de envenenamentos é um grave problema de saúde pública (Tabela 1), com aumento considerável nos últimos anos devido principalmente à grande quantidade de

produtos químicos lançados no mercado para consumo das populações. Em humanos, a intoxicação mais frequente ocorre devido ao uso inadequado de medicamentos, porém a intoxicação por produtos agrícolas vem crescendo. Porém em animais, as causas mais comuns de intoxicação são produtos agrícolas, raticidas e plantas tóxicas. Neste contexto, muitos destes compostos que intoxicam frequentemente os animais agem como inibidores enzimáticos. Desse modo, torna-se relevante abordar o tema: inibidores enzimáticos em intoxicações.

3. Inibidores enzimáticos e intoxicações

3.1 Organofosforados e carbamatos

Os organofosforados e carbamatos são usados em grandes quantidades em todo o mundo como inseticidas agrícolas, e por esta razão, a exposição tóxica a esses produtos químicos é um sério problema de saúde pública, com mais de 3 milhões de envenenamentos e 200 mil mortes registradas por ano. No ponto de vista estrutural, os organofosfatos e carbamatos são normalmente ésteres de ácido fosfórico, ácido fosfatidílico, ou ácido carbâmico (Figura 3). Ainda, há uma considerável diversidade estrutural nas cadeias laterais entre os organofosfatos e os carbamatos. Estes pesticidas podem ser absorvidos rapidamente através de todas as vias: respiratória, gastrointestinal, ocular e dérmica. O início dos sintomas é mais rápido após a inalação. A ingestão oral é muitas vezes acidental por crianças e animais, mas geralmente se relaciona às tentativas de suicídio por adultos. Estes pesticidas se distribuem e acumulam rapidamente no tecido adiposo, fígado e rins.

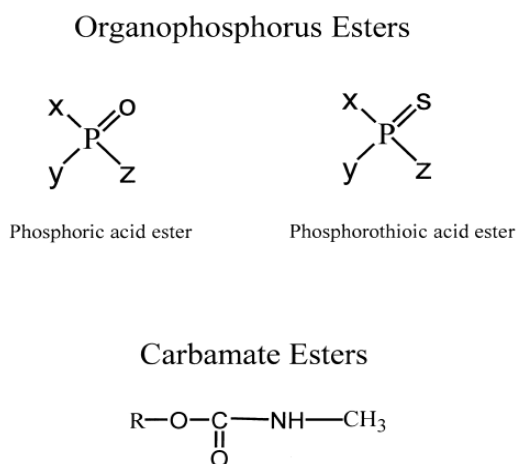


Figura 3. Representação estrutural dos ésteres de organofosforados e carbamatos.

Os organofosforados e carbamatos são inibidores potentes das hidrolases de ésteres carboxílicos, incluindo a acetilcolinesterase (encontrado em tecidos nervosos e eritrócitos) e a butirilcolinesterase (plasma). Como resultado desta inibição enzimática, o substrato acetilcolina se acumula. A estimulação contínua e eventual paralisia dos receptores de acetilcolina vão ser responsáveis pelos sinais clínicos e sintomas da intoxicação por organofosforados. Estes receptores abrangem os muscarínicos e nicotínicos, levando a efeitos no sistema nervoso central e periférico. As manifestações mais comuns dos efeitos muscarínicos se dão no sistema nervoso parassimpático (salivação, lacrimejamento, micção, diarreia, desconforto gastrointestinal e vômitos). Outros efeitos muscarínicos frequentemente vistos incluem bradicardia, broncorrêa e miose. Os efeitos nicotínicos são pronunciados nas terminações nervosas somáticas e autônomas, incluindo fraqueza e paralisia, hipertensão, taquicardia e dilatação das pupilas (Kwong, 2002).

