

## AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA INTOXICAÇÃO POR ABACATE, CACAU, CEBOLA E XILITOL EM ANIMAIS

56

RODRIGUES, Nathalia Brandes Décimo<sup>1\*</sup>, MELO, Adriana Garcia de <sup>2</sup>, SCHERER, Mariana Freitas<sup>3</sup>, MICHELON, Fernanda Pinheiro<sup>4</sup>, VARGAS, Giovanna Balcemão<sup>5</sup>, TUERLINCKX, Sandro Moreira<sup>6</sup>.

1\*, 2, 3, 4, 5 - Acadêmicas do Curso de Medicina veterinária, na Universidade da Região da Campanha-URCAMP, nathaliarodrigues181494 sou.urcamp.edu.br; 6\* – Dr em Agronomia, Docente no Curso de Medicina veterinária, na Universidade da Região da Campanha-URCAMP.

As intoxicações por alimentos em cães e gatos provém do desconhecimento dos perigos que eles podem representar e, ainda, pela falta de prudência de alguns tutores. Os alimentos intoxicantes e seus respectivos princípios ativos tóxicos, utilizados nesse estudo foram, o abacate (Teobromina), o cacau (N-propil dissulfito), a cebola (Persin) e doces que contém xilitol. Esses princípios foram identificados através de revisão literária, e posteriormente determinados com os parâmetros de toxicocinética. A metodologia aplicada consiste principalmente no BOILED-Egg, que classifica e prevê, simultaneamente, dois parâmetros importantes: a absorção gastrointestinal passiva (HIA) e a permeabilidade à barreira hemato-encefálica (BBB). De acordo com os resultados obtidos, a Teobromina demonstrou que pode ultrapassar a barreira placentária e hemato-encefálica e ser absorvida pelo estômago e intestino. Já o N-propil dissulfito, é facilmente absorvido por o trato gastrointestinal e metabolizado em componentes altamente reativos. No caso do Persin e o Xilitol ainda não possuem um mecanismo de ação totalmente explicado. Dessa forma, este trabalho tem o objetivo de comparar os princípios tóxicos e prever a toxicocinética e toxicodinâmica dos alimentos em questão, por meio do emprego de modelos computacionais.

Palavras-chave: Intoxicação; Persin; Teobromina; N-propil dissulfito; Xilitol.

### INTRODUÇÃO

Existem diversos alimentos que podem intoxicar cães e gatos, e mesmo que alguns produtos alimentares sejam conhecidos na medicina veterinária, muitos ainda são fornecidos de forma inadequada aos animais e isso ocorre frequentemente, seja por acidente ou pelo desconhecimento do proprietário sobre o perigo que o alimento pode causar (HANDL; IBEN, 2010, CARDOSO, 2016). A gravidade da intoxicação vai depender da disponibilidade da substância, quantidade que o animal foi exposto e o nível de sensibilidade individual para os seus efeitos (KOVALKOVIČOVÁ et al., 2009).

Os principais alimentos intoxicantes que oferecem aos animais são: abacate (*Persea americana*), cacau (*Theobroma cacao*), cebola (*Allium cepa*) e

doces que contêm xilitol, sendo que o chocolate e alimentos ricos em açúcar como xilitol são os mais comuns em casos de intoxicação, seguidos por cebola, abacate e outros. Os casos mais recorrentes de intoxicação normalmente ocorrem na espécie canina, talvez porque com os felinos os hábitos e apetite são mais exigentes, fazendo com que a ocorrência nesses animais seja três vezes menos frequente que nos cães (OGA, 2003, KOVALKOVIČOVÁ et al., 2009).

Normalmente manifestam-se sinais neurológicos, vômito e diarreia, podendo ocasionar a morte em alguns casos. Para diagnóstico de intoxicação, é necessário a utilização de exames laboratoriais e complementares. Ocasionalmente, o tratamento é de suporte, como a utilização de fluidoterapia (WALLER et al. 2013).

Este trabalho tem como objetivo comparar os princípios tóxicos do abacate, cacau, cebola e xilitol e prever a toxicocinética e toxicodinâmica das mesmas, por meio de modelos computacionais.

## METODOLOGIA

Os princípios ativos tóxicos empregados nesse estudo são o Persin, a Teobromina, o N-propil dissulfito e o Xylitol. Eles foram identificados durante a revisão sistemática da literatura e então obtidos na plataforma *PUBCHEM* e compilados de acordo com o formulário da notação de estrutura química do sistema molecular simplificado de entrada em linha (*SMILES*) (KIM et al. 2021).

Para a determinação dos parâmetros de toxicocinética, os *SMILES* foram inseridos em conjunto na plataforma *SWISSADME*, como descrito por DAINA et al. (2017). A metodologia aplicada consiste principalmente no *BOILED-Egg*, um modelo de classificação construído para prever simultaneamente dois parâmetros importantes de toxicocinética, ou seja, a absorção gastrointestinal passiva (HIA) e a permeabilidade à barreira hemato-encefálica (BBB) a partir de dois descritores físico-químicos (*WLOGP* e *TPSA*, para lipofilicidade e polaridade aparente) e que apresenta elevada significância estatística e robustez (DAINA e ZOETE, 2016).

