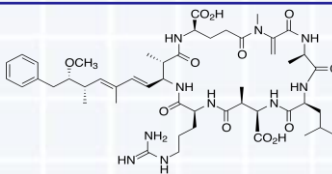
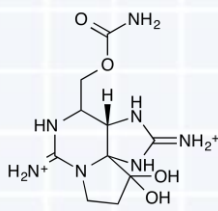
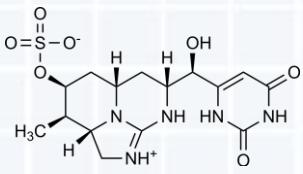
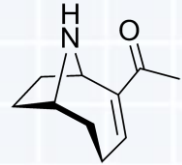


Identificação da substância; sinônimos; fórmula química; Nº CAS

Nome comum	Sinônimos congêneres	Fórmula química	Nº CAS	Fórmula estrutural
Microcistinas Exemplos de congêneres	(MCs) MC-LR MC-RR	 $C_{49}H_{75}N_{13}O_{12}$ $C_{49}H_{74}N_{10}O_{12}$	 111755-37-4 101043-37-2	
Saxitoxinas	(STXs; PSPs)	$C_{10}H_{17}N_7O_4$	35523-89-8	
Cilindrospormopsinas	(CYNs)	$C_{15}H_{21}N_5O_7S$	143545-90-8	
Anatoxina-a e seus análogos	(ATX; ATXs)	$C_{10}H_{15}NO$	64285-06-9	

Descrição e usos

As cianotoxinas são substâncias orgânicas de ocorrência natural, produzidas por várias espécies de cianobactérias como produtos secundários do metabolismo. São toxinas que podem permanecer no interior da célula ou serem liberadas para o meio ambiente, sob condições normais de crescimento, em estágio de senescência (processo natural de envelhecimento da célula), ou por rompimento das células por algum agente externo (ação de algicidas, por exemplo). As cianobactérias ocorrem em água doce, como lagos, reservatórios para abastecimento público, poços e rios, em ambientes marinhos, estuarinos (cianobactérias marinhas), em solos e em ambientes extremos, como fontes termais, neve e deserto.

As cianotoxinas podem ser classificadas de acordo com seu mecanismo de ação e, com base nas ocorrências ambientais e relevância toxicológica, destacam-se as microcistinas, cilindropermopsinas, saxitoxinas e anatoxina-a. As microcistinas (MCs) são heptapeptídeos cíclicos, com destaque para as variantes produzidas pelos gêneros *Microcystis* (principalmente *Microcystis aeruginosa*), *Planktothrix* e *Dolichospermum*. Há mais de 250 variantes de MCs identificadas, sendo a microcistina-LR a mais encontrada e estudada em termos toxicológicos. A cilindropermopsina (CYN) é um alcaloide tricíclico e suas quatro variantes ocorrem em ambientes de água doce, produzidas por cianobactérias como as dos gêneros *Raphidiopsis* (anteriormente denominada de *Cylindropermopsis*) e *Aphanizomenon*. As saxitoxinas (STXs) e suas 57 variantes conhecidas são alcaloides carbamatos produzidos por microalgas marinhas e dinoflagelados marinhos dos gêneros *Alexandrium*, *Gymnodinium* e *Pyrodinium*, sendo a ingestão de mariscos e frutos do mar fonte comum de saxitoxinas. Elas também são produzidas por espécies de cianobactérias de água doce, principalmente dos gêneros *Dolichospermum*, *Raphidiopsis* e *Aphanizomenon*. Já a anatoxina-a (ATX) e seus análogos (ATXs) são alcaloides produzidos por vários gêneros de cianobactérias de ambientes de água doce, *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Aphanizomenon*, *Arthrospira*, *Cylindropermum*, *Microcystis*, *Oscillatoria*, *Planktothrix*, *Phormidium*, *Raphidiopsis* (*Cylindropermopsis*), dentre outras. Não há usos comerciais conhecidos para as cianotoxinas (MCs, CYN, STXs, ATXs), embora existam estudos propondo aplicações nas indústrias farmacêutica e cosmética.