Acetilcolinesterase é uma das enzimas mais eficazes, pois é capaz de hidrolisar a acetilcolina a uma taxa extremamente rápida de hidrólise e regenerar a enzima ativa velozmente. A acetilcolina se liga ao grupo hidroxila do resíduo de serina 203 no centro ativo da acetilcolinesterase para formar um intermediário-enzima. A quebra deste intermediário regenera uma enzima ativa, e neste processo, a acetilcolina é hidrolisada. O mecanismo molecular de toxicidade dos organofosforados e carbamatos reside na fosforilação ou carbamilação do mesmo resíduo de serina, e a formação de um intermediário organofósforo ou carbamilo com a acetilcolinesterase (Figura 4). A enzima fosforilada ou carbamilada é muito mais estável e tem uma menor taxa de hidrólise e de regeneração da enzima ativa (Kwong, 2002).

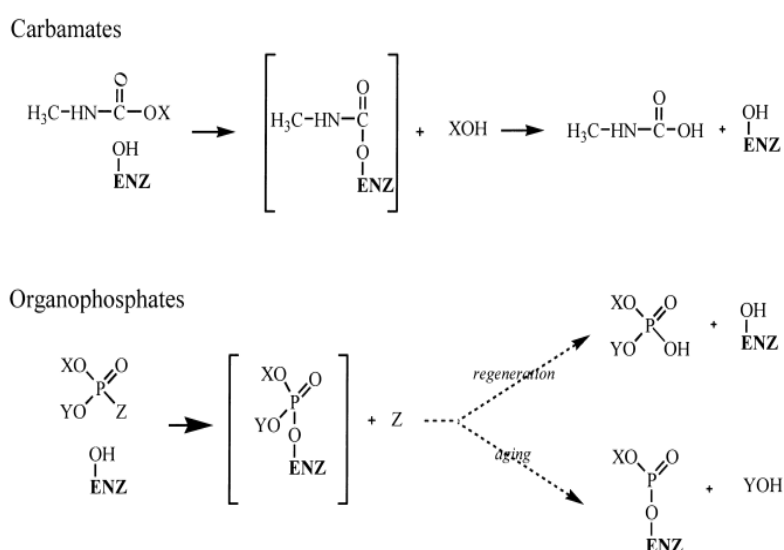


Figura 4. Mecanismo de inibição enzimática por pesticidas.

Para algumas enzimas fosforiladas, a taxa de regeneração pode ser extremamente lenta. E neste caso em específico, a acetilcolinesterase fosforilada é essencialmente inativa. Uma vez que os efeitos tóxicos são a consequência da inibição da acetilcolinesterase, ocorre a acumulação do neurotransmissor acetilcolina (nas sinapses e junções neuromusculares), o tratamento padrão de envenenamento por pesticidas que bloqueiam a acetilcolinesterase consiste no uso de atropina, um antagonista competitivo da acetilcolina, para inverter as alterações bioquímicas resultantes de excesso de acetilcolina que ocorrem nas sinapses, e a utilização de oxima, pralidoxima ou obidoxima para regenerar a acetilcolinesterase (Kwong, 2002).

O envenenamento por carbamatos é menos grave do que a causada pela exposição a organofosforados. Isto é devido a mais rápida hidrólise do intermediário carbamilo-acetilcolinesterase para regenerar uma enzima ativa. A terapia com o antídoto oxima geralmente não é necessária para esta intoxicação; o tratamento com atropina é recomendado. Há controvérsias sobre o uso de oxima no tratamento de exposição carbamatos, com algumas indicações de que oxima piora esta intoxicação (Kwong, 2002).

As atividades da acetilcolinesterase eritrocitária ou colinesterase plasmática são medidas para fins de diagnóstico e monitoramento do envenenamento (Kwong, 2002).

