

THAILAN ARLINDO DA SILVA

**CIANOTOXINAS: IMPACTO NA QUALIDADE E DISPONIBILIDADE DE ÁGUA**

Garanhuns-PE

2023

THAILAN ARLINDO DA SILVA

## **CIANOTOXINAS: IMPACTO NA QUALIDADE E DISPONIBILIDADE DE ÁGUA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde em Medicina Veterinária – Sanidade de Ruminantes, realizado na Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Preceptor: Dr. Rodolfo José Cavalcanti Souto

Garanhuns-PE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S586c

Silva, Thailan

CIANOTOXINAS: IMPACTO NA QUALIDADE E DISPONIBILIDADE DE ÁGUA / Thailan Silva. - 2023.  
53 f. : il.

Orientador: Rodolfo Jose Cavalcanti Souto.  
Inclui referências e anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Residência em Área Profissional de Saúde - Sanidade de Ruminantes, Garanhuns, 2023.

1. Cianobactérias. 2. ecotoxicologia. 3. eutrofização. 4. microcistina. I. Souto, Rodolfo Jose Cavalcanti, orient. II. Título

CDD 636.2

---

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL  
CLÍNICA DE BOVINOS, CAMPUS GARANHUNS  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE -  
MEDICINA VETERINÁRIA SANIDADE DE RUMINANTES

**CIANOTOXINAS: IMPACTO NA QUALIDADE E DISPONIBILIDADE DE ÁGUA**

Trabalho de Conclusão de Residência elaborado por:

**THAILAN ARLINDO DA SILVA**

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Méd. Vet. Rodolfo José Cavalcanti Souto (Preceptor)  
UFRPE - CBG

---

Méd. Vet. José Augusto Bastos Afonso da Silva  
UFRPE - CBG

---

Méd. Vet. Carlos Roberto Cruz Ubirajara Filho  
Secretaria Municipal de Saúde de Garanhuns

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu orientador, Dr. Rodolfo Souto por ter proposto esse tema e por todos os conselhos e sugestões que deram forma a esse trabalho.

A minha Noiva, Cainã Oliveira, pelas revisões, apoio e, principalmente, compreensão por todo o tempo que tive que direcionar a confecção desse trabalho.

Ao Dr. José Augusto pelo material cedido acerca do tema.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco - Clínica de Bovinos de Garanhuns, composta pelo corpo técnico, residentes, tratadores, estagiários e demais funcionários por todo o apoio e amizade.

Ao Ministério da Educação pelo fomento ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde em Medicina Veterinária na área de Sanidade de Ruminantes.

## RESUMO

A distribuição brasileira dos recursos hídricos, apesar da expressiva reserva nacional de água potável, ocorre de forma discrepante e o decréscimo da qualidade da água reduz ainda mais a sua oferta em determinadas regiões. Nesse sentido, o aumento acelerado do aporte nutricional em reservatórios, em consequência da poluição oriunda de atividades industriais, domésticas e agropastoris, desencadeia o processo de eutrofização que culmina com a proliferação de cianobactérias. Esses microrganismos possuem como principal característica de importância para a saúde única, a habilidade de produzir metabólitos secundários, denominadas cianotoxinas, implicadas em casos de intoxicação em humanos e animais domésticos e selvagens. Diante do exposto, a realização desse trabalho teve objetivo por analisar o impacto da presença de cianotoxinas em reservatórios de água naturais e artificiais destinados ao abastecimento humano e animal. Foi realizado um levantamento bibliográfico nos principais bancos de dados nacionais e internacionais de documentos científicos com posterior elaboração de sínteses, análise e escrita da revisão. A partir dos dados coletados, é possível constatar que as cianobactérias possuem ampla distribuição geográfica, porém apresentam condições ideais de desenvolvimento e manutenção em sistemas lênticos de água doce, enriquecidas com nitrogênio e fósforo oriundo de atividades antropogênicas, o que favorece os eventos de florações de espécies tóxicas. Pesquisas realizadas no Brasil demonstram que, apesar de a região Nordeste apresentar características que propiciam a proliferação desses microrganismos, como períodos variados de seca, baixo acesso a saneamento básico e baixa quantidade hídrica nos reservatórios, são elevados os níveis de florações de cianobactérias tóxicas em reservatórios de todo o território nacional. A edição e publicação de legislação específica para o controle e prevenção de intoxicação por cianotoxinas no país foram impulsionadas pelos únicos casos de óbitos em humanos por intoxicação por microcistina no mundo, o que ratifica a importância das florações tóxicas desses microrganismos na saúde única. Em vista disso, é possível concluir a importância das cianotoxinas como possíveis causas de morbidade e mortalidade em humanos e animais no Brasil, sendo necessário o monitoramento constante da sua presença em corpos d'água a fim de melhor estruturar as medidas de controle e prevenção.

**Palavras-chave:** Cianobactérias; ecotoxicologia; eutrofização; microcistina.

## ABSTRACT

The Brazilian distribution of water resources, despite the significant national reserve of drinking water, occurs in a discrepant way and the decrease in water quality further reduces its supply in certain regions. In this sense, the accelerated increase in the nutritional supply in reservoirs, because of pollution from industrial, domestic and agropastoral activities, triggers the eutrophication process that culminates in the proliferation of cyanobacteria. These microorganisms have as their main characteristic of importance for unique health, the ability to produce secondary metabolites, called cyanotoxins, implicated in cases of poisoning in humans and domestic and wild animals. Given the above, the objective of this work was to analyze the impact of the presence of cyanotoxins in natural and artificial water reservoirs intended for human and animal supply. A bibliographic survey was carried out in the main national and international databases of scientific documents with subsequent elaboration of syntheses, analysis and writing of the review. From the data collected, it is possible to verify that the cyanobacteria have a wide geographic distribution, but they present ideal conditions for development and maintenance in lentic freshwater systems, enriched with nitrogen and phosphorus from anthropogenic activities, which favors the events of flowering of toxic species. Research carried out in Brazil shows that, although the Northeast region has characteristics that favor the proliferation of these microorganisms, such as varied periods of drought, poor access to basic sanitation and low water quantity in reservoirs, there are high levels of blooms of toxic cyanobacteria in reservoirs of the entire national territory. The edition and publication of specific legislation for the control and prevention of cyanotoxin intoxication in the country was driven by the only cases of deaths in humans due to microcystin intoxication in the world, which confirms the importance of the toxic blooms of these microorganisms in the unique health. In view of this, it is possible to conclude the importance of cyanotoxins as possible causes of morbidity and mortality in humans and animals in Brazil, requiring constant monitoring of their presence in water bodies in order to better structure control and prevention measures.

**Keywords:** Blue green algae; ecotoxicology; eutrophication; microcystin.

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 01</b> - Representação esquemática de uma célula de cianobactéria.....	15
<b>Figura 02</b> - Aspectos morfológicos e organizacionais de cianobactérias.....	16
<b>Figura 03</b> - Florações de cianobactérias em reservatórios de água.....	18
<b>Figura 04</b> - Concentração de fósforo em ambientes lóticos e lênticos no Brasil.	20
<b>Figura 05</b> - Estrutura química das principais variantes de microcistina.....	22
<b>Figura 06</b> - Estrutura química geral das nodularinas.....	24
<b>Figura 07</b> - Estrutura química das principais neurotoxinas produzidas por cianobactérias.....	25
<b>Figura 08</b> - Estrutura química da saxitoxina; no quadro ao lado, natureza química dos diferentes substituintes dos grupos R.....	27
<b>Figura 09</b> - Estrutura química da cilindrospermopsina.....	28



## LISTA DE QUADROS

	<b>Página</b>
<b>Quadro 01 -</b> Legislação brasileira vigente acerca do controle e monitoramento de cianobactérias e cianotoxinas em águas de abastecimento.....	36

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1. OBJETIVO GERAL .....	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
4.1. ETIOLOGIA.....	15
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	18
4.3. CIANOTOXINAS .....	22
3.2.1. Hepatotoxinas.....	22
3.2.2. Neurotoxinas .....	25
3.2.3. Citotoxinas .....	28
<b>5. ECOTOXICOLOGIA DAS CIANOBACTÉRIAS: INTOXICAÇÕES EM HUMANOS E ANIMAIS .....</b>	<b>31</b>
<b>6. CIANOBACTÉRIAS EM RESERVATÓRIOS NACIONAIS .....</b>	<b>35</b>
<b>7. LEGISLAÇÃO BRASILEIRA .....</b>	<b>37</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A distribuição mundial de água para consumo humano e animal e para atividades agropastoris e industrial ocorre de forma discrepante. De acordo com o Relatório Mundial das Nações Unidas sobre Desenvolvimento dos Recursos Hídricos em 2021, cerca de 2 bilhões de pessoas vivem em condições de disparidade entre o suprimento disponível de água e o seu uso, durante todo o ano, definido por estresse hídrico (UNESCO, 2021). Quanto ao estresse hídrico sazonal, variável de acordo com as estações do ano, Mekonnen e Hoekstra (2016) estimaram que cerca de 4 bilhões de pessoas, ou seja, dois terço da população mundial, são submetidas à grave escassez física de água por pelo menos um mês ao ano.

Na América Latina, por sua vez, as questões relacionadas ao estresse hídrico são suavizadas por uma distribuição *per capita* média de água de 28 mil m<sup>3</sup>/ano, consideravelmente acima da média mundial de 6 mil m<sup>3</sup>/habitante/ano (FAO, 2016). Apesar da boa oferta de água na região, o estresse hídrico causado pela elevada demanda por esse recurso natural em setores como agricultura, hidroeletricidade e mineração, associados a baixa proporção de águas residuais tratadas, menos que 40% (UNEP-WCMC, 2016), e a contaminação de corpos de água, principalmente por esgoto doméstico, atuam como obstáculos para garantia da alocação eficaz desse recurso (UNEP-WCMC, 2016).

O Brasil, em razão da sua expressiva reserva de água doce, cerca de 864,7 x 10<sup>9</sup> m<sup>3</sup>/ano de recursos hídrico renováveis, que corresponde à quantidade máxima teórica de água disponível a cada ano (FAO, 2018), possui um baixo percentual de estresse hídrico, cerca de 1,76%, segundo o relatório anual da Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA, 2020). Apesar dessa segurança hídrica, apenas 85,5% dos domicílios nacionais utilizam a rede nacional de distribuição de água como principal forma de abastecimento (IBGE, 2019), o que demonstra uma distribuição pouco democrática desse recurso.

As chuvas são a principal fonte renovável de água do continente sul-americano. No Brasil, sua quantidade e dinâmica sofrem variações durante o ano. No país, o volume médio anual de chuva é de 1.760 mm, porém varia entre menos de 500 mm de chuva na região Semiárida e mais de 3.000 mm na região Amazônica (ANA, 2021). Como consequência dessa desproporcionalidade na distribuição de águas pluviométricas, ocorre a secagem da maioria dos rios da bacia do Semiárido no período de estiagem, o que demonstra a necessidade de reservatórios artificiais para a garantia da oferta de água nessa região (ANA, 2021).

Tendo em vista a importância desses tipos de reservatórios para manutenção e garantia da distribuição hídrica nacional, a qualidade da água superficial e subterrânea são variáveis determinantes para sua disponibilidade para abastecimento humano e animal, atividade de recreação, produção de alimentos e setor industrial (ANA, 2021; XIAO et al., 2021; WALKER et al., 2019). Em relação aos contaminantes da água, pode-se citar os de natureza química, física e biológica (WALKER et al., 2019).

Dentre as principais preocupações acerca da qualidade da água está o aumento acelerado do aporte nutricional, em especial de nitrogênio e fósforo, em coleções de água, processo denominado de eutrofização, que ocasiona um desequilíbrio no ecossistema aquático, em especial nos sistemas lênticos, predispondo o desenvolvimento de cianobactérias, um dos principais contaminantes biológicos desse recurso (GRADÍSSIMO et al., 2020; KITSIOU; KARYDIS, 2011; MOLICA; AZEVEDO, 2009; SIQUEIRA; OLIVEIRA-FILHO, 2005). Algumas espécies desses microrganismos unicelulares são capazes de sintetizar metabólitos secundários bioativos, denominados cianotoxinas, os quais possuem efeitos tóxicos em humanos e animais sendo capazes de afetar todos os sistemas orgânicos (CARMICHAEL, 1992; APELDOORN et al., 2007).

Dessa forma, como integrantes do fitoplâncton, as cianobactérias desempenham importante papel na manutenção do equilíbrio ecológico. Entretanto, devido a existência de espécies produtoras de cianotoxinas, esses organismos atuam como possíveis causadores de agravos à saúde única, além de danos econômicos e ambientais (ALVES, 2005; MELO-SANTOS, et al., 2022).

Diante de sua relevância sobre a qualidade e disponibilidade de água potável, em particular na região Semiárida do Brasil, onde a disponibilidade de água depende, em grande parte, de reservatórios naturais e artificiais, bem como seu impacto na saúde única, a realização desse trabalho teve por finalidade realizar um levantamento bibliográfico a fim de elucidar as principais características ecofisiológicas e toxicológicas das cianobactérias produtoras de cianotoxinas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

- Demonstrar as implicações da presença de cianotoxinas em reservatórios de água destinados ao abastecimento humano e animal.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a ecofisiologia e toxicologia das cianobactérias produtoras de cianotoxinas;
- Caracterizar os casos de intoxicação por cianobactérias em humanos e animais;
- Verificar as consequências das florações de cianobactérias tóxicas na segurança hídrica nacional;
- Analisar os mecanismos de controle e prevenção de florações de cianobactérias tóxicas na legislação brasileira.

### 3. METODOLOGIA

A realização da revisão de literatura, de natureza qualitativa, acerca das cianobactérias e sua relevância nos conceitos de saúde única foi baseada na coleta de documentos científicos (artigos, livros, dissertações, teses e relatórios de órgãos públicos) contidos na literatura nacional e internacional, a fim de realizar reflexões sobre essa temática.

Com esse intuito, foram empregadas diversas estratégias de busca para recuperação de arquivos digitais das bases de dados: Scielo, Scopus, PubMed, Portal CAPES, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), ARCA – Repositório Institucional da Fiocruz, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e Proquest - Ebook Central.

