

Figura 1 - Maré vermelha

Biotoxinas Marinhas

- *Capitão-de-Corveta (EN) William Romão Batista*
Encarregado da Divisão de Química. Graduado em Engenharia Química e doutorando em Química Analítica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- *Maria Helena Campos Baeta Neves*
Pesquisadora Titular. Graduada em Ciências Biológicas e pós-graduada (D.Sc.) em Oceanografia Biológica pela Université de Paris.

BIOTOXINAS. FONTES E TIPOS

Tecnicamente as biotoxinas são substâncias encontradas em organismos vivos, que causam, quando absorvidas ou ingeridas, mesmo em baixas concentrações, problemas relacionados à saúde humana.

Todos os seres vivos, vegetais e animais, desde microorganismos unicelulares até àqueles mais complexos, podem produzir ou acumular biotoxinas em seus complexos processos de manutenção vital. Porém, de um modo geral, compreende-se que as biotoxinas são

metabólitos secundários que estão geralmente relacionados com a função de inibição de predação ou são produzidos a partir de rotas biossintéticas diversas, sendo a real função, da grande maioria destes compostos, ainda desconhecida.

No ambiente marinho, as biotoxinas estudadas, em sua grande maioria, são provenientes de determinadas microalgas tóxicas, encontradas no plâncton, representadas principalmente por algumas espécies de Dinoflagelados.

Estes microorganismos são a base da cadeia alimentar no ambiente aquático e são os principais

responsáveis pelo florescimento de algas nocivas conhecidas por marés vermelhas (Fig.1), as quais ocorrem pelo crescimento descontrolado destes microorganismos, desencadeado principalmente por mudanças dos fatores ambientais, como excesso de nutrientes, temperatura e insolação.

Problemas relacionados à pesca, meio ambiente e saúde pública, envolvendo os microorganismos marinhos supracitados, são observados constantemente em todo o planeta, principalmente aqueles

FONTES DE BIOTOXINAS

FONTE	BIOTOXINA	ORGANISMOS PRODUTORES
Bactérias	Botulínica	<i>Clostridium botulinum</i>
	Microcystinas	<i>Microcystis aeruginosa</i>
	Verotoxinas	<i>Escherichia coli</i>
Fungos	Aflatoxinas	<i>Aspergillus flavus</i>
	Satratoxinas	<i>Stachybotrys chartarum</i>
Plantas	Ricina	<i>Ricinus communis</i>
	Urushióis	<i>Lithraea molleoides</i>
	Thevetoxina	<i>Thevetia peruviana</i>
	Anatoxinas	<i>Anabena flos-aquae</i>
Organismos Marinhos	Palytoxinas	<i>Ostreopsis siamensis</i>
	Saxitoxinas	<i>Alexandrium catenella</i>
	Azaspirácidos	<i>Proto-peridinium crassipes</i>
	Tetrodotoxinas	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis tetraodonis</i>

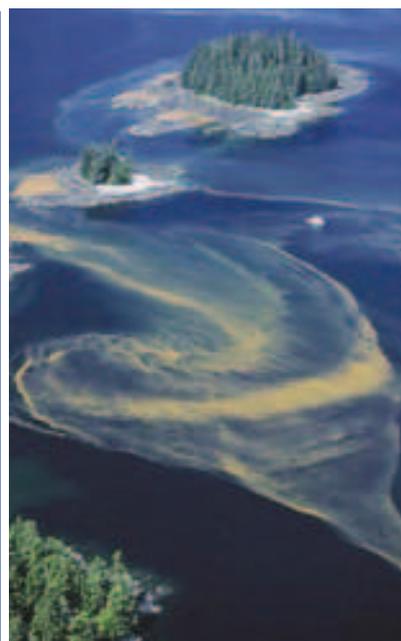


TABELA 2. ENVENENAMENTO POR CONSUMO DE MOLUSCOS E PEIXES

TIPO	CLASSE DE ENVENENAMENTO	AÇÃO TÓXICA	SUBSTÂNCIAS	VETORES
PSP	Paralytic Shellfish Poisoning	Paralisia muscular	Saxitoxina	Mexilhões
DSP	Diarrhetic Shellfish Poisoning	Problemas gastrintestinais	Spirolides, Ácido ocadáico	Mexilhões
ASP	Amnesic Shellfish Poisoning	Problemas cerebrais (amnésia)	Ácido domóico	Mexilhões, Polvos
AZP	Azspiracid Shellfish Poisoning	Problemas muscular e gastrintestinal	Azaspirácidos	Mexilhões
NSP	Neurotoxic Shellfish Poisoning	Problemas neurológicos	Tetrodotoxina	Mexilhões, peixes
CFP	Ciguatera Fish Poisoning	Problemas gastrintestinal e neurológico	Brevetoxina, Ciguatoxina, Maitotoxina	Peixe