Comportamento no ambiente

A proliferação excessiva de algas e cianobactérias ocorre em determinadas condições ambientais em ambientes aquáticos, sendo regulada por fatores como a temperatura, presença de nutrientes, hidrodinâmica e irradiação solar. Essas altas densidades são identificadas como florações (em inglês, “algae bloom”, ou simplesmente “bloom”), podendo ser visíveis conforme a concentração da biomassa, do tipo da cianobactéria e das condições do local. Em ambientes de água doce, as florações com presença de toxinas representam sério risco de saúde pública, tanto para a recreação como para água de consumo humano, caso haja captação, podendo interferir também nos processos de filtração e coagulação no tratamento da água bruta, além de risco a animais que se utilizam da água para dessedentação.

As microcistinas são as cianotoxinas mais frequentes nos episódios de floração em reservatórios de água doce, em que há formação de natas verdes visíveis. A ausência de nata não significa ausência de cianotoxinas, uma vez que produtoras de STXs e de CYNs nem sempre formam nata. Observa-se também que a concentração das cianotoxinas pode variar ao longo do estrato (altura da coluna d’água), em função de fatores como tipo de cianobactéria produtora, incidência da luz solar e características do corpo hídrico, como temperatura e vazão. Algumas espécies produtoras de ATXs são associadas aos ambientes bentônicos, ou seja, crescem em sedimentos ou no fundo dos reservatórios/lagos.

As cianotoxinas não são voláteis, contudo, a formação de aerossóis pode ser provocada por ação mecânica (aeração, equipamentos náuticos a motor), durante a irrigação ou reuso urbano de água contaminada e até mesmo em eventos de tempestade e ventos fortes. Ventos também podem empurrar a camada de nata para a beira de lagos e margens de rios, afetando diretamente a saúde de animais que se utilizam dessas águas para dessedentação.

A bioacumulação de cianotoxinas é comprovada em muitos organismos (em diversos níveis tróficos), em ecossistemas aquáticos ou terrestres. Na sua maioria, as concentrações de toxinas detectadas em animais domésticos e de criações estão relacionadas à ingestão recente de água contaminada por cianotoxinas nas margens de lagos, ribeirões, açudes, bebedouros.

O uso de algicidas (como o sulfato de cobre) é vedado em mananciais de abastecimento para o controle de microalgas e do crescimento de cianobactérias., Estudos reunidos pela OMS relatam concentrações de microcistinas de até 1,8mg/L após o uso de algicidas em natas densas de florações de cianobactérias. Uma vez que as microcistinas são moderadamente resistentes à degradação química e microbiológica (meia vida de 0,2 a 5 dias), a retomada da captação e tratamento da água somente deve ocorrer após a vigilância e o controle das concentrações máximas permissíveis das cianotoxinas.

A maioria das cianotoxinas é estável no escuro e em ampla gama de temperatura. Estudos mostraram que a CNY pode permanecer por semanas em águas naturais, sendo que em concentrações abaixo de 1 µg/L a taxa de biodegradação é praticamente nula. A anatoxina apresenta rápida degradação química e biológica, sendo encontrados subprodutos de sua degradação na água. As saxitoxinas, por sua vez, por serem encontradas em ambientes de água doce e marinho e por apresentarem variantes bem diversas, são mais complexas. Sua meia vida por degradação pode ultrapassar 3 meses.

Exposição humana e efeitos na saúde

As cianotoxinas (MCs, CYNs, SXTs ou ATXs) não afetam as propriedades organolépticas da água (gosto, sabor ou odor). Entretanto, outros compostos produzidos por cianobactérias, como o MIB (2-metil isoborneol) e a geosmina, podem afetar o consumo por serem capazes de provocar tais alterações, mesmo estando em concentrações extremamente baixas, na ordem de nanogramas/L.