Como refinamento de busca, foram utilizados operadores booleanos (AND, OR, NOT) e o facilitador de busca aspas, para formação de termos compostos, possibilitando a determinação das seguintes estratégias de busca: "Blue green-algae" OR cyanobacteria AND Eutrophication AND "one health"; Cianobacterias OR Cianotoxinas; Cyanobacteria OR "blue-green algae" AND Microcystins; "Blue-green algae" AND Intoxication AND Animals NOT human; Blue-green algae" AND Intoxication AND human NOT animals; "Blue green-algae" OR cyanobacteria AND cattle; Cianobacterias OR Cianotoxinas AND Bovinos; Cyanobacterias AND Economic; Cyanobacteria AND eutrophication AND "semi-arid region"; Cyanobacteria AND Eutrophication AND Pernambuco.

Após a coleta dos documentos, seguiram-se as etapas da leitura das publicações, com elaboração de sínteses, assim como a análise e escrita da revisão. A aplicação dessa estratégia combinada de busca possibilitou a criação de um arquivo composto por 146 documentos científicos entre artigos completos publicados na língua inglesa e português brasileiro e livros digitais.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

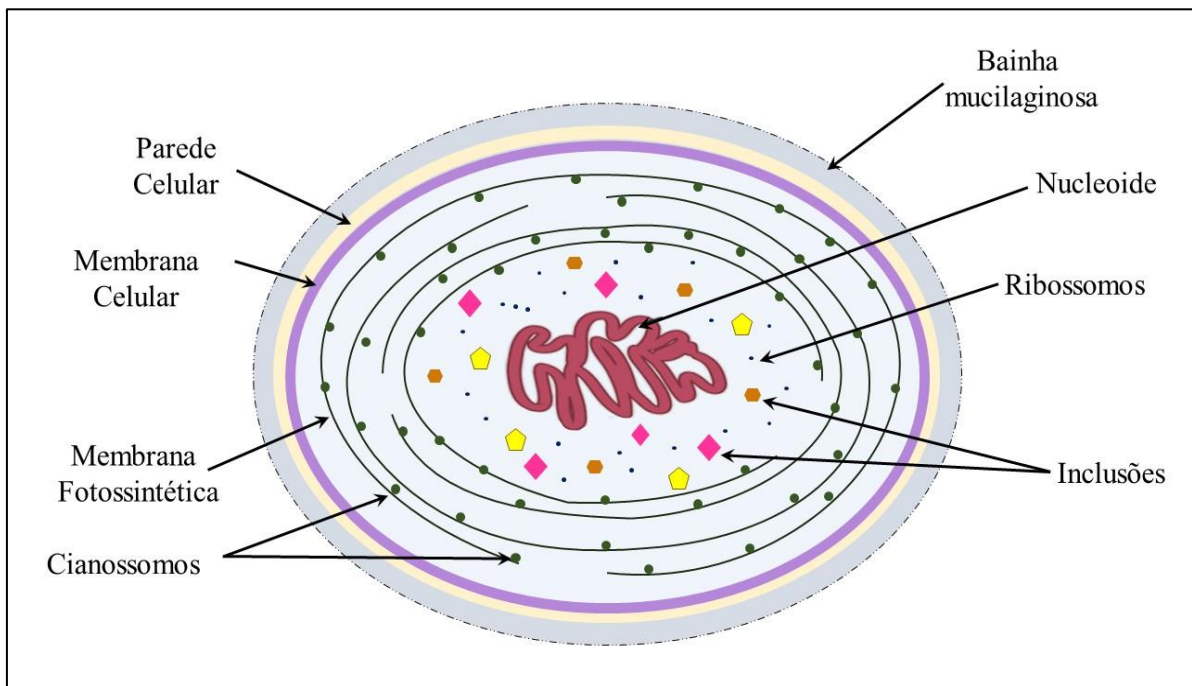
### 4.1. ETIOLOGIA

As cianobactérias compõem um grupo de microrganismos unicelulares fotossintetizantes, dotados de longo registro geológico, presentes na maioria dos ecossistemas do planeta, sendo mais frequentes em ambientes aquáticos, marinhos ou de água doce, onde utilizam a água como doador de elétrons para a fotossíntese (SCHOPF; WALTER, 1982; WHITTON, 1992; MOLICA; AZEVEDO, 2009).

Esses microrganismos fotoautotróficos, possuem características estruturais de procariontes, como a ausência de envoltório nuclear e fotossistemas semelhantes ao das algas não organizados em cloroplastos (SIQUEIRA; OLIVEIRA-FILHO, 2005). Devido a tais características morfofisiológicas, sua classificação inicial foi controversa, eles já foram designados de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica e o Código Internacional de Nomenclatura Bacteriológica como algas azul-verdes (*blue-green algae*) e, após estudos demonstrarem as semelhanças entre esses organismos e bactérias, foram alocados no reino Monera (WHITTON, 1992; SIQUEIRA; OLIVEIRA-FILHO, 2005).

Sua estrutura morfológica (Figura 01) é constituída por uma cápsula, também denominada bainha mucilaginosa ou envoltório viscoso; parede celular formada por uma rede macromolecular de peptidoglicano, podendo dessa forma serem classificadas, pelo método de coloração de Gram, como Gram-negativas; membrana plasmática contendo lipopolissacarídeo (LPS); lamelas fotossintéticas (tilacoides) dispostas em camadas concêntricas, nas quais estão presentes os pigmentos fotossintetizantes organizados em cianossomos; citoplasma que contem ribossomos e inclusão de fosfato, proteínas, lipídeos e poliglucanos (composto de reserva semelhante a glicogênio); e, nucleóide composto pelo material genético, ácido desoxirribonucleico (DNA), que está disperso no centro da célula, região denominada nucleoplasma (ALVES, 2005; SIQUEIRA; OLIVEIRA-FILHO, 2005; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). Sua reprodução ocorre de forma assexuada, por divisão binária (WHITTON, 1992).

**Figura 01.** Representação esquemática de uma célula de cianobactéria.



Fonte: Adaptado de Junqueira; Carneiro, 2012.

Algumas espécies de cianobactérias possuem estrutura denominada aerótopos (Figura 02-A), que consistem em pseudovacúolos gasosos usados para controlar sua posição na coluna d'água, a fim de atingirem posições com disponibilidade ótima de nutrientes, oxigênio e incidência solar (WHITTON; POTTS, 2007; MOLICA; AZEVEDO, 2009).

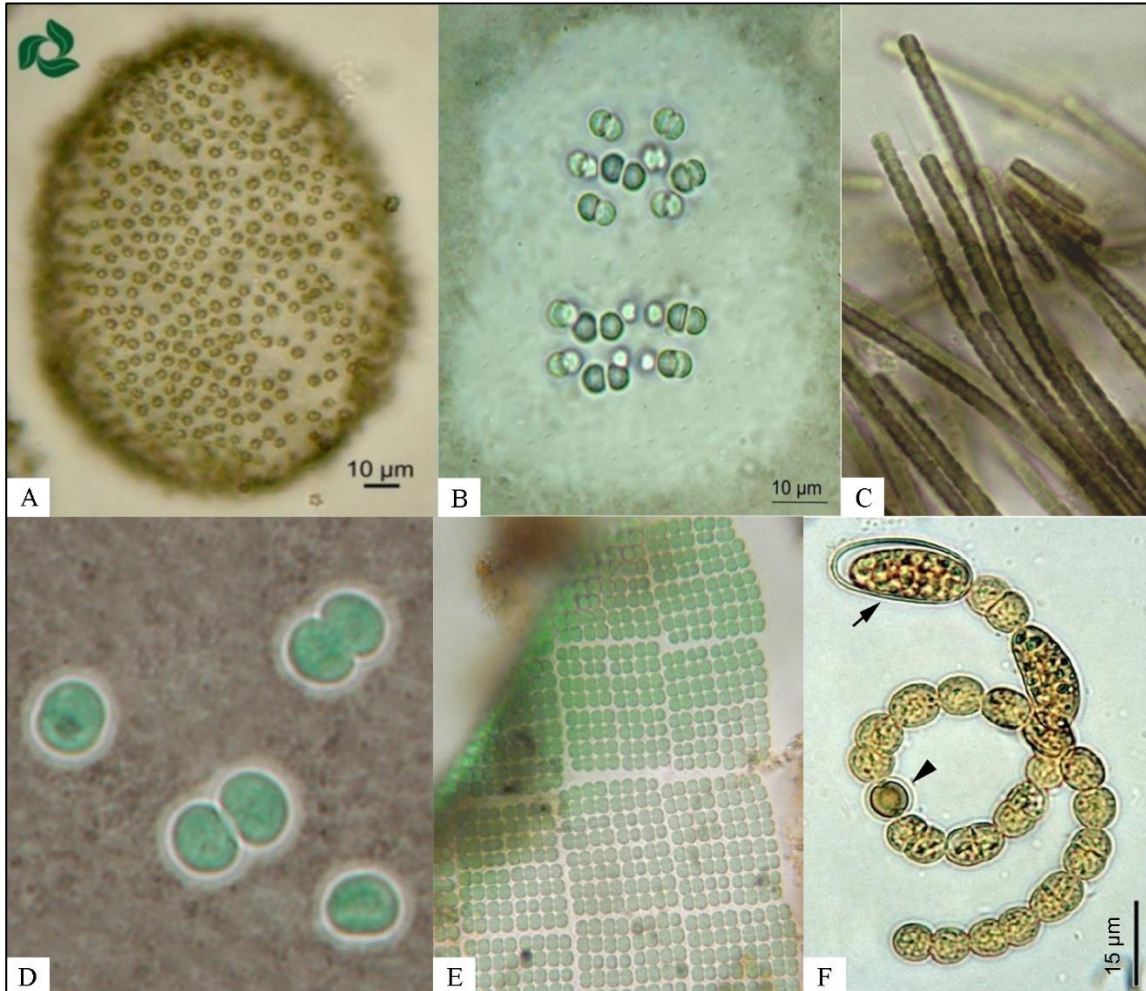
Do ponto de vista morfológico, as cianobactérias possuem expressiva diversidade. Podem apresentar-se de forma unicelular, ou não filamentosa (Figura 02-B), ou filamentosa (Figura 02-C), cujas unidade morfofuncionais são denominadas tricomas. Em relação ao seu padrão organizacional, podem ocorrer de forma individual (Figura 01-D) ou em colônias (Figura 02-E) (WHITTON, 1992; WHITTON; POTTS, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

Além da célula vegetativa típica, outros tipos de células podem ocorrer em algumas espécies de cianobactérias filamentosas, dentre elas, os heterocistos e os acinetos. Os heterocistos (Figura 02-F) consistem em células de paredes espessas, originadas a partir da diferenciação de células vegetativas, cujo processo é irreversível, as quais desempenham atividade de fixação de nitrogênio (WHITTON, 1992). Por sua vez, os acinetos são células de repouso, que atuam como esporos bacterianos, possuem grandes dimensões, reservas de



proteínas e paredes espessas (Figura 02-F) que conferem resistência a condições adversas e capacidade germinativa (ADAMS; DUGGAN, 1999).

**Figura 02.** Aspectos morfológicos e organizacionais de cianobactérias.



A. *Microcystis brasiliensis*, célula esférica com múltiplos aerótopos dispersos em seu citoplasma; B. *Chroococcus dispersus*, cianobactéria unicelular esférica ou hemisférica após divisão, medindo 4,0 - 4,6  $\mu\text{m}$  diâmetro. C. *Pantalinema rosanae*, filamentos densamente emaranhados formando talos de coloração verde-acastanhado, tricomas isodiamétricos, medindo 1,5 - 3,1  $\mu\text{m}$  diâmetro e 1,2 - 3,1  $\mu\text{m}$  comprimento; D. *Synechocystis aquatilis*, células solitárias ou em pares, esféricas, com mucilagem hialina, 4,0 - 6,0  $\mu\text{m}$  diâmetro. E. *Merismopedia glauca*, colônias tabulares, planas, retangulares, com numerosas células arranjadas em grupos de 16 - 64 células dispostas em fileiras regulares. F. *Dolichospermum spiroides*, tricomas solitários, espiralados, heterocisto esférico (cabeça de seta) e acinetos ovais (seta), isolados. Fonte: Adaptado de Tucci *et al.*, 2012.

As cianobactérias possuem a capacidade de formar uma ampla variedade de associações simbióticas com hospedeiros eucarióticos, incluindo plantas, fungos, esponjas, corais, diatomáceas e protozoários flagelados (LESSER *et al.*, 2004; ADAMS *et al.*, 2006; ADAMS; DUGGAN, 2008; FOSTER; ZEHR, 2019). Essas relações simbióticas com cianobactérias (cianobiontes) geralmente fornecem nitrogênio a seus hospedeiros, embora

também possam fornecer carbono a hospedeiros não fotossintetizantes (ADAMS; DUGGAN, 2008; FOSTER; ZEHR, 2019).

#### 4.2. EPIDEMIOLOGIA

Devido as suas diversas adaptações orgânicas, como estratégias para otimizar a captação de radiação solar e a capacidade de fixar nitrogênio, as cianobactérias podem colonizar diversos ecossistemas, como ambientes terrestres e aquáticos (água doce, salobra ou marinha), além de locais com condições climáticas extremas, como fontes termais, que podem atingir cerca de 74°C, neve, com temperaturas próximas ou abaixo de 0°C e regiões desérticas (SANT'ANNA et al., 2006; BULLERJAHN; POST, 2014; MELO-SANTOS et al., 2022).