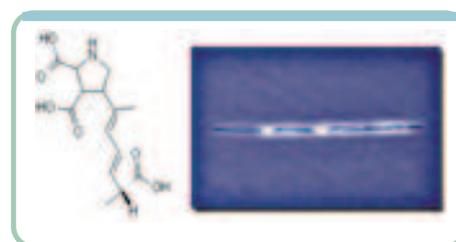
envolvendo envenenamento pelo consumo de peixes e moluscos que tenham acumulado as toxinas dessas microalgas ao se alimentarem (Tabela 2), proporcionando a transferência destas biotoxinas pela cadeia trófica, infligindo ao homem graves e indesejados problemas de saúde, podendo até ocasionar mortes.

Paralytic Shellfish Poisoning (PSP) Toxinas Paralisantes - é um tipo de envenenamento que geralmente se dá pelo consumo de mexilhões contaminados por biotoxinas do grupo das saxitoxinas (Fig.2), produzidas por algumas espécies de Dinoflagelados marinhos, pertencentes principalmente aos gêneros *Alexandrium spp.*, *Gymnodinium spp.* e *Pyrodinium spp.* (Fig.3), durante os fenômenos de maré vermelha. Estas biotoxinas produzem, no ser humano, sensações de

formigamento, dormência, queimação e paralisia respiratória devido ao bloqueio das funções nervosas pela obstrução da passagem do íon sódio pela membrana celular, podendo levar à morte por asfixia nas primeiras 24 horas.

Amnesic Shellfish Poisoning (ASP) - Toxinas amnésicas - é causada principalmente pelo ácido domóico, uma biotoxina produzida pela Diatomácea marinha - *Pseudo-nitzschia spp.* (Fig.4), sendo caracterizada por vômitos, diarreia, dor abdominal, tremores, dor de cabeça, por problemas neurológicos de perda de memória e desorientação, e possivelmente o coma.

O ácido domóico atua interferindo nas sinapses entre os neurônios, ocasionando um descontrole na transferência de íons

Figura 4. Ácido domóico. *Pseudo-nitzschia*.

Cálcio e Sódio através de canais iônicos, ocasionando danos e morte do neurônio (apoptose).

Estudos têm demonstrado que esta biotoxina tem sido a responsável pelas mortes de centenas de pássaros, leões-marinhos, golfinhos e baleias que, por terem uma alimentação à base de peixe, podem ingerir os vetores desta toxina, tais como a anchova que, aparentemente não afetados pela toxina, acumulam níveis suficientes capazes de dizimarem esses organismos.

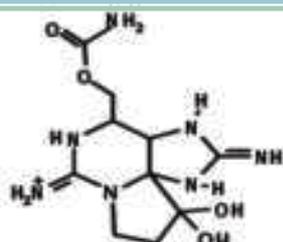


Figura 2. Saxitoxina

Figura 3. Dinoflagelados *Pyrodinium*, *Gymnodinium catenatum*, *Alexandrium tamarense*

Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP)
 Toxinas Diarreicas - é causada pelo consumo de mexilhões contaminados, tendo como principais sintomas problemas gastrintestinais como náuseas, vômitos, diarréia e dor abdominal, acompanhada de calafrios, dor de cabeça e febre.

Geralmente está associado a sete toxinas diferentes, incluindo o ácido ocadáico, a dinofisistoxina, produzidas por dinoflagelados do gênero *Dinophysis* e *Aurocentrum*, e a spirolides, uma classe de substâncias bioativas, inicialmente descoberta por meio do monitoramento de rotina de casos de DSP reportados na cidade de New Scotia, Canadá, no início dos anos 90, produzida pelo gênero *Alexandrium* sp.

Azaspíricid Shellfish Poisoning (AZP) – Intoxicação por azaspíricido - foi identificada após eventos, ocorridos no norte da Europa em 1995, relacionados ao consumo de mexilhões. Tal envenenamento tinha inicialmente as mesmas características do tipo DSP, porém os microorganismos e as substâncias que se encontravam não eram aquelas conhecidas até então e, adicionalmente, sintomas de paralisia apresentavam-se associados ao progresso da doença. Um novo grupo de biotoxinas, os azaspíricidos, uma

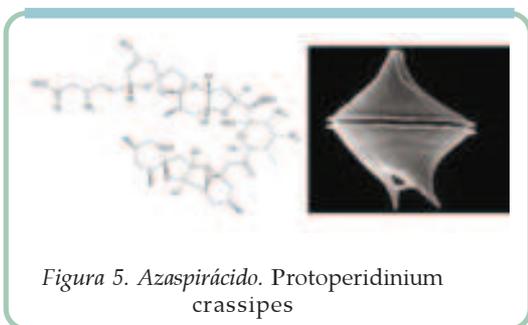


Figura 5. Azaspíricido. *Protoperidinium crassipes*

classe de poli-éter produzido por dinoflagelados *Protoperidinium crassipes* (Fig.5), foi então identificado e relacionado aos novos sintomas de envenenamento. Porém o mecanismo de ação dos azaspíricidos ainda não está completamente entendido.

