

Konzo: intoxicação crônica por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta* Crantz)

Konzo: chronic poisoning by cyanogen compounds found in Manihot esculenta Crantz

Sthéfanny Correia Balduino Silva¹,
Alessandra Marques Cardoso^{1,2}

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

²Faculdade da Polícia Militar – FPM

Resumo

O presente estudo objetivou revisar a literatura científica sobre a intoxicação crônica causada por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta* Crantz). Trata-se de uma revisão narrativa com seleção de estudos nas bases de dados Portal de Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e PubMed, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, de 2017 a 2022. As regiões com maior número de casos de konzo são aquelas onde a desnutrição da população é elevada, fator crucial para a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca. A doença ocorre abruptamente, afetando o neurônio motor superior, causando paraparesia bilateral irreversível e danos cognitivos que podem afetar o desenvolvimento neurológico, principalmente em crianças. Melhoria nutricional e redução dos índices de HCN pelo processamento adequado da mandioca podem evitar a intoxicação. A desnutrição é fator desencadeante para o konzo por afetar a produção de aminoácidos essenciais que são importantes no processo de desintoxicação.

Palavras-Chave: Agentes Neurotóxicos; Cianeto; Estado Nutricional; Intoxicação; Mandioca.

Abstract

The present study aimed to review the scientific literature on chronic intoxication caused by cyanogenic compounds found in cassava (*Manihot esculenta* Crantz). This is a narrative review with selection of studies in the Capes Portal of Periodicals, Virtual Health Library (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) and PubMed databases, using the Descriptors in Health Sciences (DeCS) in Portuguese and English, from 2017 to 2022. The regions with the highest number of konzo cases are those where malnutrition is high, a crucial factor for intoxication by cyanogenic compounds found in cassava. The disease occurs abruptly, affecting the upper motor neuron, causing irreversible bilateral paraparesis and cognitive damage that can affect neurological development, especially in children. Nutritional improvement and reduction of HCN levels through proper cassava processing can prevent intoxication. Malnutrition is a triggering factor for konzo as it affects the production of essential amino acids that are important in the detoxification process.

Keywords: Manihot; Cyanide; Nerve Agents; Poisoning; Nutritional Status.

Contato para correspondência:

Alessandra Marques Cardoso

E-mail:

alemarquespuc@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 08/11/2022

Aprovado: 07/12/2022



Introdução

O konzo é uma doença do neurônio motor superior, de caráter permanente e início abrupto, que ocorre devido à intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta* Crantz). A doença caracteriza-se por reflexos exagerados e rígidos dos tendões dos membros inferiores, podendo levar a comprometimento cognitivo e paraparesia espástica bilateral irreversível. A desnutrição é fator crucial para a ocorrência do konzo, uma vez que afeta a produção de aminoácidos essenciais, sendo estes importantes no processo de desintoxicação. A prevalência dos casos é maior em crianças em idade escolar, onde a dieta básica é a mandioca. Nas crianças o quadro da doença se estende a danos cognitivos e motores¹⁻³.

O quadro clínico do konzo caracteriza-se por um curso abrupto e irreversível, sendo causado pela intoxicação por ácido cianídrico (HCN), o que ocorre por meio do consumo de elevados índices de ácidos glicosídeos encontrados no interior das raízes de mandioca, sendo que o grupo de risco são pessoas com quadro nutricional comprometido^{1,3}.

Os principais casos dessa doença ocorrem em Bandundu, na República Democrática do Congo, uma região marcada por disputas de território, secas, baixa precipitação e solo ácido, sendo a mandioca o único tubérculo capaz de resistir as adversas situações climáticas e pragas. A mandioca é um alimento rico em aminoácidos, gerando saciedade, contudo os ácidos glicosídeos o tornam perigoso, sendo necessário o cozimento ou torrefação da mandioca para ser segura na alimentação⁴.

A mandioca é um tubérculo cultivado mundialmente, sendo Brasil um grande produtor. Devido seu amplo cultivo e variabilidade genética, existem incontáveis espécies com múltiplos índices glicosídicos, sendo de vital importância o conhecimento sobre os riscos de intoxicação e medidas preventivas no modo de preparo adequado para a redução de substâncias cianogênicas⁵.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta* Crantz).