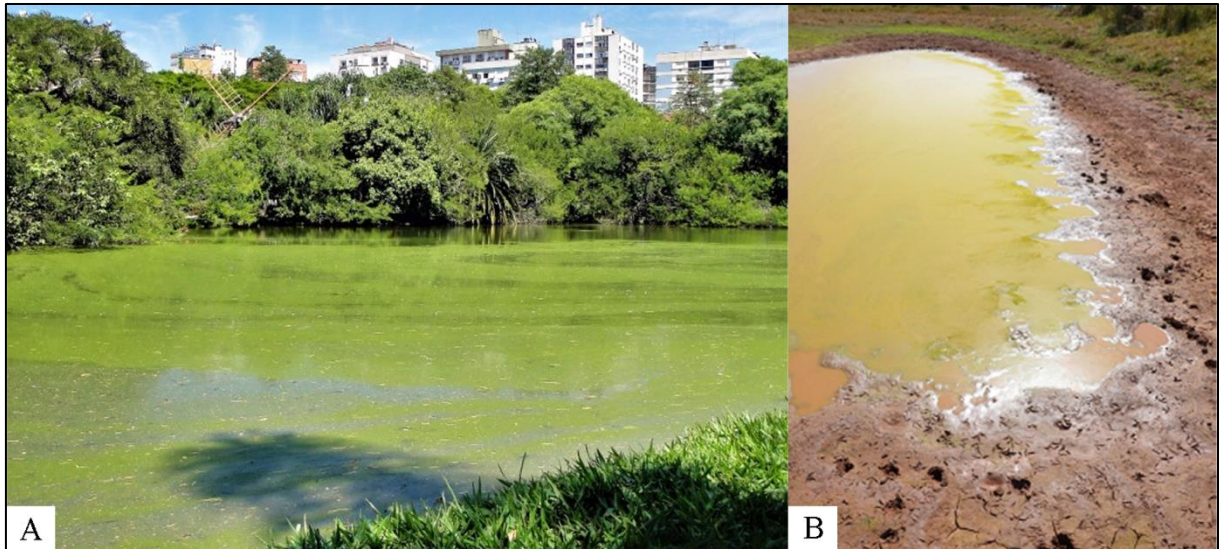
Apesar da sua ampla distribuição geográfica, esses microrganismos encontram condições ideais de desenvolvimento e manutenção em ambientes de água doce, em especial os sistemas lênticos, caracterizados por reservatórios naturais ou artificiais de águas estagnadas, ou seja, que não são submetidas a corrente, cenário que permite o acúmulo de indivíduos nas comunidades fitoplanctônicas (MELO-SANTOS et al., 2022). Dentre as características físico-químicas presentes nesses ambientes estão pH entre 6,0 e 9,0, temperatura entre 15 e 30°C, e altos teores de nitrogênio e fósforo (PINTO et al., 2003; WHITTON; POTTS, 2007; ZHANG et al., 2019; MELO-SANTOS et al., 2022).

Ao longo da evolução, as cianobactérias desenvolveram estruturas celulares que possibilitaram a colonização em ambientes desfavoráveis. Os heterocistos, células diferenciadas de cianobactérias filamentosas, são especializadas na fixação de nitrogênio atmosférico na forma metabolizável de amônia, o que permite a colonização em ambientes pobres em disponibilidade desse elemento (WHITTON, 1992; SILVA et al., 2016). Por sua vez, os acinetos atuam com esporos de resistência, semelhantes a algumas espécies de bactérias, que confere a capacidade de colonizar ambientes com variações sazonais de disponibilidade de luz solar e nutrientes (PIMENTA, 2020). Esses microrganismos possuem ainda tolerância a altas exposições de raios ultravioletas e concentrações de metais (ADAMS; DUGGAN, 1999; ZHANG et al., 2019; JACINAVICIUS et al., 2021).

A principal característica das cianobactérias de interesse à saúde única é a sua capacidade de sintetizar e liberar metabólitos secundários, em particular as cianotoxinas, produzidas durante os eventos de florações, que podem ser definidos como o aumento acentuado da comunidade fitoplanctônica em determinado corpo d'água, apesar de não ser definido uma quantidade específica de células por milímetro cúbico de água (Figura 03)

(AZEVEDO, 2009; MELO-SANTOS et al., 2022; MOLICA). Entre os anos de 1967 e 2020, mais de dois mil metabólitos secundários de cianobactérias foram relatados, sendo atualmente reunidos em um banco de dados online (CyanoMetDB) (JONES et al., 2021).

**Figura 03.** Florações de cianobactérias em reservatórios de água.



A. Florações de cianobactérias ocasionadas por um processo de eutrofização antropogênico em reservatório natural, vista parcial lago do Parque Moinhos de Vento, município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Fonte: Adaptado de <http://poa24horas.com.br>; B. Floração visível de *Microcystis* spp. em cacimba empregada na dessedentação de bovinos, município de Lavínia, São Paulo. Fonte: Adaptado de Silva; Souza; Dutra, 2014.

Além das cianotoxinas, outros metabólitos secundários de cianotoxinas apresentam potencial uso terapêutico ou farmacológico por apresentarem atividades antibacterianas (JAKI; HEILMANN; STICHER, 2000; SIRIKUL; KUN; SIRIPORN, 2012), anticoagulantes (CHALLOUF et al., 2011), antifúngicas (GHASEMI et al., 2003), anti-inflamatórias (MAYER et al., 2009), anti-plasmodiais (PAPENDORF; KÖNIG; WRIGHT, 1998; PORTMANN et al., 2009), antituberculose (MAYER et al., 2009), antivirais (ZAINUDDIN et al., 2002), anticancerígenas (RUSSO; CESARIO, 2012), imunossupressoras (MARINELLI, 2009) e algicidas (PAPKE; GROSS; FRANCKE, 1997), o que demonstra a importância dos estudos científicos desenvolvidos para a identificação e caracterização desses compostos (LIYANAGE et al., 2016).

Dentre as consequências dos processos de florações de cianobactérias, estão os desequilíbrios ecológicos, como interrupção das cadeias alimentares nos ecossistemas aquáticos e a transferência de seus metabólitos tóxicos (cianotoxinas) nos diferentes níveis tróficos (CAMPOS; VASCONCELOS, 2010; CHEUNG et al., 2013; TURNER et al., 2018).

Do ponto de vista econômico, os prejuízos das florações, em especial as de cianobactérias tóxicas, estão relacionados as modificações nas características organolépticas da água, presença de toxinas e redução do aporte de oxigênio diluído, que culminam com a redução da qualidade da água que tem por consequências a impossibilidade de seu uso para o consumo humano e animal, a mortalidade de peixes, o dispêndio na indústria pesqueira e aquicultura, a diminuição no uso recreativo do corpo d'água, na biodiversidade local e no valor da propriedade, além dos custos relacionadas ao tratamento da água (DODDS et al., 2009; HAMILTON et al., 2014).

As florações de cianobactérias nocivas (produtoras de cianotoxinas) podem ser resultantes da combinação de um ou mais fatores, que incluem o aumento da entrada de nutrientes no corpo d'água, processo definido como eutrofização, o transporte de células ou cistos por meio de atividades antropogênicas e o aumento da produção de aquicultura e/ou sobrepesca que alteram as cadeias alimentares e permitem que espécies nocivas dominem as comunidades de algas (O'NEIL et al., 2012).

Dentre esses fatores, a eutrofização se destaca como fator determinante para a floração de cianobactérias. De acordo com Le Moal et al. (2019), o termo eutrofização é historicamente usado para designar um processo natural de aumento da produção de matéria orgânica acompanhado da evolução de um ecossistema aquático ao longo do tempo geológico, porém, também é empregado para se referir a um processo resultante de atividades antrópicas em escalas curtas de tempo (horas, dias, meses, anos), denominado de eutrofização antropogênica, a qual se refere à superprodução de matéria orgânica induzida por insumos oriundos de atividades humanas, em particular os níveis de fósforo e nitrogênio. Embora semelhantes em termos de mecanismos, essas duas definições envolvem processos que não ocorrem nas mesmas escalas de tempo e, portanto, têm efeitos ecológicos e sociais diferentes (LE MOAL et al., 2019).

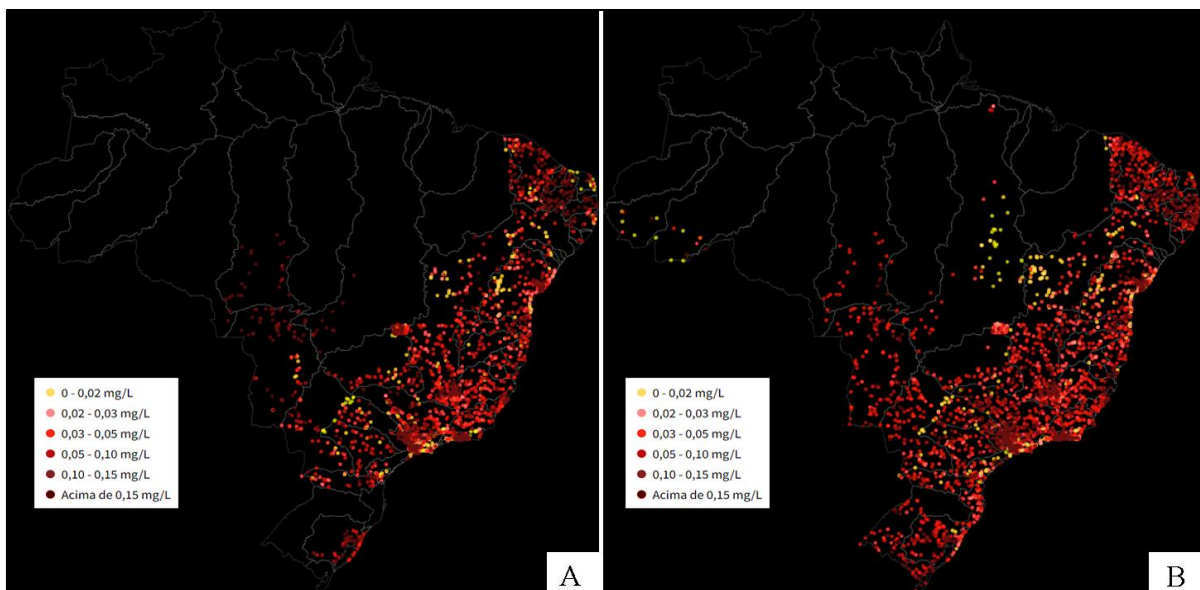
Dentre os nutrientes requeridos para o desenvolvimento de florações de cianobactérias, o nitrogênio e fósforo desempenham papel central, atuando como elementos essenciais para formação de diversos componentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos e membranas fosfolipídicas (WHITTON, 1992; MOLICA; AZEVEDO, 2009; O'NEIL et al., 2012; REN et al., 2017; WANG et al., 2023).

As principais fontes provedoras de fósforo e nitrogênio para ambientes aquáticos são o solo, os fertilizantes agrícolas (em particular o glifosato, herbicida da classe dos organofosforados), efluentes de atividades agropastoris, industriais e domésticas, além da

erosão do solo e assoreamento em rios, lagos e reservatórios que intensificam o aporte desses minerais, seja de origem natural ou provenientes de atividades humanas (AZEVEDO, 2009; HÉBERT; FUGÈRE; GONZALEZ, 2019; ANA, 2021; LIN et al., 2023; WANG et al., 2023).

No Brasil, os rios e córregos que apresentam maiores concentrações de fósforo predominam em grandes centros urbanos e se alargam para regiões interioranas, em especial nos mananciais que apresentam problemas de erosão, assoreamento e acentuada atividade agropastoril (Figura 04) (ANA, 2021). A região Semiárida do Brasil, de forma particular, possui distribuição hídrica assegurada principalmente pela disponibilidade de água de diversos reservatórios artificiais e naturais da região. Em relação a concentração de fósforo nesses reservatórios, a análise dos dados presentes na Conjuntura dos Recursos Hídricos no Brasil (ANA, 2021), evidencia que as concentrações de fósforo total nos açudes e em outros reservatórios nordestinos continuam altas na série histórica de 2016 a 2020, o que aumenta o risco de eutrofização nessas coleções de água (Figura 04).

**Figura 04.** Concentração de fósforo em ambientes lóticos e lênticos no Brasil.



Evolução das concentrações de fósforo em reservatórios nacionais de água entre os anos de 2016 (A) e 2020 (B). Fonte: Adaptado de ANA (2021).

Além da concentração de fósforo e nitrogênio, outros fatores podem afetar a comunidade de cianobactérias, cujas naturezas podem ser físicas (condutividade elétrica, sólidos suspensos totais, temperatura da água, turbidez, incidência solar, salinidade) e químicas (demanda bioquímica de oxigênio, oxigênio dissolvido, pH, cloretos), além de mudanças climáticas, em particular as consequências do processo de aquecimento global

como o aquecimento de águas superficiais e alterações nos padrões hidrológicos mundiais que afetam a intensidade e a duração das precipitações e períodos secos (WHITTON, 1992; PAERL; PAUL, 2012; STEFFEN et al., 2012; MELO-SANTOS et al., 2022).

#### 4.3. CIANOTOXINAS

A principal característica de importância na saúde única das cianobactérias é a sua capacidade de síntese de metabólitos secundários tóxicos, as cianotoxinas. Dentre os mais de 150 gêneros e cerca de 2.000 espécies de cianobactérias descritas, cerca de 40 gêneros são apontados como responsáveis pela produção de metabólitos tóxicos. (NABOUT et al., 2013; PLAAS; PAERL, 2020; MELO-SANTOS et al., 2022).

As cianotoxinas são produzidas no citoplasma desses microrganismos e são liberadas, principalmente, devido lise celular que pode ser decorrente de processos fisiológicos, senescência celular, e patológicos como o estresse celular pelo emprego de algicidas, como o sulfato de cobre e o peróxido de hidrogênio, ou pela cloração (CAMACHO et al., 2013; MELO-SANTOS et al., 2022). Além disso, a capacidade de produção e a potência das cianotoxinas apresentam variação dentro e entre as florações (DUY et al., 2000) o que faz necessário o constante monitoramento de espécies com potencial tóxico de forma a prevenir danos à saúde humana e animal e aos ecossistemas (MELO-SANTOS et al., 2022).

Os principais metabólitos tóxicos das cianobactérias podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação em organismos multicelulares em três grupos: i) **hepatotoxinas**: microcistinas e nodularinas; ii) **neurotoxinas**: anatoxina, homoanatoxina-a, guanitoxina e saxitoxina; e iii) **citotoxinas**: cilindrospermopsina (APELDOORN et al., 2007; PEARSON et al., 2010; BURATTI et al., 2017; FIORE et al., 2020; MELO-SANTOS et al., 2022).