3.2 Rodenticidas

Rodenticidas com ação anticoagulante são o maior grupo de pesticidas usados para o controle de roedores. Para o mesmo fim, os derivados colecalciferol e fluoroacetato de sódio são também utilizados. Os compostos hidroxí-cumarínicos foram descobertos na década de 1940 e são aplicados continuamente desde então. Atualmente, eles estão entre os raticidas mais empregados e, portanto, responsável por inúmeros acidentes envolvendo seres humanos e animais (Valchev et al., 2008).

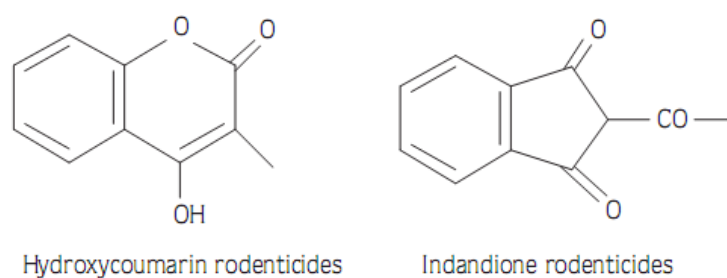


Figura 5. Estrutura química de raticidas anticoagulantes.

A classificação dos rodenticidas anticoagulantes depende da sua estrutura química. Assim, são divididos em dois grupos principais: hidroxycumarina e indantiona (Figura 5).

Animais domésticos e selvagens estão entre os mais comumente intoxicados pela ingestão de iscas contendo rodenticidas anticoagulantes. A ausência de odor e o sabor agradável devido a presença de sacarose parecem ser as razões adicionais para a extensa incidência de intoxicação, tanto em seres humanos como em animais. Outra causa importante é a ingestão de roedores envenenados vivos ou mortos por cães, gatos, suínos, mamíferos silvestres, ou aves. O número de incidentes envolvendo intoxicações após contato direto com a pele ou através da água potável são menos frequentes. A maioria dos casos relatados em humanos é devido à warfarina. Este composto é utilizado tanto como um raticida, mas também para a prevenção e tratamento de doenças relacionadas com a hipercoagulabilidade no sangue (tromboembolismo). Intoxicações espontâneas com raticidas anticoagulantes são relatadas em cães, cavalos, gatos, animais selvagens (veados, doninhas, corujas, águias, falcões, patos) (Valchev et al., 2008).

Os mecanismos de ação de hidroxycumarinas e indantionas são idênticos, e produzem manifestações clínicas, alterações hematológicas e esquemas de tratamento semelhantes. Rodenticidas anticoagulantes inibem a reciclagem da vitamina K, um co-fator de fundamental importância para a ativação dos fatores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (fator Christmas) e X (fator Stuart-Prower). As vias de ativação e inativação da vitamina K são enzimáticas: Através da carboxilase dependente de K a vitamina K é transformada de um estado ativo para um epóxido inativo, que é depois reconvertido em vitamina K (vitamina K quinona), pela enzima vitamina K epóxido-redutase. No passo seguinte, a redutase da vitamina K converte a vitamina K quinona em vitamina K hidroquinona que é integrado novamente no ciclo de coagulação do sangue através da carboxilação dos fatores II, VII, IX e X (Valchev et al., 2008).

Rodenticidas anticoagulantes inibem a vitamina K epóxido-redutase, resultando na falta de vitamina K no estado ativo (Figura 6). Esse mecanismo contribui para fatores de coagulação do sangue (II, VII, IX e X) que não são carboxilados e permanecem não-funcionais (Valchev et al., 2008).

Os sintomas iniciais da intoxicação são gerais e não específicos: sonolência, fraqueza, mucosas pálidas, diminuição (anorexia) ou falta (arexia) de apetite, micção frequente (poliúria), aumento da sede (polidipsia), diminuição da locomoção e percepção. Adicionalmente, observa-se taquicardia e polipnéia com dispnéia, e todos esses sinais clínicos independentemente da espécie animal, da quantidade ou do tipo de substância tóxica, e do estágio de intoxicação. Outros sintomas clínicos são fezes com sangue, hemorragias na pele e mucosa (petéquias e equimoses), vômitos com ou sem presença de sangue, sangramento nasal, disúria e hematúria. O tratamento é realizado através da administração de eméticos e suspensão de carvão ativado.