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permite uma extensa compilação de informações sobre determinado assunto⁶. Foram consultadas as bases de dados eletrônicas: Portal de Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e PubMed, sendo utilizados os seguintes Descritores em

Ciências da Saúde (DeCS), nos idiomas inglês e português, com combinações múltiplas ou isoladas dos operadores booleanos "AND" e "OR" entre os termos: mandioca, cianeto, neurotóxico, alimento e seus correlatos em inglês. Foram selecionados 45 artigos publicados de 2017 a 2022, sendo que após exclusão por duplicação restaram 37, e após emprego dos critérios de elegibilidade foram incluídos 13 artigos para a elaboração deste trabalho. Adotou-se como critério de inclusão artigos que abordassem o tema intoxicação por compostos cianogênicos presentes na mandioca. A Figura 1 apresenta detalhadamente a seleção das referências.



FIGURA 1. Fluxograma da metodologia contemplando a estratégia adotada na busca de artigos.

Legenda: N = número de artigos.

Resultados e Discussão

O Quadro 1 sumariza, por ordem cronológica de publicação, os objetivos e os principais achados dos artigos incluídos nesta revisão abrangendo os países: Brasil, China, Inglaterra, México, Nigéria, República Democrática do Congo, Tanzânia e Zâmbia.

Autores, Ano	Local do Estudo	Objetivos	Principais Achados
Zacarias C. et al., 2017¹³	Brasil	Avaliar os riscos na produção de farinha de mandioca.	Evidências de que trabalhadores podem estar cronicamente expostos a baixos níveis de HCN liberados no processo artesanal de farinha.
Zevallos D. et al., 2018¹⁴	Brasil	Detectar água residuária utilizada como pesticida contra nematoides, fungos e artrópodes.	Riscos de salinização e desequilíbrio na composição química do solo a longo prazo.
Kashala-Abotnes et al., 2019³	República Democrática do Congo	Propor diagnóstico diferencial com análises neurológicas.	Foram encontradas anormalidades neurológicas e biomarcadores para contribuir no diagnóstico.
Imakumbili M. et al., 2019⁸	Tanzânia	Correlacionar o nível de cianeto e vários níveis de nutrientes do solo.	Áreas afetadas por konzo possuem níveis aumentados de fósforo, enxofre, ferro e pH do solo.
Junior E. et al., 2019⁷	Brasil	Verificar efeitos térmicos da degradação do HCN nas folhas de mandioca.	O consumo da folha oferece cálcio, ferro, lipídeos, minerais e proteínas, e o cianeto pode ser reduzido por efeitos térmicos.
Diaz-sobac R. et al., 2019¹²	México	Identificar as diferenças de linamarina e lotaustralina, compostos beta-glicosídicos.	Foram relatadas as diferenças moleculares dos compostos.
Chen yan et al., 2020¹¹	China	Avaliar a importância dos hormônios induzidos pelo estresse para a microbiota das plantas.	A microbiota pode estabelecer parceria estratégica entre plantas, melhorando aptidão na intercalação dos agrossistemas.
Siddiqi K. et al., 2020²	Zâmbia	Identificar a etiologia e os fatores determinantes da doença em mulheres e crianças com suspeita de konzo.	Foram identificados os sintomas e a concentração de tiocianeto na urina. A dieta do grupo investigado era baseada em mandioca e proteínas.
Odeenelam S. et al., 2020¹⁰	Inglaterra	Detectar o cianeto e o beta-caroteno produzidos a partir das raízes.	Foram quantificadas as propriedades e notado que após tratamento térmico o CN perde capacidade cianogênica e o betacaroteno perde suas propriedades.
Ogbonna A. et al., 2020⁵	Brasil	Realizar mapeamento genético para caracterização da concentração de HCN em raízes.	A região regula a variação de HCN na mandioca. O HCN é uma defesa vegetal herbívora, tóxica para consumo in natura.
Baguma M. et al., 2021¹	República Democrática do Congo	Investigar fatores que diferenciam pacientes com konzo de indivíduos saudáveis.	Pacientes em idade escolar desnutridos sofrem com falta de aminoácidos essenciais. Essa carência leva a danos cognitivos, somando-se a intoxicação, agravando o quadro do konzo.
Yongheng Z. et al., 2021⁴	China	Avaliar o risco alimentar do cianeto de mandioca e propor limite máximo de resíduo.	Após cozimento, a mandioca apresenta atividade reduzida do cianeto, sendo a concentração segura de CN equivalente a 17 mg/kg.
Ademakinwa N. et al., 2021⁹	Nigéria	Usar microrganismos na biodegradação do cianeto em água residual.	Aureobasidium pullulans remove cianeto da água, sendo potencialmente útil na desintoxicação em larga escala.