Outras cianotoxinas, denominadas dermatotoxinas (representadas principalmente por lyngbiatoxina-a e aplysiatoxina debromoaplysiatoxina), foram descritas como causas de dermatites em pessoas durante práticas recreacionais em 1958 e 1968, em praias do Havaí e Japão, respectivamente (BURKE; TESTER, 2002; MELO-SANTOS et al., 2022). Entretanto, devido a sua baixa relevância na saúde pública essa classe de cianotoxinas não será abordada em nosso estudo.

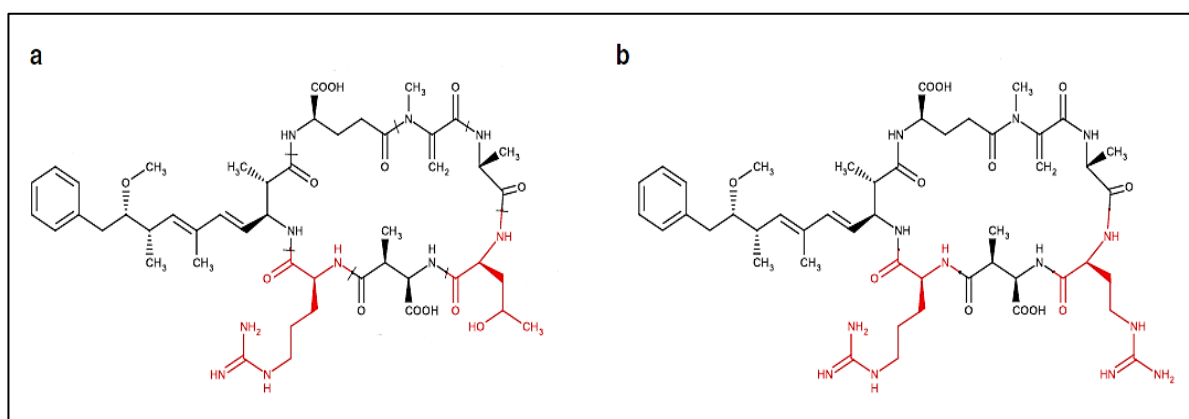
##### 3.2.1. Hepatotoxinas

As hepatotoxinas (microcistina e nodularinas) são uma classe de metabólitos secundários produzidas por cianobactérias dos gêneros *Microcystis*, *Dolichospermum*, *Pseudanabaena*, *Nodularia*, *Oscillatoria*, *Anabaenopsis*, *Nostoc*, *Hapalosiphon*, *Planktothrix*, *Synechocystis* e *Lyngbya* (HE et al., 2016; MELO-SANTOS et al., 2022), os quais apresentam ampla distribuição geográfica, aspecto determinante para a maior ocorrência de casos de intoxicação por essa classe de cianotoxina, quando comparado com as demais categorias (NISHIWAKI-MATSUSHIMA et al., 1992; BURATTI et al., 2017).

As microcistinas (MC) estão entre as toxinas cianobacterianas mais detectadas em corpos de água doce (BURATTI et al., 2017). Elas foram isoladas pela primeira vez em cianobactérias da espécie *Microcystis aeruginosa* (CARMICHAEL et al., 1990), mas são produzidos por vários outros gêneros. Essas toxinas são peptídeos cíclicos constituídos por sete aminoácidos, dos quais cinco são D-aminoácidos e dois L-aminoácidos, que determinam uma série de variantes a depender dos aminoácidos de isomeria L presentes na cadeia cíclica (Figura 05) (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017). Mais de 100 variantes de MC foram relatadas até o momento, originadas por diferentes combinações de aminoácidos e várias outras alterações (como a metilação ou desmetilação de vários grupos funcionais) (PUDDICK et al. 2015; BURATTI et al., 2017).

As variantes mais comuns são: microcistina-LR (leucina-arginina) (Figura 05.a), microcistina-RR (arginina-arginina) (Figura 05.b) e microcistina-YR (tirosina-arginina) (BURATTI et al., 2017). A MC-LR é o tipo de microcistina mais estudado, em razão da distribuição ubíqua das espécies de cianobactérias produtoras (PEARSON et al., 2010; BURATTI et al., 2017).

**Figura 05.** Estrutura química das principais variantes de microcistina.



a. microcistina-LR (leucina-arginina); b. microcistina-RR (arginina-arginina); os L-aminoácidos, determinantes das variantes de microcistinas, estão destacados de coloração avermelhada na estrutura. Fonte: adaptado de Buratti et al., 2017.

Essa classe de hepatotoxinas possuem solubilidade em água, etanol e outras substâncias, possuindo alta estabilidade na água e resistência a ampla faixa de variações de temperatura e pH, além de manterem a sua capacidade tóxica após períodos de fervura (PIMENTEL; GIANI, 2014; MELO-SANTOS et al., 2022). Os casos de intoxicação por microcistinas se relacionam principalmente com a exposição prolongada a baixas concentrações da toxina, através do consumo de água e alimentos contaminados, podendo causar, a longo prazo, gastroenterites, doenças alérgicas e neoplasias hepáticas e colorretais (CAMPOS; VASCONCELOS, 2010; SVIRČEV et al., 2017; REN et al., 2017; MASSEY et al., 2018).

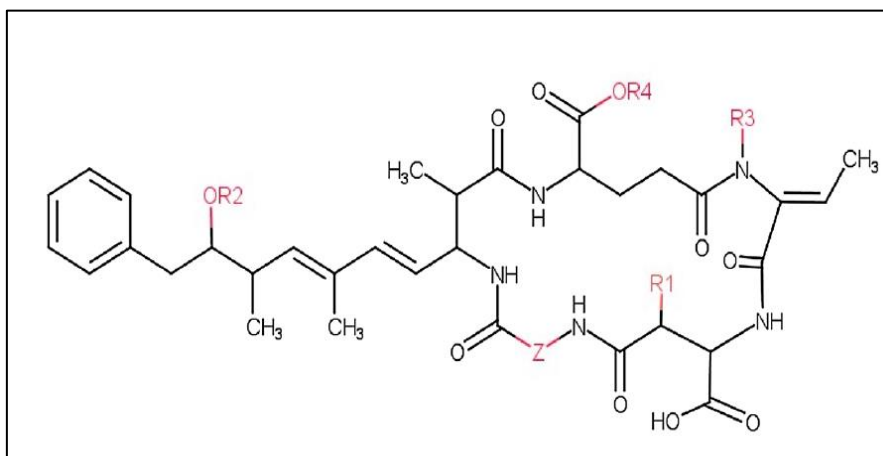
Apesar da exposição crônica às microcistinas ser epidemiologicamente mais relevante, casos agudos de envenenamento por essas cianotoxinas podem causar morte rápida em humanos e animais (JOCHIMSEN et al., 1998; MASSEY et al., 2018). Após a sua ingestão, a microcistina é transportada para o fígado por proteínas transportadoras de ânions orgânicos, onde exercem sua toxicidade por meio da inibição das proteínas fosfatases 1 e 2A, que leva à fosforilação excessiva dos filamentos estruturais, com subsequente degradação do citoesqueleto e quebra da ultraestrutura hepática, ocasionando retração dos hepatócitos, células vizinhas e capilares sinusoidais, que resulta em dano tecidual local, falência de órgãos e choque hemorrágico (PEARSON et al., 2010; MASSEY et al., 2018).

A dose letal média (DL50), pela via intraperitoneal (i.p) de microcistina-LR em camundongos varia de 25 a 150 µg/kg de peso corporal (um valor de 50–60 µg/kg de peso corporal é comumente aceito) (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017). As DL50 das demais variantes de microcistina são semelhantes aos da microcistina-LR, exceto a microcistina-RR, que apresenta DL50 (i.p.) cerca de dez vezes maior, porém, em razão das diferenças na lipofilicidade e polaridade entre as diferentes microcistinas, o nível de toxicidade não é mantido após administração oral (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017; MELO-SANTOS et al., 2022).

Outra classe de hepatotoxinas produzidas por cianobactérias são as nodularinas, peptídeos cíclicos de cinco aminoácidos produzidos principalmente pela espécie *Nodularia spumigena*, que geralmente forma florações tóxicas em ambientes salobros e estuarinos (APELDOORN et al., 2007; PEARSON et al., 2010; BURATTI et al., 2017). Sete variantes dessa toxina foram descritas, as quais diferem entre si de acordo com o L-aminoácido ligado na posição 2 de sua estrutura ou devido a outras modificações químicas (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017) (Figura 06).



**Figura 06.** Estrutura química geral das nodularinas.



Em destaque, as posições de R1-R4 representam locais cuja inserção de diferentes grupos ou elementos químicos caracterizam distintas variantes da toxina; a letra Z marca a região de inserção dos aminoácidos L-arginina, L-valina ou L-homoarginina, um derivado de aminoácido. Fonte: adaptado de Buratti et al., 2017.

As nodularinas são estruturalmente análogas às microcistinas e pode induzir efeitos tóxicos semelhantes como desestruturação do citoesqueleto, peroxidação lipídica, perda da integridade da membrana, alterações no DNA, apoptose, necrose, hemorragia intra-hepática e insuficiência hepática (CARMICHAEL et al., 1988; APELDOORN et al., 2007; KARJALAINEN et al., 2007; BURATTI et al., 2017; MELO-SANTOS et al., 2022).

Em doses subagudas, acredita-se que a nodularina, assim como as microcistinas, atue como um iniciador e promotor de tumores hepáticos (MEILI; CHRISTEN; FENT, 2016; BURATTI et al., 2017; MELO-SANTOS et al., 2022). Para as nodularinas, a DL50 intraperitoneal no camundongo é de 30 a 50 µg/kg de peso corporal, podendo chegar a 70 µg/kg em algumas variantes da toxina (CHORUS et al., 2000).

### 3.2.2. Neurotoxinas

As toxinas que acometem o sistema nervoso, denominadas de neurotoxinas, possuem rápida ação, ocasionando óbito por insuficiência respiratória em poucos minutos após sua entrada no organismo (MELO-SANTOS et al., 2022). Esses alcaloides neurotóxicos atuam nas sinapses colinérgicas ou canais iônicos dependentes de voltagem, bloqueando os impulsos nervosos para os músculos esqueléticos, com conseqüente paralisia muscular e morte por asfixia (CARMICHAEL, 1994; BURATTI et al., 2017; MIRANDA et al., 2017).

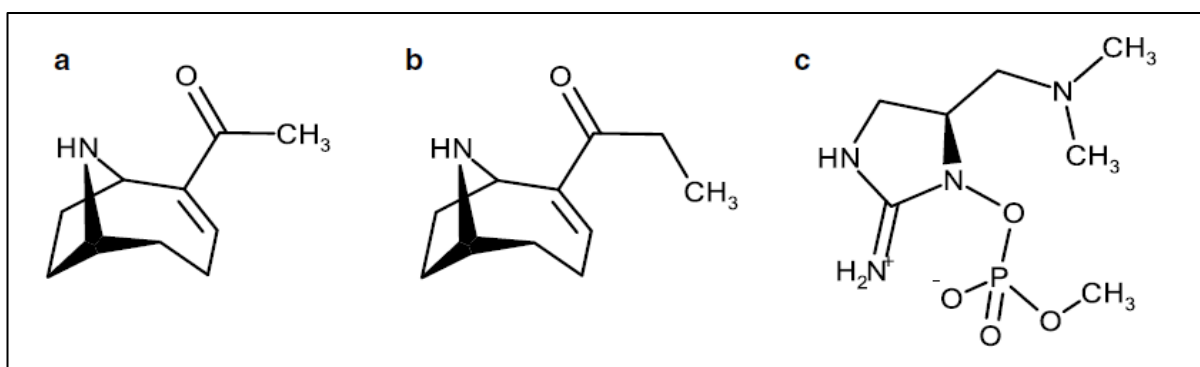
Os gêneros de cianobactérias produtores de neurotoxinas incluem *Dolichospermum*, *Sphaerospermopsis*, *Chrysochloris*, *Oscillatoria*, *Trichodesmium* e *Raphidiopsis*, sendo as

principais neurotoxinas, anatoxina-a, homoanatoxina-a, guanitoxina e saxitoxina, produzidas por microrganismos dos gêneros *Dolichospermum*, *Sphaerospermopsis* e *Raphidiopsis* (TORRES, 2016; RICHARDSON et al., 2018; MELO-SANTOS et al., 2022).

As neurotoxinas podem ser diferenciadas, dentre outros métodos, de acordo com a sua estrutura química (Figura 07). A anatoxina (ou anatoxina-a) é um alcaloide bicíclico de amina secundária (DEVLIN et al. 1977) e está estruturalmente relacionado com a homoanatoxina-a, diferindo apenas pela presença de um propionil em vez do grupo acetil em C-2 (DEVLIN et al., 1977; BURATTI et al., 2017). Por sua vez, a guanitoxina, anteriormente denominada anatoxina-a(S), é um éster de fosfato metílico de N-hidroxi guanidina sendo o único organofosforado natural conhecido (BURATTI et al., 2017; FIORE et al., 2020).

A anatoxina (Figura 07.a) foi descrita em 1977, sendo a primeira cianotoxina a ter suas características químicas e funcionais elucidadas (DEVLIN et al., 1977). A intoxicação de mamíferos por esse metabólito bioativo cursa com sinais clínicos progressivos de fasciculações musculares, redução dos movimentos, respiração abdominal, cianose, convulsões e morte, que pode ocorrer dentro de minutos a algumas horas, dependendo da espécie animal acometida e da quantidade de toxina ingerida (APELDOORN et al., 2007; MELO-SANTOS et al., 2022).

**Figura 07.** Estrutura química das principais neurotoxinas produzidas por cianobactérias.



a. anatoxina; b. homoanatoxina-a; c. guanitoxina. Fonte: Buratti et al., 2017.