Neurotoxic Shellfish Poisoning (NSP) – Neurotoxinas - geralmente está associada ao consumo de mexilhões contaminados com a biotoxina brevetoxina, produzida pelo dinoflagelado *Gymnodinium breve*. Sintomas gastrointestinais e neurológicos caracterizam a NSP, incluindo-se formigamento e paralisção dos lábios, língua e garganta, dores musculares, vertigem, reversão da sensação de calor e frio, diarréia e vômitos. A morte é rara e a recuperação ocorre em dois a três dias. As brevetoxinas são altamente letais para os peixes e as marés vermelhas

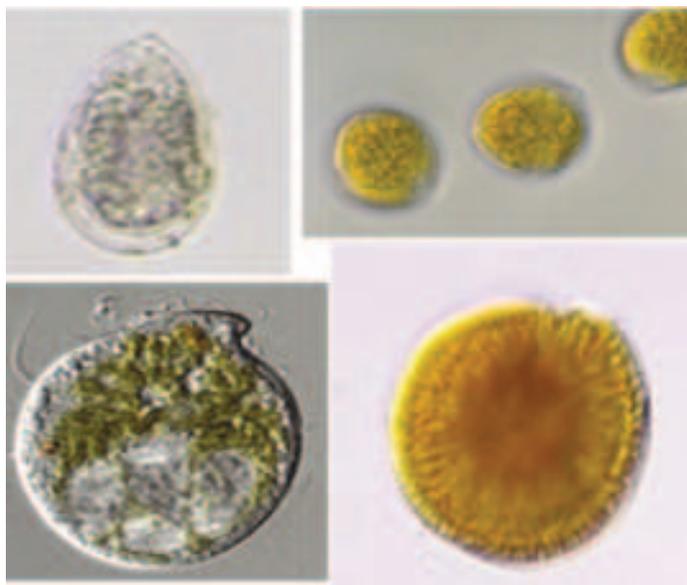


Figura 6. *Ostreopsis*, *Coolia*, *Amphidinium* e *Gambierdiscus toxicus*

deste dinoflagelado estão também associadas à morte massiva de peixes.

Ciguatera Fish Poisoning (CFP)- Intoxicação Ciguatera por peixe - caracterizam-se por sintomas tais como diarréia, vômitos, formigamentos, coceiras, entre outros, sendo causado pelo consumo de peixes de recifes, tropicais e subtropicais, os quais tenham, em sua dieta, acumulado a ciguatoxinas por meio da cadeia trófica. *Ostreopsis*, *Coolia* e *Amphidinium* fazem parte do grupos de Dinoflagelados que, associados a *Gambierdiscus toxicus* (Fig.6), estão envolvidos em eventos de ciguatera.

OCORRÊNCIA DE BIOTOXINAS NA COSTA BRASILEIRA

O pesquisador Luis Proença, da Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí (SC), demonstrou em seu trabalho, realizado em 2005, a ocorrência de ficotoxinas na costa brasileira. Em relação às toxinas paralisantes, três dinoflagelados foram identificados

como produtores de saxitoxina ou congêneres e foram detectados em Santa Catarina e no Rio de Janeiro. ZENEBON e PREGOLATTO, em 1992, descrevem o primeiro caso de intoxicação causado por ficotoxinas via moluscos registrado no Brasil, que aconteceu por consumo de moluscos em Florianópolis (SC). Constatou-se que diversas pessoas foram atendidas com sintomas característicos de envenenamento diarréico por consumo de moluscos. Posteriormente, PROENÇA et al., em 1999, detectam em moluscos e algas do plâncton, o ácido ocadáico produzido, entre outros, por dinoflagelados do gênero *Dinophysis*.

Espécies de Diatomáceas potencialmente toxigênicas do gênero *Pseudo-nitzschia* são amplamente distribuídas em águas costeiras do Brasil. CORRÊA et al., em 2007, comentam em seu trabalho que extensas florações de *Ostreopsis ovata* foram registradas na costa de Arraial do Cabo (RJ), nos verões de 1999 e 2002, causando intoxicação e morte de ouriços do mar. GRANÉLI et al., em 2002, e FERREIRA, em 2006,

detectaram um análogo da palitoxina na população natural de *O. ovata* (Fig.7).