Estas medidas são recomendadas nas primeiras 4 horas da intoxicação. No momento do aparecimento dos sinais clínicos, é necessário começar a terapia com um antídoto específico. Esta terapia consiste na aplicação de doses elevadas de vitamina K. Em cães, a preparação é aplicada por via oral em doses médias de 1,5-2,5 mg/kg, duas vezes por dia. Em pequenas raças caninas, gatos, animais exóticos, animais e aves, as doses podem ser aumentadas para 4-5 mg/kg. Ainda, outros casos e emergências podem exigir administração subcutânea (Valchev et al., 2008).

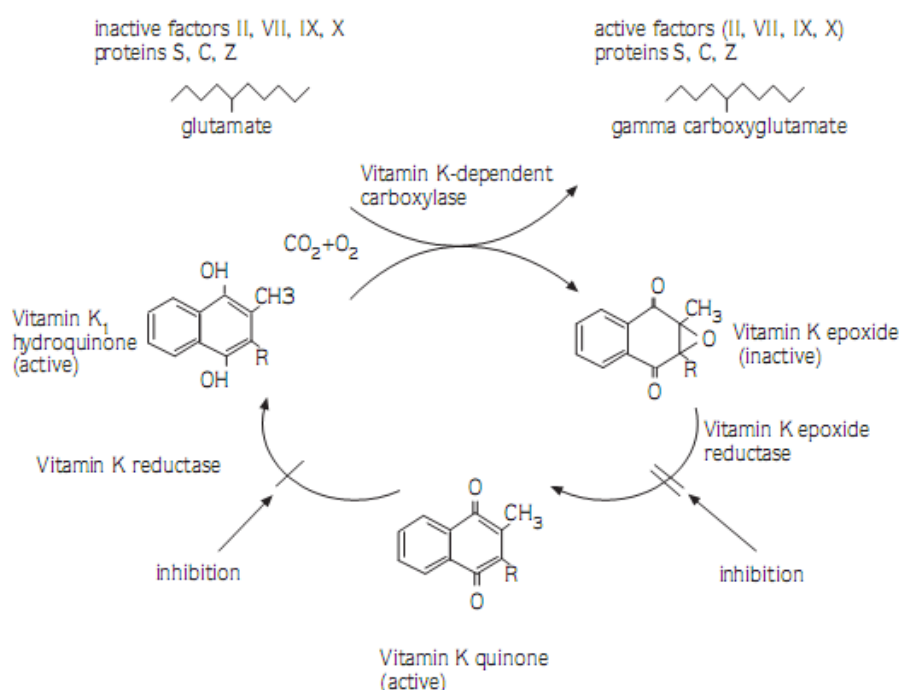


Figura 6. Mecanismo do efeito tóxico de raticidas anticoagulantes.

3.3 Cianeto

Este composto tem importante toxicidade para um considerável número de sistemas enzimáticos. Os mecanismos incluem combinação com íons metálicos essenciais, formação de cianidrinhas e sequestro de enxofre. Entretanto, o alvo principal é a citocromo C-oxidase, a enzima terminal da cadeia respiratória, e envolve a interação com o íon férrico da citocromo a3 (Figura 7). Portanto, o cianeto exerce a sua toxicidade mediante a inibição da citocromo-oxidase, causando uma hipóxia citotóxica. O efeito líquido é a diminuição do consumo de oxigênio dos tecidos a nível intracelular. A intoxicação pode ocorrer de diversas formas: pela intenção homicida ou através da ingestão acidental de cianetos ou outros materiais