Essa neurotoxina atua como bloqueador pós-sináptico de receptores nicotínicos e colinérgicos ao se ligar de forma irreversível aos receptores de acetilcolina, hiperestimulando as contrações musculares provocando exaustão muscular (APELDOORN et al., 2007; MELO-SANTOS et al., 2022). A sua toxicidade aguda é dependente da via de exposição: pela via intraperitoneal (i.p.) a DL50 em camundongos é de 260 a 315 µg/kg de peso vivo, com a

morte ocorrendo dentro de 2–6 min, enquanto a DL50 é maior que 5000 µg/ kg de peso corporal através da administração oral (BURATTI et al., 2017).

Apesar dos diversos estudos acerca da toxicologia desse alcaloide neurotóxico, alguns autores consideram que o banco de dados disponível não é adequado para determinar um nível de ingestão diária tolerável, devido ao alto nível de incerteza para exposição a longo prazo (TESTAI et al., 2016; BURATTI et al., 2017).

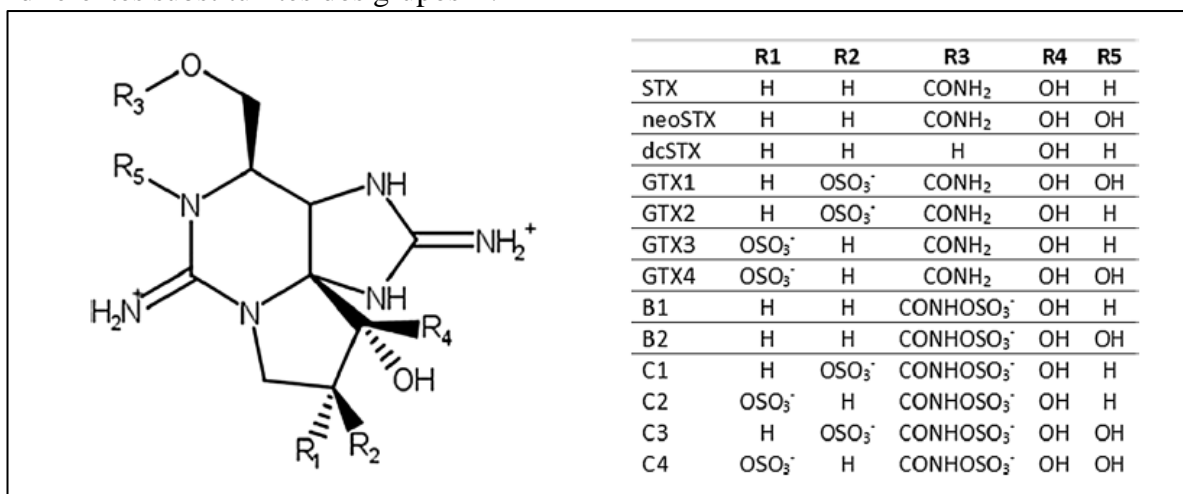
A homoanatoxina-a (Figura 07.b), o homólogo da anatoxina, é um potente agente bloqueador neuromuscular que promove o aumento do fluxo de íons  $\text{Ca}^{2+}$  nos terminais nervosos colinérgicos (APELDOORN et al., 2007). Estudos demonstram que, pelo método intraperitoneal, a DL50 em camundongos é de 250 µg /kg de peso corporal (APELDOORN et al., 2007). Contudo, um derivado de homoanatoxina-a foi identificado como 4-ydroxi-homoanatoxina-a e, experimentalmente, não demonstrou toxicidade para camundongos em injeções intraperitoneais de até 2 mg/kg de peso corporal (NAMIKOSHI et al., 2003; MELO-SANTOS et al., 2022).

Por sua vez, a guanitoxina (Figura 07.c), anteriormente denominada anatoxina(s) (FIORE et al., 2020), foi descoberta posteriormente, e verificou-se que a sua intoxicação em mamíferos cursa com sinais semelhantes da intoxicação por anatoxina, porém ocorre sialorreia mais pronunciada (OLIVEIRA et al., 2011; MELO-SANTOS et al., 2022). A guanitoxina está estruturalmente relacionada aos inseticidas carbamatos e organofosforados (inibidores irreversíveis não competitivos da acetilcolinesterase) com consequente mecanismo de toxicidade semelhante (inibição da enzima acetilcolinesterase), no entanto, a atuação dessa cianotoxina é limitada ao sistema nervoso periférico, enquanto os inseticidas não apresentam essa limitação, podendo agir no sistema nervoso periférico ou central (BURATTI et al., 2017).

Quando comparada a anatoxina, a guanitoxina apresenta uma toxicidade cerca de dez vezes mais potente com uma DL50 em camundongos de 20 a 40 µg/kg, por administração intraperitoneal (FIORE et al., 2020; MELO-SANTOS et al., 2022).

Outras importantes cianotoxinas que acometem o sistema nervoso são as saxitoxinas (STX), um grupo de mais de 30 alcaloides naturais produzidos por alguns gêneros de dinoflagelados marinhos, mas também por algumas espécies de cianobactérias de água doce (BURATTI et al., 2017; GRADÍSSIMO; MOURÃO; SANTOS, 2020). Eles são geralmente agrupados em carbamato (STX, neoSTX e GTX1-4), sulfamato (GTX 5-6, C1-4) e toxinas decarbamoil (Figura 08) (BURATTI et al., 2017).

**Figura 08.** Estrutura química da saxitoxina; no quadro ao lado, natureza química dos diferentes substituintes dos grupos R.



Fonte: Buratti et al., 2017.

O grau de toxicidade das saxitoxinas variam de acordo com o grupo químico. Essas toxinas atuam através do bloqueio dos canais de Na<sup>+</sup> nas células neuronais e dos canais de Ca<sup>2+</sup> e K<sup>+</sup> nas células cardíacas, impedindo a propagação dos potenciais de ação dentro dos nervos periféricos e músculos esqueléticos ou cardíaco (WANG; SALATA; BENNETT, 2003; SU et al., 2004; BURATTI et al., 2017). Em estudo realizado por Alonso et al. (2016), foi verificado uma expressiva variação da interação das variantes de saxitoxinas em relação ao subtipo do canal de sódio, o que explica as diferenças na toxicidade de acordo com o grupo dessas neurotoxinas.

Em humanos, as saxitoxinas são responsáveis pelo desenvolvimento de uma síndrome conhecida como intoxicação paralítica por moluscos (*paralytic shellfish poisoning*), os sintomas iniciam cerca de 30 minutos após a exposição ao composto tóxico e variam de um leve formigamento ou dormência dos lábios, língua e garganta à paralisia respiratória completa, dependendo da variante de saxitoxina envolvida (BURATTI et al., 2017; MELO-SANTOS et al., 2022). Ensaio experimentais demonstraram que a DL50 de saxitoxinas em camundongo é de 10 mg/kg de peso corporal, por via intraperitoneal, enquanto a DL50 oral é de 260 a 263 mg/kg de peso corporal (PEARSON et al., 2010; TESTAI et al., 2016).

### 3.2.3. Citotoxinas

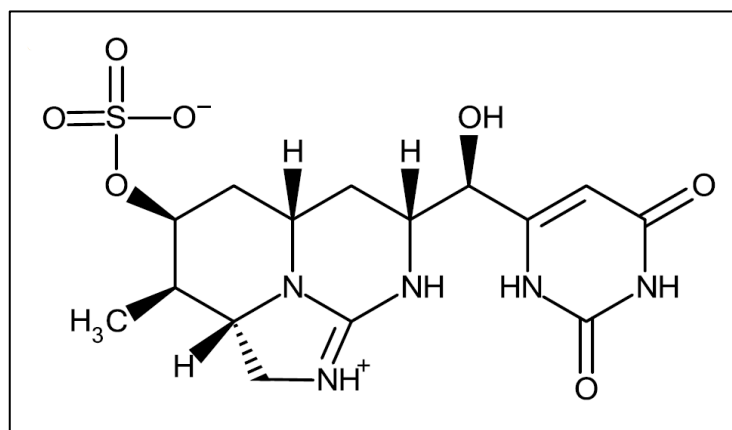
Dentre as citotoxinas produzidas por cianobactérias a cilindrospermopsina é a principal representante (MELO-SANTOS et al., 2022). Esse alcaloide tóxico foi descrito pela primeira vez em 1979, quando 148 pessoas foram hospitalizadas com sintomas de

hepatoenterite em Palm Island (Queensland, Austrália), associado a floração da cianobactéria *Cylindrospermopsis raciborskii* em um reservatório de água potável (BYTH, 1980; BOURKE et al., 1983).

Além de *C. raciborskii*, outras espécies de cianobactérias foram identificadas como produtoras de cilindrospermopsina: *Aphanizomenon ovalisporum* (renomeada para *Chrisosporum*), *Aphanizomenon flos-aquae*, *Umezakia natans*, *Rhaphidiopsis curvata* e *Anabaena bergii*, *Anabaena lapponica* e *Lygnbya wollei* (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017). A ampla distribuição de espécies produtoras de cilindrospermopsina, juntamente com a capacidade de invasão do principal produtor da toxina (*C. raciborskii*), representa um grande problema para a gestão da água, em escala global (NEILAN et al., 2003; APELDOORN et al., 2007).

A cilindrospermopsina (CYN) é um alcaloide tricíclico constituído por um grupo guanidina tricíclico combinado com um hidroximetiluracil (Figura 09) (PEARSON et al., 2010; BURATTI et al., 2017). Devido à sua natureza zwitteriônica (composto químico eletricamente neutro), essa cianotoxina é altamente solúvel em água (CHISWELL et al. 1999a). Variantes estruturais foram identificadas como compostos de ocorrência natural, como o 7-epi-CYN (7-epicilindrospermopsina) e o 7-deoxi-CYN (7-deoxicilindrospermopsina) (NORRIS et al., 1999; BANKER et al., 2000; BURATTI et al., 2017). Outras 2 variantes foram identificadas na cepa tailandesa de *C. raciborskii*, 7-desoxi-desulfo-CYN e 7-desoxi-desulfo-12-acetil-CYN, mas os próprios autores não puderam concluir sobre sua natureza: variantes reais ou precursores de produtos de degradação (WIMMER; STRANGMAN; WRIGHT, 2014).

**Figura 09.** Estrutura química da cilindrospermopsina.



Fonte: adaptado de Buratti et al., 2017.

A cilindrospermopsina interfere em várias vias metabólicas, desencadeando efeitos hepatotóxicos, citotóxicos gerais e neurotóxicos, além de possuir potencial carcinógeno (HUMPAGE et al., 2000; APELDOORN et al., 2007). A toxicidade da cilindrospermopsina é mediada pela inibição da glutathione, síntese proteica e citocromo P450 (RUNNEGAR et al., 1995; FROSCIO et al., 2003; BURATTI et al., 2017), com a porção uracil e hidroxila em C7 cruciais para a toxicidade (NORRIS et al., 1999). Em mamíferos, o envenenamento por cilindrospermopsina pode causar danos ao fígado, rins, timo, pulmão, estômago e coração (APELDOORN et al., 2007; BURATTI et al., 2017; MELO-SANTOS et al., 2022). A DL50 (i.p.) em camundongos é de 2 µg/kg, em casos agudos, e 0,2 µg/kg, em casos de exposição prolongada (TERAO et al., 1994; MELO-SANTOS et al., 2022).

## 5. ECOTOXICOLOGIA DAS CIANOBACTÉRIAS: INTOXICAÇÕES EM HUMANOS E ANIMAIS

De acordo com Melo-Santos et al. (2022), a ecotoxicologia, como matéria multidisciplinar, tem por foco de estudo as consequências da exposição de organismos multicelulares a substâncias químicas naturais ou artificiais por determinado período. Deste modo, se faz necessário a compreensão dos efeitos das cianotoxinas e o impacto das florações de cianobactérias tóxicas nos diferentes níveis tróficos.

Correlacionando o tempo e as consequências da exposição a compostos tóxicos, segundo Castro et al. (2020), os efeitos agudos, representados principalmente por mortalidade, são obtidos em organismos submetidos a altas concentrações do composto tóxico, por um curto período, enquanto os efeitos crônicos, relacionados a retardos ou déficits no crescimento, reprodução e comportamentos, são atingidos pela administração de baixas doses por um período prolongado.

No que concerne as cianotoxinas, a exposição de mamíferos a esses compostos tóxicos a partir da dieta assume especial relevância devido aos processos de bioacumulação e/ou biomagnificação de determinadas classes de cianotoxinas em diferentes organismos aquáticos e espécies de peixes (BURATTI et al., 2017). Outras vias de exposição às cianotoxinas incluem: ingestão crônica e acidental de água potável contaminada; inalação ou contato com a mucosa nasal e contato dérmico com toxinas durante atividades recreativas como natação, canoagem ou banho; uso de suplementos alimentares contaminados; consumo de frutas e vegetais contaminados irrigados com água contendo cianotoxinas; e a via intravenosa específica em razão de procedimentos de diálise (LIYANAGE et al., 2016).

Os efeitos toxicológicos em humanos expostos a florações de cianobactérias produtoras de microcistina deram origem a alguns surtos no final do século passado (FUNARI; TESTAI, 2008). Apesar disso, desfechos fatais foram relatados apenas em episódios de intoxicação ocorridos no Brasil: um devido ao consumo de água potável na cidade de Paulo Afonso na Bahia, onde foram relatados 2.000 casos de gastroenterite, em um período de 42 dias, com 88 óbitos (TEIXERA et al., 1993); o segundo em razão do uso de água contaminada para fins de diálise (via de exposição parenteral), em 1996 na cidade de Caruaru em Pernambuco (JOCHIMSEN et al., 1998; CARMICHAEL et al., 2001).

Nesse último episódio, 100 pacientes submetidos a hemodiálise desenvolveram insuficiência hepática aguda e 52 evoluíram para óbito com uma síndrome semelhante que foi

denominada de “Síndrome de Caruaru”, as concentrações de microcistina foram de 19,5 µg/L de solução para hemodiálise e as concentrações médias no fígado dos pacientes foram estimadas em 223 ng/g (HILBORN et al., 2013; POURIA et al., 1998). Apesar do aumento das ações de vigilância e controle instituídos pelo governo brasileiro, em razão da acentuada repercussão do acontecimento (ANEXOS A, B E C), um novo episódio ocorreu no Rio de Janeiro em 2001, quando 44 pacientes foram expostos a 0,32 µg microcistina/L, detectado no filtro de carvão ativado usado em uma etapa intermediária para tratamento de água potável utilizada na preparação da solução para diálise, porém não houve casos letais (SOARES et al., 2006). Outros casos de exposição humana a microcistinas foram relatados na Argentina, Itália, Estados Unidos da América, Sérvia, China, Canadá, dentre outros (BURATTI et al., 2017).