Outro exemplo recente é o de Porto Seguro, na Bahia, na primeira quinzena de fevereiro de 2007, onde cerca de duzentas pessoas foram atendidas com infecção intestinal nos hospitais da região. Foi apurado que elas tinham acabado de sair de um banho de mar num local onde havia uma floração de microalgas, o dinoflagelado *Gymnodinium sanguineum*.

INTERESSES INDUSTRIAIS

A identificação e o isolamento de compostos bioativos de organismos marinhos, tais como as biotoxinas supracitadas, têm sido por vários anos o principal foco de diversos grupos em todo o mundo, tais como: Centro de Pesquisa Marinha de Rovinj, na Croácia; Centro de Excelência Biotecnológica - BIOTECmarin, na Alemanha; PharmaMar, na Espanha; Instituto de Pesquisa do Gulf of Maine - 'GMRI'; Centro de Biotecnologia Marinha de Maryland; "Florida Marine Biotechnology"; e o Centro

de Biomedicina e Biotecnologia Marinha de San Diego, nos EUA.

O interesse industrial por tais pesquisas visa à obtenção de produtos farmacêuticos, produtos químicos, alimentos, biomateriais, tecnologias ambientais etc, pois sabemos que o meio ambiente marinho tem fornecido, desde épocas ancestrais, os mais diversos e efetivos compostos, principalmente medicamentos usados na terapia humana.

Como exemplo, substâncias isoladas de uma esponja marinha *Cryptotethya crypta* serviram de matéria-prima para a síntese do medicamento D-Arabinosilcitosina ou ARA-C (Citarabina ou Aracytin da Upjohn Co.), que vem sendo empregado há muitas décadas na quimioterapia da leucemia e do conhecido medicamento AZT (3-azido-3-deoxitimidina), empregado para o tratamento da AIDS. A manoalida, uma substância isolada da esponja marinha *Luffariella variabilis*, investigado pelo "Marine Sciences Institute, University of Califórnia - US", foi tema de pesquisas e hoje é comercializado pelas empresas americanas RBI/Sigma Chemical CO, como um potente inibidor da liberação de Ca^{++} nas células, e sabe-se que 25 μg dessa substância custam hoje US\$ 812.00. Esses fatos, aliados à grande biodiversidade marinha, têm estimulando cada vez mais a prospecção de drogas originárias de organismos marinhos

No Brasil, o Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira - IEAPM, www.ieapm.mar.mil.br, organização pertencente à estrutura organizacional da Marinha do Brasil, localizado na cidade de Arraial do Cabo - RJ, já iniciou a sua capacitação para tais tarefas.

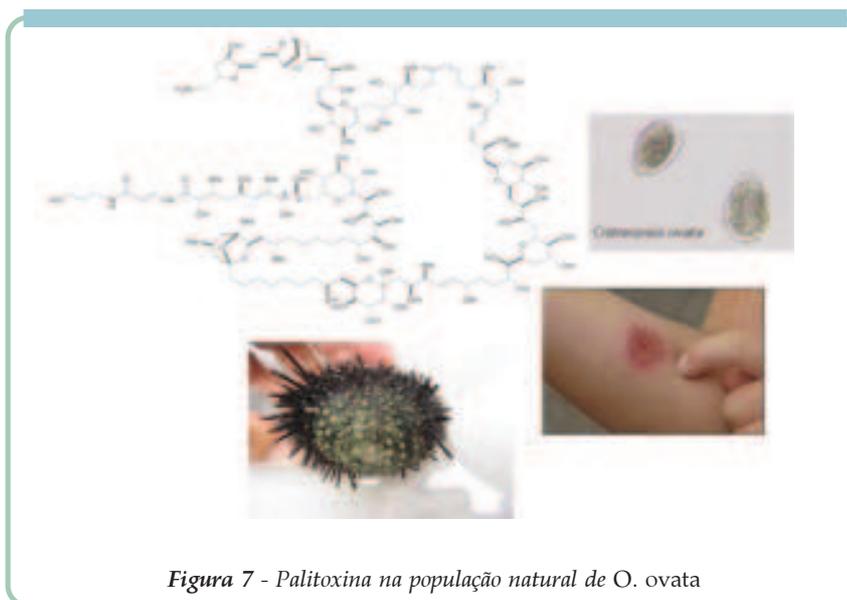


Figura 7 - Palitoxina na população natural de *O. ovata*