QUADRO 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados contemplando os autores, o ano de publicação, o local do estudo, os objetivos e os principais achados.

Legenda: CN = Cianeto; HCN = ácido cianídrico; pH = potencial hidrogeniônico.

A composição do solo no cultivo da mandioca

A intoxicação ao ácido cianídrico ocorre por meio de compostos beta-glicosídicos encontrados na mandioca, a linamarina e lotuastrolina, sendo estes compostos responsáveis pelo sabor amargo encontrado nas raízes. O cianeto é um composto de defesa vegetal herbívora e tóxica para humanos, sobretudo em quadro nutricional deprimido. Os tubérculos são resistentes à salinidade do solo e às pragas, por isso são cultivadas frequentemente. A região de plantio regula a grau de toxicidade das raízes⁵.

As áreas que sofrem de konzo são aquelas que coexistem com a desnutrição, crises hídricas e solo infértil com escassez de compostos orgânicos essenciais para o solo para agrossistemas alternativos, tornando a mandioca uma única fonte viável de alimento. Em áreas de solo fértil é possível uma redução dos glicosídeos cianogênicos. A falta de informação sobre as medidas preventivas torna a mandioca um risco às populações suscetíveis à intoxicação. O principal método que permite a redução do HCN é o térmico, a torrefação, sendo a fermentação seguida por torrefação similarmente eficiente. Alguns estudos evidenciaram que em áreas férteis é possível uma redução dos glicosídeos cianogênicos⁷⁻⁹.

O solo e a genética da mandioca são elementos determinantes para a sua toxicidade. Adversidades do solo como acidificação, matéria orgânica, minerais e água refletem na composição do solo e a genética por sua vez controla a variação de HCN encontrados nas raízes. Por se tratar de uma raiz cultivada mundialmente com inúmeros nomes e características fenotípicas, sua identificação se torna difícil⁵.

A relação entre o konzo e o estado nutricional dos indivíduos

De acordo com Baguma *et al.*¹ o estado nutricional de indivíduos que consomem a mandioca é determinante na ocorrência de casos de konzo. Cidades vizinhas da República Democrática do Congo com histórico de konzo não tiveram os mesmos índices de intoxicação, devido à ocorrência de diferentes estados nutricionais, ou seja, o surto de konzo coexistiu com o estado nutricional deprimido, quer agudo ou crônico, de modo que os indivíduos desnutridos podem sofrer danos cognitivos e tornarem-se vulneráveis à intoxicação, devido à escassez de aminoácidos essenciais em seu organismo.

Em estado nutricional hígido, o organismo é capaz de se auto desintoxicar quando em excesso de HCN. A carência de aminoácidos essenciais como metionina e cisteína interfere na biotransformação de tiosulfato para tiocianato, um metabólito solúvel do cianeto encontrado na urina. A reação

consiste na transferência de enxofre pela enzima catalizadora rodanase, ocorrendo a biodegradação de tiosulfato para tiocianato⁹. A Figura 2 apresenta a relação entre o quadro nutricional dos indivíduos e alterações cognitivas no konzo.

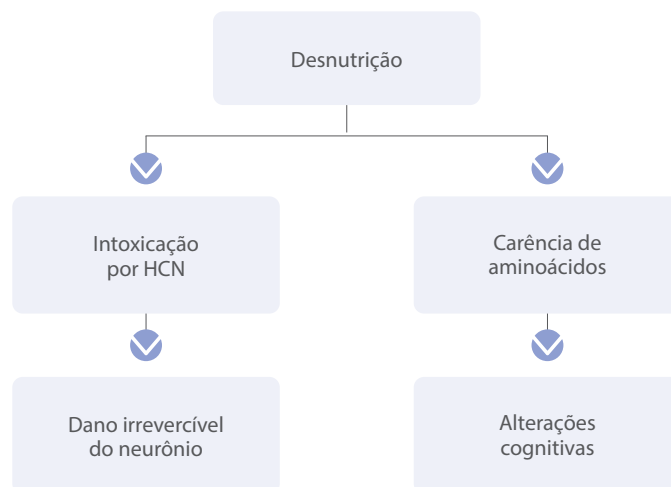


FIGURA 1. Relação entre o quadro nutricional dos indivíduos e alterações cognitivas no konzo.