cianogênicos. Nos incêndios, o cianeto é gerado a partir da combustão de compostos contendo azoto (melamina , nylon , etc) e, em adição, o monóxido de carbono gerado a partir da combustão incompleta destes compostos. A formação da carboxihemoglobina neste contexto, causando, portanto, uma dupla intoxicação apresenta problemas reais no uso de antídotos de cianeto. O cianeto está presente naturalmente em mandioca e louro cereja, e nas sementes de damasco, cereja, maçã e sementes de amêndoa. Diz-se de ter o odor de amêndoas amargas, embora apenas 60% de nós são capazes de sentir o cheiro. No entanto, é provável que as sementes de damasco tenham a maior concentração. Especialmente no caso do cianeto, e diferente da maioria das outras intoxicações, existe um excesso de antídotos: infelizmente, existe uma diferença de opinião internacional a respeito de qual é a mais eficaz. Os antídotos são baseados em uma série de princípios diferentes:

a) Geradores de metahemoglobina. O uso de um agente oxidante (normalmente um nitrito) irá alterar os íons da hemoglobina de Fe^{2+} para Fe^{3+} . A metahemoglobina resultante liga-se fortemente com o cianeto como cianometahemoglobina . As drogas usadas são nitrito de sódio (iv), o nitrito de amila (inalado) e dimetil-aminofenol (iv ou im).

b) Agentes de ligação direta. Estes são baseados quelar o íon cianeto diretamente. Dicobalto edetato (Kelocyanor) e hidroxocobalamina (Cyanokit) estão disponíveis e ambos são dados iv.

c) Doadores de enxofre.

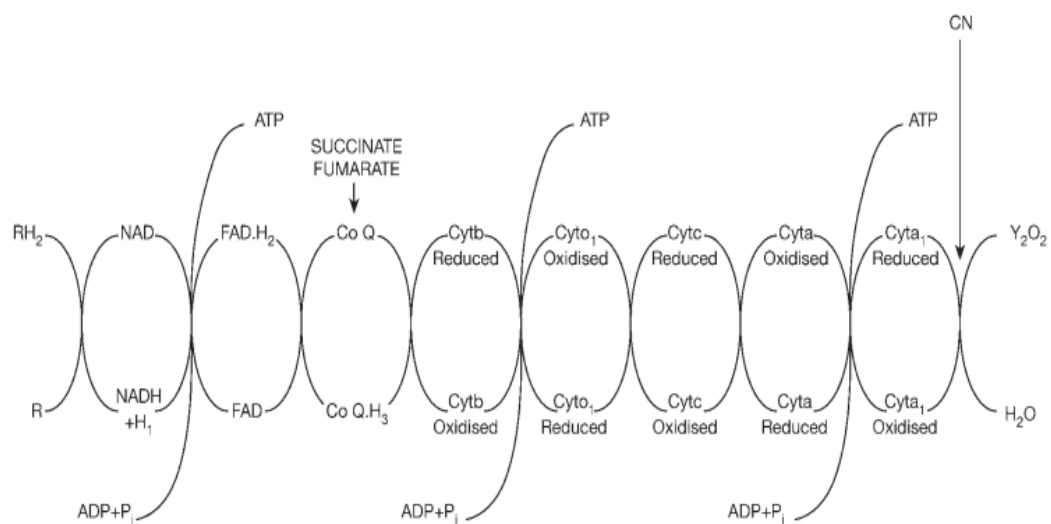


Figure 1. Outline of respiratory chain oxidation. P_i , inorganic phosphate; FAD, flavoprotein; CO Q, coenzyme Q; R_1 , proton donor; Cyt, cytochrome.

Figura 7. Cadeia respiratória e ação do cianeto.

Muitas tentativas têm sido feitas para identificar o antídoto que é mais eficaz e para ganhar harmonia internacional no tratamento da intoxicação por cianeto, mas independente de preferências, deve-se reconhecer que todos os medicamentos são eficazes (Cummings, 2004).