As previsões de propriedades toxicológicas e de ligação a receptores celulares dos agentes químicos foram obtidas por intermédio da aplicação dos *SMILES* no servidor ADMETlab 2.0, que emprega modelos robustos e precisos baseados em uma estrutura de atenção gráfica multitarefa. (XIONG et al., 2021).

Os dados obtidos foram organizados para representação gráfica em forma de *heatmap* ou mapa de calor (PLOTLY TECHNOLOGIES, 2015).

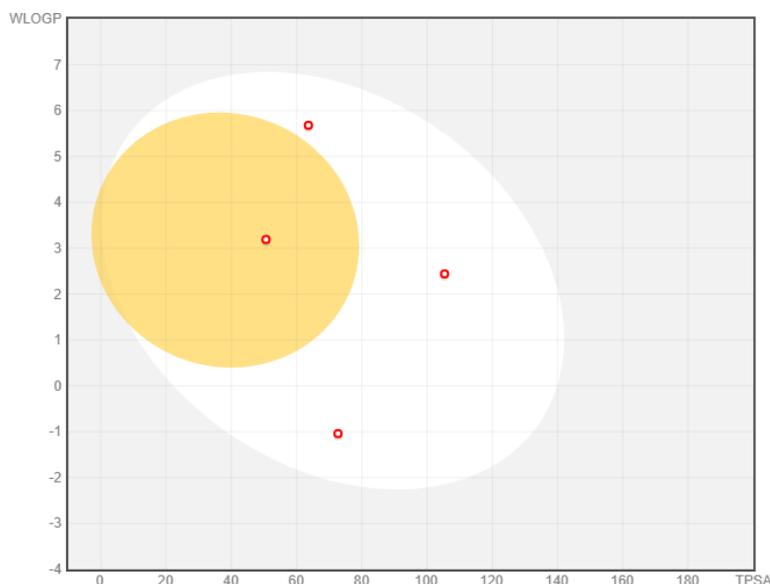
58

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados demonstrados na figura 1, a Teobromina é uma base lipossolúvel, que provoca um antagonismo competitivo dos receptores de adenosina, que é um inibidor pré-sináptico, isso diminui sua ação inibitória e desta forma, estimula o sistema nervoso central (SNC), a constrição de alguns vasos sanguíneos, diurese e taquicardia (GORNIAK et al. 2003, KOVALKOVIČOVÁ et al., 2009). Ela também pode ultrapassar as barreiras placentária e hemato-encefálica, e serem absorvidas pelo estômago e intestino (SAMPAIO et al, 2010).

Já os componentes tóxicos da cebola (N-propil dissulfito) são facilmente absorvidos por o trato gastrointestinal e metabolizados em componentes altamente reativos (YAMATO et al., 2005). A principal toxina reduz a atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase em células vermelhas, o que interfere na regeneração da glutathione necessária para evitar a desnaturação oxidativa da hemoglobina (THRALL, 2003).

Enquanto o Xilitol e Persin, ainda têm seus mecanismos de ação desconhecidos, em estudo in vitro, há relato de que o Xilitol pode promover aumento na concentração sérica de cálcio, pois afeta o tecido epitelial e aumenta a absorção de cálcio no intestino (MINEO et al., 2002).



**FIGURA 1. Absorção gastrointestinal passiva (HIA) e penetração cerebral (BBB) em função da posição das moléculas no referencial WLOGP- versus -TPSA. A região branca é para alta probabilidade de absorção passiva pelo trato gastrointestinal, e a região amarela (gema) é para alta probabilidade de penetração no cérebro. A gema e as áreas brancas não são mutuamente exclusivas. Os pontos coloridos em vermelho se previsto como não substrato de P-gp (PGP-).**

Conforme os resultados observados na figura 2, é possível identificar que a substância que apresentou maiores efeitos toxicológicos foi o xilitol, tendo destaque para os parâmetros DILI (Lesão hepática), Skin Sensitization (sensibilização da pele), Respiratory Toxicity (toxicidade respiratória), NR-PPAR-gamma (regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios), SR-ARE (estresse oxidativo), SR-MMP (potencial de membrana mitocondrial) e SR-p53 (proteína supressora de tumor). Enquanto o N-propil dissulfito, teve destaque nos parâmetros potencial de Eye Corrosion / Irritation (irritação/corrosão ocular); E a Teobromina teve destaque apenas no parâmetro DILI. Já a substância Persin teve destaque nos parâmetros Skin Sensitization, Nr-PPAR-gamma e SR-HSE (Elemento de resposta do fator de choque térmico). (XIONG et al., 2021)