Legenda: HCN = ácido cianídrico.

A atenuação do cianeto pelo modo de preparo da mandioca

Após avaliação de risco alimentar, Yongheng *et al.*⁴ concluíram que depois do cozimento da mandioca é obtido uma redução segura de cianeto (CN), contudo as inúmeras espécies e a concentração de minerais do solo podem influenciar na mandioca tornando-a tóxica, sendo necessário um processamento térmico para atenuação do cianeto. Além do consumo das raízes, as folhas também podem ser ingeridas, sendo estas usadas como suplemento alimentar. Segundo Junior *et al.*⁷ as folhas são fonte de minerais, proteínas e carboidratos, fornecendo nutrientes para a dieta, assim como as raízes, as folhas têm redução de CN após aquecimento térmico.

Algumas formas de redução do cianeto são por aquecimento ou fermentação. Aquecimento térmico, seja solar, forno ou cozimento; e a fermentação é baseada em isolar as raízes em reservatórios com água por alguns dias e em seguida aquecer ao sol ou forno. Tais métodos são eficazes na atenuação de CN, todavia, nem sempre são empregados de maneira correta, pois a população de risco pode desconhecer a natureza tóxica da mandioca¹.

Apresentações clínicas do konzo

Originário da tribo Yaka na República Democrática do Congo, konzo é o nome popular dado à paraparesia bilateral e refere-se ao termo “de pés amarrados”. Trata-se de uma doença que afeta os neurônios motores superiores, resultando em reflexos exagerados, afetando assim a locomoção. Os níveis de toxicidade determinam a capacidade motora em leve, moderado e grave, apresentando-se com início repentino após esforço físico, alguns sinais de fraqueza, tremor, visão turva e rigidez dos membros inferiores são característicos da doença, há dois casos da doença, um na qual os reflexos e marchas de pernas conseguem se locomover com auxílio de muletas e o grave que leva a tetraparesia. Quando a intoxicação afeta crianças ocorre déficit cognitivo³.

O diagnóstico do konzo

O konzo é uma doença caracterizada pelo aumento do tônus muscular e rigidez singulares. Exames de imagem, assim como a quantificação do produto de degradação do HCN, o tiocianato, quando detectado na urina indica intoxicação, podendo ser aplicado para auxílio diagnóstico. Ademais, alguns exames sorológicos podem auxiliar o diagnóstico por exclusão no descarte de desordens neurológicas, assim como biomarcadores³.

A toxicocinética e toxicodinâmica do cianeto

O cianeto é um composto tóxico e seu principal mecanismo de ação ocorre na mitocôndria, uma organela celular responsável pela formação de ATP adenosina trifosfato, crucial no processo relacionado a respiração celular. O cianeto liga-se de maneira irreversível a citocromo oxidase a3, que é uma enzima responsável por se ligar à molécula de oxigênio e promover a respiração celular. Logo que o cianeto se liga a citocromo oxidase a3, esta enzima não pode mais realizar o transporte de elétrons e completar o processo de respiração celular^{15,16}.

A baixa efetividade de ligação entre oxigênio e a citocromo oxidase a3 gera a hipóxia histotóxica, que é a inibição do uso de oxigênio pelos tecidos. As consequências dessa intoxicação geram danos cerebrais, visto que é um tecido exigente que necessita de suprimento rico em oxigênio. Os neurônios mais suscetíveis à hipóxia são as células piramidais do hipocampo, do neocórtex e das células de Purkinje do cerebelo, todas elas essenciais à função motora do indivíduo^{15,16}.

O konzo se apresenta logo após esforço físico, quando o organismo necessita do uso oxigênio, o cianeto promove comprometimento da fosforilação oxidativa e metabolismo aeróbico, promovendo hipóxia citotóxica na intoxicação aguda ou crônica, devido ao consumo frequente^{15,16}.