3.4 Fluoreto

O fluoreto é um componente inorgânico presente em águas profundas em diversas regiões do mundo. Tanto pessoas quanto animais podem acabar por ingerir elevadas quantidades deste composto na água, o que pode levar ao aparecimento de uma doença chamada fluorose. Nesta doença, os íons inorgânicos F^- se depositam no corpo, afetando principalmente o tecido esquelético, mas também outros, como o fígado, rim, cérebro, dentre outros. Um dos efeitos primários da toxicidade do F^- é a inibição de vias do metabolismo celular. A via glicolítica é uma das mais afetadas por esta intoxicação, pois enzimas como hexocinase, enolase e piruvato cinase estão sujeitas à inibição por estes íons. Adicionalmente, enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, também podem sofrer inibição, levando a um desbalanço redox nas células, causando estresse oxidativo. Além disso, a exposição crônica a este agente pode levar ao desenvolvimento de intolerância à glicose, cujo mecanismo primário parece estar relacionado a uma diminuição na secreção e na transcrição de insulina (Garcia-Montalvo et al., 2009).

3.5 Chumbo

A intoxicação por chumbo também pode ocorrer devido ao fato de que ele se encontra onipresente no ambiente e, conseqüentemente, a concentração normal do corpo de chumbo é dependente das condições e da exposição ambiental. Aproximadamente 50% do chumbo depositado no pulmão é absorvido, enquanto que menos de 10% do chumbo ingerido passa para a circulação. Assim, podemos notar que, diferentemente do fluoreto, cuja intoxicação ocorre através de ingestão, outros compostos inorgânicos podem causar toxicidade por diferentes vias. A poluição ambiental com chumbo, bem como com outros metais que causam inibição enzimática, ainda é generalizada. Especificamente neste caso, o chumbo interfere na biossíntese de porfirinas e heme, e vários testes de triagem para o envenenamento por chumbo fazem uso dessa interação, monitorando a inibição da enzima desidratase do ácido δ –aminolevulínico (ALAD) ou o aparecimento na urina de ácido aminolevulínico (ALA) e coproporfirina (UCP). O metabolismo do chumbo inorgânico está intimamente relacionado com o do cálcio, e o excesso de chumbo pode ser depositado nos ossos, e permanecer neste sítio por anos. Os sinais

do envenenamento por chumbo inorgânico podem ser muito inespecíficos, como fadiga, distúrbios do sono, anemia, cólica, e neurite. A exposição severa pode causar encefalopatia, retardo mental, e, ocasionalmente, a visão prejudicada (Hodgson, 2010).

3.6 Plantas

A grande variedade de produtos químicos tóxicos produzidos por plantas (fitotoxinas), normalmente referidos como compostos secundários, muitas vezes são produzidos como mecanismos de defesa contra animais herbívoros, particularmente insetos e mamíferos. Estes compostos podem ser repelentes, e não particularmente tóxicos, ou eles podem ser extremamente tóxicos para uma ampla gama de organismos. Tais compostos incluem compostos de enxofre, lipídios, fenóis, alcalóides, glicosídeos, e muitos outros tipos de produtos químicos. Intoxicação por plantas na pecuária, ainda é um importante problema de veterinária em algumas regiões (Hodgson, 2010).

Segundo Riet-Correa & Medeiros (2002) no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina observou-se mortalidade anual de bovinos, causada pela ingestão de plantas tóxicas, da ordem de 0,5% dos animais. Se extrapolarmos este índice para as demais regiões pecuárias do Brasil, então, para um rebanho de aproximadamente 200 milhões de cabeças, as perdas anuais podem ser estimadas em 1.000.000 de bovinos. Em relação ao rebanho de ovinos, no Rio Grande do Sul, a mortalidade por plantas tóxicas representa 1,5% do total de animais. Ainda, no Brasil, uma das principais causas da mortalidade em ruminantes acontece devido à ingestão de plantas tóxicas. Neste contexto, cada uma destas plantas tóxicas apresenta um determinado princípio tóxico, que é o verdadeiro responsável pelo dano no animal, como já descrito anteriormente. A partir daí já podemos definir que a intensidade de intoxicação dependerá de dois fatores: a quantidade de princípio tóxico existente na planta e a quantidade de planta ingerida pelo animal.