As cianotoxinas apresentam diferentes mecanismos de ação e características próprias, podendo ser classificadas como hepatotóxicas (MCs e CYNs); neurotóxicas (STXs, ATX e ATXs), citotóxicas (CYNs) e dermatotóxicas (Lyngbiatoxina). As hepatotoxinas receberam maior atenção por serem as causadoras mais comuns de intoxicações. As MCs e CYNs também podem causar danos aos rins. As neurotoxinas são substâncias alcaloides de ação rápida, cujo sintoma é o bloqueio neuromuscular e podem provocar a morte de animais no intervalo de poucos minutos a poucas horas, devido à parada respiratória. A anatoxina-a é reportada como VFDF (do inglês, *Very Fast*

Death Factor ou fator de morte muito rápida) nos casos fatais de animais observados e relacionados como induzidos por cianotoxinas.

A exposição por via oral é a mais significativa para cianotoxinas em geral e pode ocorrer pela ingestão de água intencional ou acidental em atividade recreacional e, em alguns casos, pelo consumo de alimentos, principalmente peixes, moluscos e mariscos provenientes de águas com presença de florações, geradas tanto por cianobactérias, como dinoflagelados marinhos. Contaminação de frutos do mar, principalmente ostras e mariscos, por saxitoxinas pode ocasionar intoxicação conhecida como PSP (do inglês *Paralytic Shellfish Poisoning* ou intoxicação paralisante por frutos do mar). Os termos PSP, PSP toxins ou PST (*Paralytic Shellfish Toxins*) são também conferidos à classe de toxinas responsáveis por esses efeitos neurotóxicos, que vão desde leve formigamento, dormência ou queimação nos lábios, língua e garganta, até total dormência do rosto. Em casos de intoxicação aguda, a dormência pode se espalhar para o pescoço e extremidades, progredindo para fraqueza muscular, perda da coordenação motora e paralisia. Doses letais de saxitoxina podem levar à falência cardiorrespiratória, devido à paralisia muscular. São estimados cerca de 2000 casos de intoxicação em humanos por ano por PSP, com uma taxa de mortalidade de 15% em todo o mundo. A maior epidemia atribuída à exposição às PSPs ocorreu no ano de 1987, na Guatemala, onde 187 pessoas foram afetadas, com a morte de 26 delas.

A presença de outras cianotoxinas, como microcistinas, também pode ocorrer em outros alimentos, como suplementos à base de algas, peixes, moluscos e mariscos retirados de águas contaminadas por florações de cianobactérias. A irrigação de plantações com água contaminada é também uma das vias de exposição das toxinas por alimentos, principalmente hortaliças, pela aderência à superfície das mesmas. A exposição por inalação pode ocorrer na forma de aerossóis, nas práticas náuticas e esportivas e no uso de água contaminada para irrigação ou lavagens de grandes áreas com uso de spray. A exposição a cianobactérias e suas toxinas durante o uso da água para recreação ocorre por contato direto de partes expostas do corpo, incluindo áreas sensíveis como mucosas (ouvido, olhos, narinas, boca e garganta), as áreas cobertas por trajes de banho (que podem acumular material celular); ingestão acidental de água e inalação. Os riscos à saúde dependem do tempo de exposição, da quantidade de toxinas presentes na água e devem ser diferenciados de sintomas irritativos causados por outras substâncias presentes no meio. A presença de cianotoxinas na água de consumo humano também representa sérios riscos à saúde pública, principalmente por serem solúveis em água e passarem pelos sistemas de tratamento convencionais. Além disso essas toxinas são resistentes à fervura. Pelo risco que representam, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu valores guias para água de consumo humano e águas para recreação, além de recomendação para o uso de carvão ativado nos sistemas de tratamento em mananciais com presença recorrente de cianotoxinas.