Conclusão

As regiões com maior número de casos de konzo são aquelas onde a desnutrição é elevada, fator crucial para a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca. A doença ocorre abruptamente, afetando o neurônio motor superior, causando paraparesia bilateral irreversível e danos cognitivos que podem afetar o desenvolvimento neurológico, principalmente em crianças. Melhoria nutricional e redução dos índices de HCN pelo processamento adequado da mandioca podem evitar a intoxicação.

Referências

1. Baguma M, Malembaka EB, Bahizire E, Mudumbi GZ, Shamamba DB, Matabaro AN, Rigo JM, Njamnshi AK, Chabwine JN. Revisiting konzo risk factors in three areas differently affected by spastic paraparesis in eastern democratic republic of the congo discloses a prominent role of the nutritional status-a comparative cross-sectional study. *Nutrients*. 2021;13(8):26-28.
2. Siddiqi OK, Kapina M, Kumar R, Moraes AN, Kabwe P, Mazaba M L.; Hachaambwa L, Ng'uni NM, Chikoti PC, Espinosa MM, Jarrett JM, Baggett HC, Kawesha EC, Konzo outbreak in the Western Province of Zambia. *Neurology*. 2020;94(14):1495-1501.
3. Kashala-Abotnes E, Okitundu D, Mumba D, Boivin MJ, Tylleskär T, Katumbay DT, Desire. Konzo: a distinct neurological disease associated with food (cassava) cyanogenic poisoning. *Brain Research Bulletin*. 2019; 145:87-91.
4. Yongheng Z, Xu T, Wu X, Li K, Zhang P, Ji S, Li S, Zheng L, Lu B. Dietary exposure and risk assessment of cyanide via cassava consumption in chinese population. *Food Chemistry*. 2021;354:e129405.
5. Ogbonna AC, Braatz ALR, Rabbi, IY, Mueller LA, Oliveira EJ, Bauchet GJ. Large scale GWAS using historical data identifies a conserved genetic architecture of cyanogenic glucosides content in cassava (*Manihot esculenta* Crantz.) root. *The Plant Journal*. 2020;105(3):754-770.
6. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review, what is it? How to do it? *Einstein*. 2009; 8:102-6.
7. Junior ENM, Chisté RC, Pena RS. Oven drying and hot water cooking processes decrease HCN contents of cassava leaves. *Food Research International*. 2019;119:517-523.
8. Imakumbili MLE, Semu E, Semoka JMR, Abass A, Mkamilo G. Soil nutrient adequacy for optimal cassava growth, implications on cyanogenic glucoside

production: A case of konzo-affected Mtwara region, Tanzania. *PloS One*. 2019;14(5):e0216708.

9. Ademakinwa NA, Agunbiade MO, Fagbohun O. Biodegradation of cyanide in cassava wastewater using a novel thermodynamically-stable immobilized rhodanese. *Prep Biochem Biotechnol*. 2021;51(6):607-617.
10. Odoemelam CS, Percival B, Ahmad Z, Chang MW, Scholey D, Burton E, Okafor PN, Wilson PB. Characterization of yellow root cassava and food products: investigation of cyanide and β -carotene concentrations. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):333.
11. Chen Y, Bonkowski M, Shen Y, Griffiths BS, Jiang Y, Wang X, Sun B Root ethylene mediates rhizosphere microbial community reconstruction when chemically detecting cyanide produced by neighbouring plants. *Microbioma*. 2020;8(1):4.
12. 12. Diaz-sobac R, Luna AV, Domínguez ER, Landa JFR, Guerrero T, Niconoff JSD. New paths of cyanogenesis from enzymatic-promoted cleavage of β -cyanoglucosides are suggested by a mixed DFT/QTAIM approach. *J Mol Model*. 2019;25(9):295.
1. 13. Zacarias CH, Esteban C, Rodrigues GL, Nascimento ES. Occupational exposure to hydrogen cyanide during large-scale cassava processing, in Alagoas State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33(7):e00073416.
1. 14. Zevallos DMP, Querol MP, Ambrogi BG, Cassava wastewater as a natural pesticide: Current knowledge and challenges for broader utilisation. *Annals of Applied Biology*. 2018;173(3):191-201.
1. 15. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patologia Básica*. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
1. 16. Moreau RL de M, Siqueira MEPB de. *Toxicologia Analítica*. 2016.