Diversas espécies de animais selvagens e domesticados são acometidas pela exposição a níveis tóxicos de microcistina. Trevino-Garrison et al. (2015) relataram cinco mortes em cães associados a um lago com florações de cianobactérias produtoras de microcistina, no Kansas, EUA. Na Suíça, em um período de 20 anos, mais de 100 bovinos morreram após ingerirem água com concentração elevada de microcistina-LR (MEZ et al., 1997). Em 2004, no sudoeste da Espanha, uma espuma de superfície verde-azulada foi indicada como a causa da morte de milhares de peixes, seguida pela morte de aves aquáticas herbívoras e aves piscívoras (LOPEZ-RODAS et al. 2008). Mortalidade em massa de peixes devido a florações tóxicas de *Cylindrospermopsis raciborskii* e *Microcystis aeruginosa* foi registrada em 2003 no estado do Rio Grande do Norte, no Brasil, cujos níveis de microcistina variaram de 0,01 a 2,59 µg/L nas amostras de fígado usando o método HPLC padrão (CHELLAPPA et al., 2008).

Pesquisas relatam a ocorrência de acúmulo de microcistina no tecido hepático e muscular de peixes, salientando a capacidade desses animais em acumular cianotoxinas e transferi-las para outros níveis tróficos (bioacumulação) (VASCONCELOS, 1995; GURBUZ et al., 2016; MELO-SANTOS et al., 2022).

A nodularina, outro representante das hepatotoxinas, não ocasionou casos de intoxicação relatados até o momento (BURATTI et al., 2017). Entretanto, existem vários artigos relatando envenenamento de animais selvagens e domésticos entre as décadas de 1970 e 1990, atribuídos à exposição a essa cianotoxina, com base em evidências indiretas (detecção de nodularinas no corpo d'água e não nos tecidos animais) (CHEN; SHEN; FANG, 2013).



Simola et al. (2012) e Algermissen et al. (2011) descreveram casos de intoxicação por nodularinas em cães que apresentaram necrose hepatocelular centrolobular e tubular renal e, no segundo relato, também depleção linfóide em diferentes órgãos. Main et al. (1977) descreveram dois surtos de intoxicação em ovelhas, as quais recebiam água de reservatório com florações de *Nodularia spumigena*. O primeiro caso ocorreu em 1974, em uma propriedade na Austrália com rebanho de 650 ovelhas, das quais 32 morreram de forma aguda. O segundo relato ocorreu em 1975 em outra propriedade na Austrália, com um plantel de 500 ovelhas, das quais 52 morreram, 20 com evolução aguda e 32 subaguda. Em ambos os casos, os animais apresentaram hemorragia e necrose hepática, além de ascite (MAIN et al., 1977).

A intoxicação de animais silvestres e domésticos por neurotoxinas produzidas por cianobactérias é relatada desde o século XX, em razão do rápido aparecimento de sinais neurológicos nos animais, resultando em carcaças encontradas próximas a lagos com florações ou represas usadas para irrigação (STEWART; SEAWRIGHT; SHAW, 2008; TESTAI et al., 2016).

Foram relatados casos de intoxicação em cães após beberem ou adentrarem em águas com florações de cianobactérias neurotóxicas em diversos países do mundo, associados a presença de anatoxina e homoanatoxina-a (TESTAI et al., 2016). Guanitoxinas têm sido frequentemente associadas à mortalidade em massa de aves (IBELINGS; HAVENS, 2008). Intoxicações associadas a algas inibidoras de acetilcolinesterase também foram relatadas nos EUA e na Europa em porcos, patos e bezerros, com mortes que ocorreram em no máximo 30 minutos após a exposição, devido à atividade hipercolinérgica e insuficiência respiratória (PATOCKA; GUPTA; KUCA, 2011).

Um caso de mortalidade em ovinos foi associado a saxitoxinas no sul do País de Gales (Austrália), onde 14 animais morreram após o consumo de águas de represas com florações da cianobactéria *Anabaena circinalis* (NEGRI; JONES; HINDMARSH, 1995). Assim como as microcistinas, as saxitoxinas possuem a capacidade de se acumular ao longo dos níveis trópicos, como observado no caso de filhotes de *Brachyramphus brevirostris*, uma pequena ave marinha rara do Pacífico Norte, que morreram logo após consumirem lança-areia (*Ammodytes hexapterus*), uma espécie de peixe bioacumuladora de STX (SHEARN-BOCHSLER et al., 2014).

Por sua vez, dados epidemiológicos sobre surtos associados à presença de cilindrospermopsina foram relatados na Austrália (HAYMAN, 1992) e o surto de

hepatoenterite em Palm Island (BYTH, 1980), associados à proliferação de *Cylindrospermopsis raciborskii*. No último caso, uma represa foi tratada com sulfato de cobre para controlar uma proliferação densa de algas da espécie *C. raciborskii* que causou lise celular e consequente liberação da citotoxina, 139 crianças e 10 adultos foram hospitalizados com danos hepáticos e renais reversíveis (BYTH, 1980; HAWKINS et al., 1985).

O primeiro relato de intoxicação de animais domésticos por cilindrospermopsina ocorreu em 1997 em Queensland, na Austrália, no qual três vacas e dez bezerros foram encontrados mortos próximo a uma represa como proliferação de cianobactérias da espécie *C. raciborskii*, com posterior isolamento da citotoxina (SAKER; THOMAS; NORTON, 1999).

## 6. CIANOBACTÉRIAS EM RESERVATÓRIOS NACIONAIS

Em levantamento bibliográfico realizado por Menezes et al. (2015), verificou-se que no Brasil foram relatados 32 gêneros de cianobactérias tóxicas, das quais 14 foram encontradas em reservatórios de água em regiões tropicais e 27 em partes subtropicais do país. Tal divergência na distribuição de espécies de cianobactérias entre regiões subtropicais e tropicais pode ser explicada, se acordo com os autores, devido a diferenças na intensidade luminosa, distribuição anual de chuvas, dinâmica das massas de ar, temperatura do ar e da água e relevo.

O primeiro relato de intoxicação de pessoas por cianotoxinas no país também ocorreu em 1988, na Bahia, onde foram relatados 2.000 casos de gastroenterite, em um período de 42 dias, com 88 óbitos, por provável intoxicação por microcistina (TEIXERA et al., 1993). Apesar disso, após o incidente em 1996 em Caruaru, Pernambuco, com a intoxicação de pacientes submetidos a hemodiálise intoxicados com microcistina (JOCHIMSEN et al. 1998), houve um aumento expressivo nas pesquisas e publicações acerca das florações de cianobactérias (MENEZES et al., 2015).

Um dos principais fatores determinantes para a ocorrência de florações tóxicas de cianobactérias é a distribuição anual de água. Tal relevância se torna mais expressiva em áreas semiáridas do Brasil, caracterizadas por períodos de seca com variação de duração. Em 1998, durante um intenso período de seca, consequente das alterações ocasionadas pelo fenômeno meteorológico El Niño, Bouvy et al. (2000) avaliaram o estado trófico de 39 reservatórios na região semiárida do estado de Pernambuco. De acordo com os resultados desse estudo, foi possível verificar que 90% dos corpos d'água eram eutrófico ou hipertrófico e que a cianobactéria *Cylindrospermopsis* spp. representou mais de 80% da densidade fitoplanctônica total em 10 reservatórios e mais de 50% em 17 reservatórios, ambos resultados consequentes, principalmente, da falta de renovação da água (BOUVY et al., 2000). De forma semelhante, Santos et al. (2020) assinalam que as florações de cianobactérias são mais abundantes no período seco, devido a uma maior concentração de clorofila-a e maiores valores de pH.

Em pesquisa mais recente que avaliou a presença de florações de cianobactérias tóxicas em dois reservatórios artificiais de água em Pernambuco, Lima (2017) relatou presença de cianobactérias potencialmente produtoras de cianotoxinas em amostras de água dos dois reservatórios estudados, apesar das concentrações de cianotoxinas estarem abaixo

dos valores máximos permitido em legislação nacional vigente, atribuindo tais resultados ao processo contínuo de eutrofização antropogênica nesses corpos d'água.

Ramos et al. (2014) ao realizarem estudo acerca da presença de cianotoxinas no rio Mundaú que abastece a cidade de Garanhuns, no agreste de Pernambuco, verificaram a presença de microcistinas em todas as amostras analisadas, coletadas antes do tratamento da água, superando, em algumas amostras, em até três vezes o limite máximo estabelecido em legislação brasileira, que demonstra a importância do monitoramento dessa e de outras cianotoxinas em águas de abastecimento público.

De acordo com Aragão (2011), o Nordeste brasileiro possui como características que facilitam as florações de cianobactérias o clima quente, baixo nível de água nos reservatórios e ausência de saneamento básico na maior parte do território predispondo o enriquecimento dos reservatórios com dejetos da atividade humana.

Apesar da região Nordeste do Brasil possuir maior número de fatores predisponentes para a ocorrência de florações de cianobactérias tóxicas, estudos realizados em todas as regiões do país demonstram a ocorrência dessas florações (SILVA; SOUZA; DUTRA, 2014; MENEZES et al., 2015; RIBEIRO et al., 2020. MELO-SANTOS et al., 2022), em especial devido ao processo de eutrofização antropogênica dos reservatórios, com o aumento acelerado do aporte de nitrogênio e fósforo, como demonstrado nos dados da Conjuntura dos Recursos Hídricos no Brasil (ANA, 2021).

## 7. LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Diante da relevância das florações de cianobactérias tóxicas para a saúde única, em especial no Brasil, em razão das características geográficas e climáticas propícias ao desenvolvimentos desses microrganismos e a baixa disponibilidade de saneamento básico para a população, favorecendo o despejo de resíduos domésticos, industriais e agropastoris em reservatórios de água utilizados para abastecimento, o governo brasileiro instituiu diversas resoluções e portarias a fim de estabelecer procedimentos sistemáticos de controle e monitoramento das florações de cianobactérias e das concentrações de cianotoxinas, com o intuito de serem mantidos à níveis considerados aceitáveis.

A legislação vigente no Brasil que regula e dá outras provisões acerca do controle desses microrganismos são: Resolução CONAMA (Conselho Nacional de Meio Ambiente) n° 357, de 17 de março de 2005 (BRASIL, 2005); Resolução CONAMA n° 467, de 16 de julho de 2015 (BRASIL, 2015); e Portaria GM/MS (Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde) n° 888, de 4 de maio de 2021 (BRASIL, 2021). No Quadro 01 é possível verificar uma síntese da legislação nacional vigente referente a esse assunto.

**Quadro 1.** Legislação brasileira vigente acerca do controle e monitoramento de cianobactérias e cianotoxinas em águas de abastecimento.

Legislação	Ementas	Principais ações preconizadas
Resolução CONAMA n° 357, de 17 de março de 2005.	Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências.	<p>Classifica os corpos de água doces do Território Nacional, segundo a qualidade requerida para os seus usos preponderantes, em quatro classes e determina os valores máximos de cianobactérias permitidos:</p> <p><b>Classe 1:</b> águas que podem ser destinadas ao abastecimento para consumo humano, após tratamento simplificado. Densidade de cianobactérias máxima permitida: 20.000 cel/mL ou 2 mm<sup>3</sup>/L;</p> <p><b>Classe 2:</b> águas que podem ser destinadas ao abastecimento para consumo humano, após tratamento convencional; densidade de cianobactérias máxima permitida: até 50.000 cel/mL ou 5 mm<sup>3</sup>/L;</p> <p><b>Classe 3:</b> águas que podem ser destinadas ao abastecimento para consumo humano, após tratamento convencional ou avançado; densidade de cianobactérias máxima</p>

		<p>permitida: 100.000 cel/mL ou 10 mm<sup>3</sup>/L;</p> <p><b>Classe 4:</b> águas que podem ser destinadas à navegação e à harmonia paisagística; não há limite superior para a densidade de cianobactérias.</p>
<p>Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021</p>	<p>Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.</p>	<p>Realizar análise de clorofila-a no manancial, com frequência mensal, como indicador de potencial aumento da contagem de cianobactérias.</p> <p>Concentração de clorofila-a é <math>\geq 10 \mu\text{g/L}</math>, deve-se proceder uma nova coleta de amostra para análise do fitoplâncton;</p> <p>Se a contagem de células de cianobactérias representar 10% ou mais do fitoplâncton, deve ser realizado monitoramento semanal de cianobactérias;</p> <p>Quando a contagem de células de cianobactérias exceder 20.000 células/mL, deve-se realizar análise das cianotoxinas: microcistinas, saxitoxinas e cilindrospermopsinas no ponto de captação com frequência no mínimo semanal;</p> <p>Vedado o uso de algicidas para o controle do crescimento de microalgas e cianobactérias no manancial de abastecimento ou qualquer intervenção que provoque a lise das células;</p> <p><b>Valores máximos permitidos:</b>  Cilindrospermopsinas: 1,0 <math>\mu\text{g/L}</math>;  Microcistina (MC-LR): 1,0 <math>\mu\text{g/L}</math>;  Saxitoxinas: 3,0 <math>\mu\text{g/L}</math>.</p>
<p>Resolução CONAMA nº 467, de 16 de julho de 2015</p>	<p>Dispõe sobre critérios para a autorização de uso de produtos ou de agentes de processos físicos, químicos ou biológicos para o controle de organismos ou contaminantes em corpos hídricos superficiais.</p>	<p>A autorização para uso de produtos e processos físicos, químicos ou biológicos, em mananciais de abastecimento público, deve ser informada às secretarias municipais de saúde pelo órgão ambiental competente, especialmente no controle da proliferação de cianobactérias;</p> <p>Comprovação da eficácia do método de controle da proliferação de cianobactérias.</p>