A exposição por via parenteral (intravenosa) por água contaminada com microcistinas é outra via de ingresso a ser considerada. Episódio grave que ficou conhecido como “Síndrome de Caruaru”, causou a intoxicação de 110 pacientes, após tratamento de hemodiálise em 1996, na cidade de Caruaru, Pernambuco, com o uso de água oriunda de um açude contaminado com microcistinas. Distúrbios visuais, náusea e vômito, dores de cabeça, fraqueza muscular, dor epigástrica, confusão, sangramento nasal e do trato gastrointestinal foram observados nos pacientes. Desses, 100 desenvolveram insuficiência hepática aguda e 76 deles vieram a óbito. No ano seguinte, outras 53 mortes foram atribuídas à contaminação. Em 2001, um episódio semelhante no Rio de Janeiro afetou 44 pacientes de hemodiálise expostos à microcistina. Entre esses pacientes, 13 apresentaram concentrações séricas de MCs acima do limite de quantificação, com aumento das enzimas hepáticas e danos no fígado.

Um exemplo de exposição a cianotoxinas por um grande número de pessoas no Brasil ocorreu no ano de 1988, em Itaparica, na Bahia, devido à água contaminada de um reservatório por microcistinas, que provocou 2000 casos de gastroenterite, com a morte de 88 pessoas (a maioria crianças). A presença das cianobactérias *Anabaena* e *Microcystis* foi observada acima do habitual. A cilindropermopsina (CYN), classificada pelo efeito citotóxico (ocasiona morte celular), foi descoberta em 1979, em extratos de cianobactérias provenientes de um reservatório em Queensland, Austrália, ao se investigar uma epidemia que levou 148 pessoas a serem hospitalizadas com hepatoenterite.

A exposição crônica e repetida é apresentada pela OMS como a mais preocupante, principalmente pela microcistina-LR. A MC-LR é classificada pela IARC como possível cancerígena para os seres humanos (Grupo 2B) baseada na evidência da capacidade de promoção de tumor.

Padrões e valores orientadores para Cianotoxinas

Meio - Água potável	Concentração	Comentário	Referência ¹
Cilindropermopsinas	1,0 µg/L	VMP (Padrão de potabilidade)	Portaria GM/MS888/2021
Microcistina ²	1,0 µg/L	VMP (Padrão de potabilidade)	Portaria GM/MS888/2021
Saxitoxinas ³	3,0 µg/L	VMP (Padrão de potabilidade)	Portaria GM/MS888/2021

¹VMP = Valor Máximo Permitido; O VMP de cada cianotoxina é referente à concentração total, considerando as frações intracelular e extracelular; ²o valor representa o somatório das concentrações de todas as variantes de microcistinas (µg/L equivalente de MCYST-LR); ³(µg/L equivalente de STX).

Referências/Sites relacionados

BORTOLI, S.; PINTO, E. P. 2015. Cianotoxinas: Características Gerais, Histórico, Legislação e Métodos de Análises. In: Pompêo et al. (Orgs.) Ecologia de reservatórios e interfaces. 1ª edição. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2015. 460 p.

CARVALHO et al. 2013. Manual de Cianobactérias Planctônicas: Legislação, Orientações para o Monitoramento e Aspectos Ambientais. São Paulo: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), 2013. 47 p. Disponível em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br/>>

CHORUS, I.; WELKER M. (eds). Toxic Cyanobacteria in Water. 2nd edition. CRC Press, Boca Raton (FL), on behalf of the World Health Organization, Geneva, CH, 2021. 839 p.

OGA, S.; CAMARGO, M.M.A; BATISTUZZO, J.A.O. (eds). Fundamentos de Toxicologia. 5ª edição. São Paulo: Atheneu Editora, 2021. 848 p.

<http://conama.mma.gov.br/>

<http://www.atsdr.cdc.gov/>

<http://www.cetesb.sp.gov.br/>

<http://www.epa.gov/>

<http://www.iarc.fr/>

<https://www.gov.br/ibama/pt-br>

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-888-de-4-de-maio-de-2021-318461562>