Table 1. Cases of plant poisoning in ruminants diagnosed at the Setor de Patologia Veterinária da UFRGS during the period 2000-2008.

Poisonous plant*	Cattle (%)	Sheep (%)	Goats (%)
<i>Ateleia glazioviana</i>	1.5	-	-
<i>Baccharis</i> sp.	2.0	19.0	-
<i>Brachiaria decumbens</i>	1.5	10.0	4.8
<i>Cestrum intermedium</i>	1.0	-	-
<i>Cynodon</i> sp.	-	-	4.8
<i>Dodonea viscosa</i>	1.5	-	-
<i>Erythroxylum deciduum</i>	-	29.0	-
<i>Mascagnia exotropa</i>	5.0	6.5	9.5
<i>Nerium oleander</i>	1.5	-	-
<i>Nierembergia veitchii</i>	-	6.5	-
<i>Prunus sphaerocarpa</i>	-	-	9.5
<i>Pteridium aquilinum</i>	5.0	-	-
<i>Senecio</i> sp.	72.0	3.0	-
<i>Senna occidentalis</i>	1.0	-	-
<i>Sida carpinifolia</i>	2.5	26.0	62.0
<i>Solanum fastigiatum</i>	0.5	-	-
<i>Trema micrantha</i>	1.0	-	9.5
<i>Vicia villosa</i>	3.0	-	-
<i>Xanthium cavanillesii</i>	1.0	-	-

*In total, 255 cases were attributed to poisonous plants.

Das plantas da tabela acima, a mais relacionada com intoxicações e que apresenta ação tóxica através de inibição enzimática é a *Sida carpicifolia*. Desta planta isolou-se o alcalóide indolizidina 1,2,8-triol, que inibe as enzimas α -manosidase e α -manosidase II do aparelho de Golgi. Segue-se alteração no processamento de glicoproteínas e consequente acúmulo de oligossacarídeos, prejudicando a função e causando a morte da célula (Agamanolis, 1995; Stegelmeier et al., 1995).

A despeito das principais plantas micro-regionais outras também podem intoxicar rebanhos através de inibição enzimática. Originária da América Central, a *T. peruviana* é largamente distribuída em todas as regiões tropicais devido ao seu aspecto ornamental, e é popularmente conhecida como chapéu-de-napoleão. Esta planta possui glicosídeos esteroidais que possuem alta especificidade e forte ação sobre o músculo cardíaco. Neste, os glicosídeos cardíacos exercem sua atividade agindo sobre a contratilidade, condutibilidade e automaticidade. Em relação a contratilidade, exercem uma ação inotrópica positiva, levando a distúrbios de ritmo, incluindo bloqueios, extrasístoles, taquicardia e fibrilações atriais ou ventriculares. A ação inotrópica positiva é desencadeada pela ligação específica dos glicosídeos cardíacos a um determinado sítio da bomba sódio-potássio da célula miocárdica, inibindo-a. Esta inibição leva a um aumento dos níveis intracelulares de Na^+ . Este aumento modula a atividade de um carreador da membrana envolvido nas trocas de Ca^{++} por Na^+ , promovendo considerável elevação dos níveis intracelulares de Ca^{++} por influxo ou pela mobilização dos reservatórios sarcoplasmáticos. O Ca^{++} nas proximidades das miofibrilas interage com a

troponina, a qual conduz a uma alteração conformacional na tropomiosina, possibilitando a formação do complexo actina-miosina, induzindo a contração miocárdica ATP –dependente (Bridi et al., 2001; Rates, 2001).