COMANA. Conselho Nacional de Meio Ambiente; GM. Gabinete do Ministro; MS. Ministério da Saúde.  
Fonte: Adaptado de Brasil, 2005, 2015, 2021.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível constatar que, apesar da expressiva reserva brasileira de água potável, a distribuição dos recursos hídricos ocorre de forma discrepante e o decréscimo da qualidade da água reduz ainda mais a sua oferta em determinadas regiões. Nesse sentido, o aumento acelerado do aporte nutricional e reservatórios, em consequência dos dejetos provenientes de atividades industriais, domésticas e agropastoris, desencadeia o processo de eutrofização que pode culminar com a florações de cianobactérias capazes de produzir metabólitos secundários, as cianotoxinas, implicadas em casos de intoxicação em humanos e animais domésticos e selvagens. As cianobactérias possuem ampla distribuição geográfica, porém apresentam condições ideais de desenvolvimento e manutenção em sistemas de águas doces estagnadas (reservatórios artificiais) os quais apresentam maior relevância em regiões de estresse hídrico sazonal, como a região Nordeste. Apesar de poucos relatos de intoxicações por cianotoxinas em humanos e animais no país, os níveis elevados de florações de cianobactérias tóxicas em reservatórios no Brasil demonstram o potencial risco à saúde única e seu impacto na distribuição e disponibilidade desse recurso. Em vista disso, deve-se levar em consideração a relevância das cianotoxinas como possíveis causas de morbidade e mortalidade em humanos e animais no Brasil e se faz necessário o monitoramento constante da sua presença em corpos d'água a fim de melhor estruturar as medidas de controle e prevenção.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, D. G. et al. Cyanobacterial-plant symbioses. **The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria**, v. 1, p. 331-363, 2006.
- ADAMS, D. G.; DUGGAN, P. S. Cyanobacteria–bryophyte symbioses. **Journal of experimental botany**, v. 59, n. 5, p. 1047-1058, 2008.
- ADAMS, D. G.; DUGGAN, P. S. Heterocyst and akinete differentiation in cyanobacteria. **The New Phytologist**, v. 144, n. 1, p. 3-33, 1999.
- ALGERMISSEN, D. et al. Lymphoid depletion in two dogs with nodularin intoxication. **Veterinary Record**, v. 169, n. 1, p. 15, 2011.
- ALONSO, E. et al. Evaluation of toxicity equivalent factors of paralytic shellfish poisoning toxins in seven human sodium channels types by an automated high throughput electrophysiology system. **Archives of toxicology**, v. 90, n. 2, p. 479-488, 2016.
- ALVES, M, S, A. **Cianobactérias e cianotoxinas em águas continentais**. 2005. 165 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Hidráulica e Saneamento). Universidade de São Paulo. São Paulo.
- ANA. Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico. **Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil 2020: Informe Anual**. Brasília-DF, p.118, 2020.
- ANA. Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico. **Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil 2021: Informe Anual**. Brasília-DF, 2021. Disponível em: <https://relatorio-conjuntura-ana-2021.webflow.io/>. Acesso em: 06 de mar. 2022.
- APELDOORN, M. E. et al. Toxins of cyanobacteria. **Molecular nutrition & food research**, v. 51, n. 1, p. 7-60, 2007.
- ARAGÃO, N.K.C.V. **Taxonomia, distribuição e quantificação de populações de cianobactérias em reservatórios do estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil)**. 2011. 157 f. Dissertação (Mestrado em Botânica). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.
- BANKER, R. et al. 7-Epicylindrospermopsin, a Toxic Minor Metabolite of the *Cyanobacterium Aphanizomenon* o valisporum from Lake Kinneret, Israel. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 3, p. 387-389, 2000.
- BOURKE, A. T. C. et al. An outbreak of hepato-enteritis (the Palm Island mystery disease) possibly caused by algal intoxication. **Toxicon**, v. 21, p. 45-48, 1983.
- BOUVY, M. et al. Occurrence of *Cylindrospermopsis* (Cyanobacteria) in 39 Brazilian tropical reservoirs during the 1998 drought. **Aquatic microbial ecology**, v. 23, n. 1, p. 13-27, 2000.



BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente - Resolução **CONAMA nº. 357/2005**, 16 de julho de 2015. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2005.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente - Resolução **CONAMA nº. 467/2015**, 17 de março de 2005. Dispõe sobre critérios para a autorização de uso de produtos ou de agentes de processos físicos, químicos ou biológicos para o controle de organismos ou contaminantes em corpos hídricos superficiais e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2015.

BRASIL. **Portaria GM/MS nº 888**, de 4 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Senador (1995-2003: Carlos Wilson Rocha de Queiroz Campos). **Discurso no Senado Federal**: Tragédia da hemodiálise em Caruaru - PE. p. 6548-6553, 1996. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/pronunciamentos/-p/pronunciamento/185214>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BULLERJAHN, G. S.; POST, A. F. Physiology and molecular biology of aquatic cyanobacteria. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 359, 2014.

BURATTI, F. M. et al. Cyanotoxins: Producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. **Archives of toxicology**, v. 91, n. 3, p. 1049-1130, 2017.

BURKE, W. A.; TESTER, P. A. Skin problems related to noninfectious coastal microorganisms. **Dermatologic Therapy**, v. 15, n. 1, p. 10-17, 2002.

BYTH, S. Palm Island mystery disease. **Medical Journal of Australia**, v. 2, n. 1, p. 40-42, 1980.

CAMACHO, F. P. et al. Remoção de *Microcystis aeruginosa* e microcistina em água eutrofizada através do processo combinado de coagulação/floculação seguido de nanofiltração. **e-xacta**, v. 6, n. 2, p. 45-53, 2013.

CAMPOS, A.; VASCONCELOS, V. Molecular mechanisms of microcystin toxicity in animal cells. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 1, p. 268-287, 2010.

CARMICHAEL, W. W. Cyanobacteria secondary metabolites - the cyanotoxins. **Journal of applied bacteriology**, v. 72, n. 6, p. 445-459, 1992.

CARMICHAEL, W. W. et al. Human fatalities from cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. 7, p. 663-668, 2001.

CARMICHAEL, W. W. et al. Toxicity and partial structure of a hepatotoxic peptide produced by the cyanobacterium *Nodularia spumigena* Mertens emend. L575 from New Zealand. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 54, n. 9, p. 2257-2263, 1988.

CARMICHAEL, W. W. The toxins of cyanobacteria. **Scientific American**, v. 270, n. 1, p. 78-86, 1994.

CARMICHAEL, W. W.; MAHMOOD, N. A., HYDE, E. G. Natural toxins from cyanobacteria (blue-green algae). *In.*: HALL, S.; STRICHARTZ, G. **Marine toxins: origins, structure and molecular pharmacology**. Washington: American Chemical Society, 1990. p 87-106.

CASTRO, G. B. et al. Is the development of *Daphnia magna* neonates affected by short-term exposure to polyethylene microplastics? **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v. 55, n. 8, p. 935-946, 2020.

CHALLOUF, R. et al. Evaluation of cytotoxicity and biological activities in extracellular polysaccharides released by cyanobacterium *Arthrospira platensis*. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 54, p. 831-838, 2011.

CHELLAPPA, N. T.; CHELLAPPA, S. L.; CHELLAPPA, S. Harmful phytoplankton blooms and fish mortality in a eutrophicated reservoir of Northeast Brazil. **Brazilian archives of Biology and technology**, v. 51, p. 633-641, 2008.

CHEN, Y.; SHEN, D.; FANG, D. Nodularins in poisoning. **Clinica chimica acta**, v. 425, p. 18-29, 2013.

CHEUNG, M. Y. et al. Toxin-producing cyanobacteria in freshwater: A review of the problems, impact on drinking water safety, and efforts for protecting public health. **Journal of Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 1-10, 2013.

CHISWELL, R. K. et al. Stability of cylindrospermopsin, the toxin from the cyanobacterium, *Cylindrospermopsis raciborskii*: Effect of pH, temperature, and sunlight on decomposition. **Environmental Toxicology: An International Journal**, v. 14, n. 1, p. 155-161, 1999.

CHORUS, I. et al. Health risks caused by freshwater cyanobacteria in recreational waters. **Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews**, v. 3, n. 4, p. 323-347, 2000.

DEVLIN, J. P. et al. Anatoxin-a, a toxic alkaloid from *Anabaena flos-aquae* NRC-44h. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 1367-1371, 1977.

DODDS, W. et al. Eutrophication of U.S. Freshwaters: Analysis of Potential Economic Damages. **Environmental Science & Technology**, v. 43, n. 1, p. 12-19, 2009.

DUY, T. N. et al. Toxicology and risk assessment of freshwater cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water. **Reviews of environmental contamination and toxicology**, p. 113-185, 2000.

FAO. Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura. El riego en América del Sur, Centroamérica y Caribe en cifras [Irrigation in South America, Central America and the Caribbean in numbers]. **Encuesta AQUASTAT**. Rome, 2016. Disponível em: <https://www.fao.org/3/CA3580ES/ca3580es.pdf>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2022.

FAO. Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura. **AQUASTAT database**. 2018. Disponível em: <https://www.fao.org/aquastat/en/>. Acesso em: 02 de março de 2022.

FERNANDES, M. Agonia Macabra. **Revista Veja**, São Paulo, 3 de abril de 1996, Caderno Saúde, p.36-40.

FIORE, M. F. et al. Guanitoxin, re-naming a cyanobacterial organophosphate toxin. **Harmful Algae**, v. 92, p. 101737, 2020.

FOSTER, R. A.; ZEHR, J. P. Diversity, genomics, and distribution of phytoplankton-cyanobacterium single-cell symbiotic associations. **Annual Review of Microbiology**, v. 73, p. 435-456, 2019.

FROSCIO, S. M. et al. Cyindrospermopsin-induced protein synthesis inhibition and its dissociation from acute toxicity in mouse hepatocytes. **Environmental Toxicology: An International Journal**, v. 18, n. 4, p. 243-251, 2003.

FUNARI, E.; TESTAI, E. Human health risk assessment related to cyanotoxins exposure. **Critical reviews in toxicology**, v. 38, n. 2, p. 97-125, 2008.

GHASEMI, Y. et al. Antifungal and antibacterial activity of paddy-fields cyanobacteria from the north of Iran. **Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran**, v. 14, n. 3, 2003.

GRADÍSSIMO, D. G.; MOURÃO, M. M.; SANTOS, A. V. Importância do Monitoramento de Cianobactérias e Suas Toxinas em Águas Para Consumo Humano. **Revista Brasileira de Criminalística**, v. 9, p. 15-21, 2020.

GURBUZ, F. et al. Occurrence of microcystins in water, bloom, sediment and fish from a public water supply. **Science of the Total Environment**, v. 562, p. 860-868, 2016.

HAMILTON, D. P. et al. Costs of harmful blooms of freshwater cyanobacteria. *In*: SHARMA, N. K.; RAI, A. K.; STAL, L.J. (Ed.) **Cyanobacteria: an economic perspective**. 1. ed. John Wiley & Sons, 2014, p. 247-256.

HAWKINS, P. R. et al. Severe hepatotoxicity caused by the tropical cyanobacterium (blue-green alga) *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska) Seenaya and Subba Raju isolated from a domestic water supply reservoir. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 50, n. 5, p. 1292-1295, 1985.

HAYMAN, J. Beyond the Barcoo - probable human tropical cyanobacterial poisoning in outback Australia. **Medical Journal of Australia**, v. 157, n. 11, p. 794-796, 1992.

HE, Y. et al. Bioassay-directed identification of toxicants in sediments of Liaohe River, northeast China. **Environmental Pollution**, v. 219, p. 663-671, 2016.

HÉBERT, M. P.; FUGÈRE, V.; GONZALEZ, A. The overlooked impact of rising glyphosate use on phosphorus loading in agricultural watersheds. **Frontiers in Ecology and the Environment**, v. 17, n. 1, p. 48-56, 2019.

HILBORN, E. D. et al. Sublethal microcystin exposure and biochemical outcomes among hemodialysis patients. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69518, 2013.

HUMPAGE, A. R. et al. Micronucleus induction and chromosome loss in transformed human white cells indicate clastogenic and aneugenic action of the cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 472, n. 1-2, p. 155-161, 2000.

IBELINGS, B. W.; HAVENS, K. E. Cyanobacterial toxins: a qualitative meta-analysis of concentrations, dosage and effects in freshwater, estuarine and marine biota. **Cyanobacterial harmful algal blooms: state of the science and research needs**, p. 675-732, 2008.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2019**. Brasília-DF, 2019. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>. Acesso em: 06 de março de 2022.

JACINAVICIUS, F. R. et al. Effect of ultraviolet radiation on the metabolomic profiles of potentially toxic cyanobacteria. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 97, n. 1, p. 243, 2021.

JAKI, B.; HEILMANN, J.; STICHER, O. New Antibacterial Metabolites from the *Cyanobacterium Nostoc commune* (EAWAG 122b). **Journal of natural products**, v. 63, n. 9, p. 1283-1285, 2000.

JOCHIMSEN, E. M. et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 873-878, 1998.

JONES, M. R. et al. CyanoMetDB, a comprehensive public database of secondary metabolites from cyanobacteria. **Water Research**, v. 196, p. 117017, 2021.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. Células procariontes. In.: \_\_\_\_\_. **Biologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012. p.293-306.

KARJALAINEN, M. et al. Ecosystem consequences of cyanobacteria in the northern Baltic Sea. **AMBIO: A Journal of the Human Environment**, v. 36, n. 2, p. 195-202, 2007.

KERR, L. A.; MCCOY, C. P.; EAVES, D. Blue-green algae toxicosis in five dairy cows. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 7, p. 829-830, 1987.

KITSIOU, D.; KARYDIS, M. Coastal marine eutrophication assessment: a review on data analysis. **Environment international**, v. 37, n. 4, p. 778-801, 2011.

LE MOAL, M. et al. Eutrophication: a new wine in an old bottle? **Science of the Total Environment**, v. 651, p. 1-11, 2019.