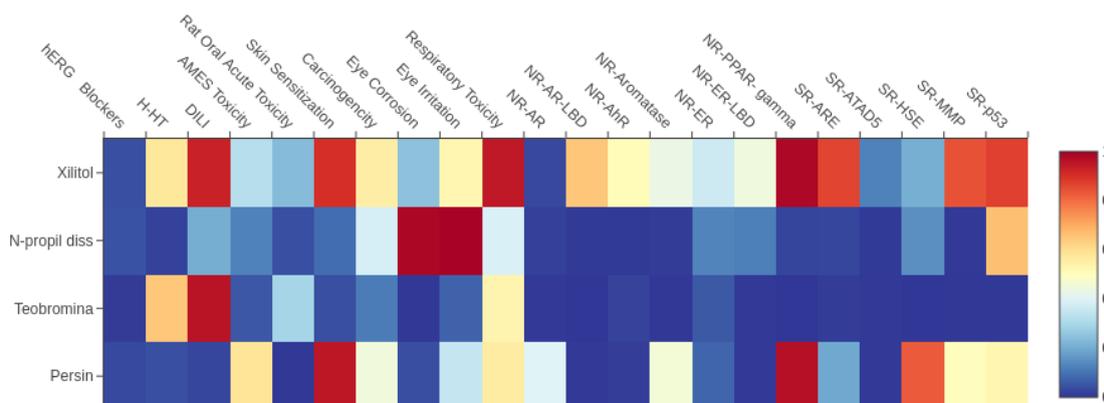


FIGURA 2. Heatmap representando o nível de toxicidade do Xilitol, N-propil dissulfeto, Teobromina e Persin, para os diferentes parâmetros analisados.

## CONCLUSÃO

Desta forma foi possível concluir que a teobromina tem capacidade de ultrapassar as barreiras placentária e hemato-encefálica e serem absorvidas no trato gastro-intestinal, e pode causar hepatotoxicidade. O N-propil dissulfeto, Xilitol e Persin podem ser absorvidos pelo trato gastrintestinal, e o Xilitol foi o que apresentou mais efeitos tóxicos relevantes, uma vez que a teobromina apresentou efeito apenas no parâmetro DILI e o N-propil dissulfeto na irritação/corrosão ocular e o Persin no Skin Sensitization, Nr-PPAR-gamma e SR-HSE.

## REFERÊNCIAS

CARDOSO, J. I. G. **Estudo sobre intoxicações em animais de companhia no conelho de loures**. 2016. 108f. Dissertação (Mestrado). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2016.

DAINA, A., MICHIELIN, O. & ZOETE, V. **SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules**. Sci Rep 7, 42717 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42717>

DAINA, A; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem** 2016, 11, 1117. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

DUNAYER, E. K. New findings on the effects of xylitol ingestion in dogs. **Veterinary Medicine**, v.101, p.791-798, 2006.

GORNIAK, S. L.; SPINOSA, H. S. Farmacologia Veterinária: Considerações sobre farmacocinética que contribuem para explicar as diferenças de respostas observadas entre espécies animais. **Revista CFMV**, v. 9, n. 30, 2003.

HANDL, S.; IBEN, C. Foodstuffs toxic to small animal – A review. **The European Journal of Companion Animal Practice**, v.20, n.1, p.36-44, 2010

MINEO, H.; HARA, H.; TOMITA, F. Sugar alcohols enhance calcium transport from rat small and large intestine epithelium in vitro. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 6, p. 1326-1333, 2002.  
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1015378732294>

KIM S; CHEN J; CHENG T; et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. **Nucleic Acids Res.** 2021 Jan 8;47(D1):D1388- D1395. doi: 10.1093/nar/gkaa971. PMID: 33151290

KOVALKOVIČOVÁ, N. et al. Some food toxic for pets. **Interdisciplinary Toxicology**, v.2, n.3, p.169-176, 2009.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu,2003.

PLOTLY TECHNOLOGIES INC. **Collaborative data science**. Montréal, QC; 2015, <https://chart-studio.plotly.com/>

SAMPAIO, A.; DELLA FLORA, A.; ROSSATO, C. Intoxicação por chocolate em cães. **VIII Mostra de Iniciação Científica**, UNICRUZ, 2010

THRALL, M. A. et al. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Williams & Wilkins: Philadelphia, 2004. 618p.

WALLER; S. B.; CLEFF; M. B. MELLO, J. R. B. M. Intoxicações em cães egatos por alimentos humanos: o que não fornecer aos animais?; **VETERINÁRIA EM FOCO** V. 11, N. 1 (2013)

XIONG G; WU Z; JIACAI YI; et al. **ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties**, **Nucleic Acids Research**, Volume 49, Issue W1, 2 July 2021,Pages W5–W14, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>.

YAMATO, O. et al. Isolation and identification of sodium 2-propenyl thiosulfate from boiled garlic (*Allium sativum*) that oxidizes canine erythrocytes. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v.67, n.7, 1594-1596, 2003.