A *P. marcgravii* é nativa do Brasil, ocorrendo em praticamente todo o país. O fruto era antigamente empregado para matar ratos, daí seu nome popular erva-de-rato. A espécie é a maior causadora de envenenamentos do gado brasileiro. Vários estudos foram realizados com o objetivo de elucidar o mecanismo toxicológico desta planta. A toxicidade foi primeiramente atribuída à grande quantidade de cafeína presente nas folhas. Porém, em 1989 Eckschmidt et al. publicaram um trabalho demonstrando que a toxidez da planta é resultado da ação do ácido monofluoracético presente nas folhas e principalmente nos frutos. A intoxicação é caracterizada por sinais neurotóxicos como depressão, descoordenação motora, crises convulsivas e morte. Os sinais neurotóxicos, segundo Eckschmidt et al (1989), são consequências da ação do fluorocitrato, metabólito dos fluoracetatos. Esse metabólito inibe duas importantes enzimas do ciclo de Krebs: a aconitase, que catalisa o metabolismo do citrato, e a succinato desidrogenase, que catalisa o metabolismo do succinato. A inibição destas duas enzimas resulta uma diminuição do metabolismo da glicose, do armazenamento de energia e da respiração celular. Os órgãos que apresentam altas taxas metabólicas como o coração, os rins e o cérebro, são os mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do fluorocitrato. A intoxicação, apesar de muito descrita em animais, é rara em seres humanos (Eckschmidt et al., 1989).

4. Conclusão

O presente trabalho revisa brevemente a inibição enzimática em um contexto toxicológico. De fato, a literatura é muito vasta a cerca deste tema, enfocando principalmente os aspectos relacionados à clínica de humanos. Todavia, a conservação das rotas bioquímicas em relação a outros mamíferos e até mesmo aves e animais silvestres, permite a associação da sintomatologia, e até mesmo do manejo destas intoxicações. Obviamente, existe uma gama ainda maior de inibidores enzimáticos que podem causar intoxicações em animais e humanos que não foram abordados neste trabalho, ou por terem pouca importância na clínica veterinária ou por se valerem de mecanismos que não são conservados evolutivamente.

Referências

- Agamanolis, D.P., 1995. The pathology of lysosomal storage diseases. *Pathol Annu* 30 (Pt 1), 247-285.
- Bridi, R., Crossetti, F.P., Steffen, V.M., Henriques, A.T., 2001. The antioxidant activity of standardized extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) in rats. *Phytother Res* 15, 449-451.
- Cummings, T.F., 2004. The treatment of cyanide poisoning. *Occup Med (Lond)* 54, 82-85.
- Eckschmidt, M., Brizolla, M., Tarraga, D.P., Palermo-Neto, J., 1989. Is monofluoroacetic acid the active neurotoxic principle in *Palicourea marcgravii* (St. Hill) leaves? *Braz J Med Biol Res* 22, 975-977.
- Garcia-Montalvo, E.A., Reyes-Perez, H., Del Razo, L.M., 2009. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology* 263, 75-83.
- Hodgson, E., 2010. A textbook of modern toxicology, 4th ed. John Wiley & Sons, Hoboken, N.J.
- Kwong, T.C., 2002. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* 24, 144-149.
- Lieberman, M., Marks, A.D., Smith, C.M., 2009. Marks' basic medical biochemistry : a clinical approach, 3rd ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Rates, S.M., 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon* 39, 603-613.
- Stegelmeier, B.L., James, L.F., Panter, K.E., Molyneux, R.J., 1995. Serum swainsonine concentration and alpha-mannosidase activity in cattle and sheep ingesting *Oxytropis sericea* and *Astragalus lentiginosus* (locoweeds). *Am J Vet Res* 56, 149-154.
- Valchev, I., Binev, R., Yordanova, V., Nikolov, Y., 2008. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals - A review. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences* 32, 237-243.