LESSER, M. P. et al. Discovery of symbiotic nitrogen-fixing cyanobacteria in corals. **Science**, v. 305, n. 5686, p. 997-1000, 2004.

LIMA, V. H. M. Cianobactérias em reservatórios do estado de Pernambuco: Ocorrência e toxicidade. **HOLOS**, v. 4, p. 111-124, 2017.

LIN, W. et al. The mechanism of different cyanobacterial responses to glyphosate. **Journal of Environmental Sciences**, v. 125, p. 258-265, 2023.

LIYANAGE, H. M. et al. Toxicology of freshwater cyanobacteria. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, v. 34, n. 3, p. 137-168, 2016.

LOPEZ-RODAS, V. et al. Mass wildlife mortality due to cyanobacteria in the Doñana National Park, Spain. **The Veterinary Record**, v. 162, n. 10, p. 317, 2008.

MAIN, D. C. et al. Sheep mortalities associated with the blue green alga: *Nodularia spumigena*. **Australian Veterinary Journal**, v. 53, n. 12, p. 578-581, 1977.

MARINELLI, F. From microbial products to novel drugs that target a multitude of disease indications. **Methods in enzymology**, v. 458, p. 29-58, 2009.

MASSEY, I. Y. et al. Exposure routes and health effects of microcystins on animals and humans: A mini review. **Toxicon**, v. 151, p. 156-162, 2018.

MAYER, A. M. et al. Marine pharmacology in 2005–6: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1790, n. 5, p. 283-308, 2009.

MEILI, N.; CHRISTEN, V.; FENT, K. Nodularin induces tumor necrosis factor-alpha and mitogen-activated protein kinases (MAPK) and leads to induction of endoplasmic reticulum stress. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 300, p. 25-33, 2016.

MEKONNEN, M. M.; HOEKSTRA, A. Y. Four billion people facing severe water scarcity. **Science advances**, v.2, n.e1500323, 2016.

MELO-FILHO, D. A. et al. O riso em tempos trágicos nas charges sobre a “epidemia de Caruaru”. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 6, p. 157-164, 1999.

MELO-SANTOS, G. L. et al. Aspectos da Ecotoxicologia de Cianobactérias. *In.*: POMPÊO, M.; CARLOS, V. M.; DORVA, J. C. L. **Aspectos da ecotoxicidade em ambientes aquáticos**. 1. ed. São Paulo: Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, 2022. Cap. 11. p. 164-189.

MENEZES, M. et al. Update of the Brazilian floristic list of Algae and Cyanobacteria. **Rodriguésia**, v. 66, p. 1047-1062, 2015.

MEZ, K. et al. Identification of a microcystin in benthic cyanobacteria linked to cattle deaths on alpine pastures in Switzerland. **European Journal of Phycology**, v. 32, n. 2, p. 111-117, 1997.

- MIRANDA, M. et al. The efficiency of combined coagulant and ballast to remove harmful cyanobacterial blooms in a tropical shallow system. **Harmful Algae**, v. 65, p. 27-39, 2017.
- MOLICA, R.; AZEVEDO, S. M. F. O. Ecofisiologia de cianobactérias produtoras de cianotoxinas. **Oecologia Brasiliensis**, v. 13, n. 2, p. 229-246, 2009.
- NABOUT, J. C. et al. How many species of Cyanobacteria are there? Using a discovery curve to predict the species number. **Biodiversity and conservation**, v. 22, n. 12, p. 2907-2918, 2013.
- NAMIKOSHI, M. et al. Simultaneous production of homoanatoxin-a, anatoxin-a, and a new non-toxic 4-hydroxyhomoanatoxin-a by the cyanobacterium *Raphidiopsis mediterranea* Skuja. **Toxicon**, v. 42, n. 5, p. 533-538, 2003.
- NEGRI, A. P.; JONES, G. J.; HINDMARSH, M. Sheep mortality associated with paralytic shellfish poisons from the cyanobacterium *Anabaena circinalis*. **Toxicon**, v. 33, n. 10, p. 1321-1329, 1995.
- NEILAN, B. A. et al. Phylogeography of the invasive cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*. **Molecular Ecology**, v. 12, n. 1, p. 133-140, 2003.
- NISHIWAKI-MATSUSHIMA, R. et al. Liver tumor promotion by the cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin-LR. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 118, n. 6, p. 420-424, 1992.
- NORRIS, R. L. G. et al. Deoxycylindropermopsin, an analog of cylindropermopsin from *Cylindrospermopsis raciborskii*. **Environmental Toxicology**, v. 14, p. 163-165, 1999.
- O'NEIL, J. M. et al. The rise of harmful cyanobacteria blooms: the potential roles of eutrophication and climate change. **Harmful algae**, v. 14, p. 313-334, 2012.
- OLIVEIRA, M. M. et al. Toxinas de cianobactérias e microalgas marinhas: um desafio para a ecotoxicologia aquática. **Boletim do Observatório Ambiental Alberto Ribeiro Lamego**, v. 4, n. 1, p. 57-80, 2011.
- PAERL, H. W.; PAUL, V. J. Climate change: links to global expansion of harmful cyanobacteria. **Water research**, v. 46, n. 5, p. 1349-1363, 2012.
- PAPENDORF, O.; KÖNIG, G. M.; WRIGHT, A. D. Hierridin B and 2, 4-dimethoxy-6-heptadecyl-phenol, secondary metabolites from the cyanobacterium *Phormidium ectocarpi* with antiplasmodial activity. **Phytochemistry**, v. 49, n. 8, p. 2383-2386, 1998.
- PAPKE, U.; GROSS, E. M.; FRANCKE, W. Isolation, identification and determination of the absolute configuration of Fischerellin B. A new algicide from the freshwater cyanobacterium *Fischerella muscicola* (Thuret). **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 3, p. 379-382, 1997.
- PATOCKA, J.; GUPTA, R. C.; KUČA, K. Anatoxin-a (s): natural organophosphorus anticholinesterase agent. **Military Medical Science Letters**, v. 80, p. 129-139, 2011.

- PEARSON, L. et al. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. **Marine drugs**, v. 8, n. 5, p. 1650-1680, 2010.
- PIMENTA, L. L. **Efeito da limitação de luz e nutrientes na alocação para estruturas adaptativas em cianobactérias associadas epifiticamente às raízes de *Salvinia auriculata***. 2020. 36 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia Aplicada). Universidade Federal de Lavras. Minas Gerais.
- PIMENTEL, J. S.; GIANI, A. Microcystin production and regulation under nutrient stress conditions in toxic microcystis strains. **Applied and Environmental Microbiology**. v. 80, n. 18, p. 5836- 5843, 2014.
- PINTO, E. et al. Density-dependent patterns of thiamine and pigment production in the diatom *Nitzschia microcephala*. **Phytochemistry**, v. 63, n. 2, p. 155-163, 2003.
- PLAAS, H. E.; PAERL, H. W. Toxic cyanobacteria: a growing threat to water and air quality. **Environmental science & technology**, v. 55, n. 1, p. 44-64, 2020.
- PORTMANN, C. et al. New antiplasmodial natural products from cyanobacteria: linking their ecological role to their therapeutic potential. **Planta Medica**, v. 75, p. SL10, 2009.
- POURIA, S. et al. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. **The Lancet**, v. 352, n. 9121, p. 21-26, 1998.
- PUDDICK, J. et al. Further characterization of glycine-containing microcystins from the McMurdo dry valleys of Antarctica. **Toxins**, v. 7, n. 2, p. 493-515, 2015.
- RAMOS, C. P. S. et al. Study on the occurrence of microcystin toxin in water reservoir of Mundaú (Garanhuns-PE) by ELISA and HPLC methodologies. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 73, n. 2, p. 169-177, 2014.
- REN, L. et al. Algal growth and utilization of phosphorus studied by combined mono-culture and co-culture experiments. **Environmental Pollution**, v. 220, p. 274-285, 2017.
- REN, Y. et al. Microcystin-LR promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells through PI3-K/AKT and SMAD2. **Toxicology Letters**, v. 265, p. 53-60, 2017.
- RIBEIRO, M. S. F. et al. Detection of cyanotoxin-producing genes in a eutrophic reservoir (Billings Reservoir, São Paulo, Brazil). **Water**, v. 12, n. 3, p. 903, 2020.
- RICHARDSON, J. et al. Effects of multiple stressors on cyanobacteria abundance vary with lake type. **Global change biology**, v. 24, n. 11, p. 5044-5055, 2018.
- RUNNEGAR, M. T. et al. Inhibition of reduced glutathione synthesis by cyanobacterial alkaloid cylindrospermopsin in cultured rat hepatocytes. **Biochemical pharmacology**, v. 49, n. 2, p. 219-225, 1995.
- RUSSO, P.; CESARIO, A. New anticancer drugs from marine cyanobacteria. **Current drug targets**, v. 13, n. 8, p. 1048-1053, 2012.

SÁ, L. L. C. et al. Occurrence of toxic cyanobacterial bloom in the left margin of the Tapajós river, in the Municipality of Santarém (Pará State, Brazil). **Revista Pan-Amazônica de Saude**, p. 159-166, 2010.

SAKER, M. L.; THOMAS, A. D.; NORTON, J. H. Cattle mortality attributed to the toxic cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* in an outback region of north Queensland. **Environmental Toxicology: An International Journal**, v. 14, n. 1, p. 179-182, 1999.

SANT'ANNA, C.L. et al. **Manual ilustrado para identificação e contagem de 40 cianobactérias planctônicas de águas continentais brasileiras**. Rio de Janeiro: Interciência; Sociedade Brasileira de Ficologia – SBFic, 2006.

SANTOS, P. R. B. et al. Variabilidade espacial-temporal da comunidade fitoplancônica no reservatório da usina hidrelétrica de Curuá-Uma, Curitiba. **Brazilian Journal of Development**. v. 6, n. 7, p. 42632-42649. 2020.

SCHOPF, J. W.; WALTER, M. R. Origin and evolution of cyanobacteria: The geological evidence. In.: CARR, N. G.; WHITTON, B. A. **The Biology of Cyanobacteria**. Blackwell, Oxford, and University of California Press, Berkeley, p. 543-564., 1982.

SHEARN-BOCHSLER, V. et al. Fatal paralytic shellfish poisoning in Kittlitz's Murrelet (*Brachyramphus brevirostris*) nestlings, Alaska, USA. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 50, n. 4, p. 933-937, 2014.

SILVA, A. C.; SOUZA, A. M.; DUTRA, I. S. Ocorrência de algas cianofíticas em água de dessedentação de bovinos criados extensivamente. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, p. 415-420, 2014.

SILVA, T. F. G. et al. Modelagem da Lagoa da Pampulha: uma ferramenta para avaliar o impacto da bacia hidrográfica na dinâmica do fitoplâncton. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 21, p. 95-108, 2016.

SIMOLA, O. et al. Pathologic findings and toxin identification in cyanobacterial (*Nodularia spumigena*) intoxication in a dog. **Veterinary pathology**, v. 49, n. 5, p. 755-759, 2012.

SIQUEIRA, D. B.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. Cianobactérias de água doce e saúde pública: uma revisão. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 109-127, 2005.

SIRIKUL, T.; KUN, S.; SIRIPORN, S. Antibacterial activity of crude extracts of cyanobacteria *Phormidium* and *Microcoleus* species. **African Journal of Microbiology Research**, v. 6, n. 10, p. 2574-2579, 2012.

SOARES, R. M. et al. Sublethal exposure from microcystins to renal insufficiency patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Toxicology: An International Journal**, v. 21, n. 2, p. 95-103, 2006.

STEFFEN, M. M. et al. Comparative metagenomics of toxic freshwater cyanobacteria bloom communities on two continents. **Plos One**, v.7, n. 8, p. e44002, 2012.



STEWART, I.; SEAWRIGHT, A. A.; SHAW, G. R. Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds—an overview. **Cyanobacterial harmful algal blooms: state of the science and research needs**, p. 613-637, 2008.

SU, Z. et al. Saxitoxin blocks L-type I Ca. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 308, n. 1, p. 324-329, 2004.

SVIRČEV, Z. et al. Toxicology of microcystins with reference to cases of human intoxications and epidemiological investigations of exposures to cyanobacteria and cyanotoxins. **Archives of toxicology**, v. 91, n. 2, p. 621-650, 2017.

TERAO, K. et al. Electron microscopic studies on experimental poisoning in mice induced by cylindrospermopsin isolated from blue-green alga *Umezakia natans*. **Toxicon**, v. 32, n. 7, p. 833-843, 1994.

TESTAI, E. et al. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. **Critical reviews in toxicology**, v. 46, n. 5, p. 385-419, 2016.

TEXEIRA, M. G. L. C. et al. Gastroenteritis epidemic in the area of the Itaparica Dam, Bahia, Brazil. **Bulletin of the Pan American Health Organization (PAHO)**, v. 27, n. 3, 1993.

TORRES, M. A. **Avaliação da inativação de *Microcystis aeruginosa* kützing e degradação de Microcistina-LR por processo foto-Fenton**. 2016. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental). Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba.

TREVINO-GARRISON, I. et al. Human illnesses and animal deaths associated with freshwater harmful algal blooms—Kansas. **Toxins**, v. 7, n. 2, p. 353-366, 2015.

TUCCI, A., et al. Atlas de cianobactérias e microalgas de águas continentais brasileiras. **Instituto de Botânica**. 2. ed. São Paulo. 2012. p. 233.

TURNER, A. D. et al. Analysis of microcystins in cyanobacterial blooms from freshwater bodies in England. **Toxins**, v. 10, n. 1, p. 39, 2018.

UNEP-WCMC. Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente - Centro de Monitoramento da Conservação Mundial. **The State of Biodiversity in Latin America and the Caribbean: A Mid-Term Review of Progress towards the Aichi Biodiversity Targets**. Paris, UNEP, 2016. Disponível em: <https://www.cbd.int/gbo/gbo4/outlook-grulac-en.pdf>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2022.

UNESCO. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. **The United Nations World Water Development Report 2021: Valuing Water**. UNESCO, Paris, 2021. Disponível em: <https://www.unwater.org/publications/un-world-water-development-report-2021/>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2022.

VASCONCELOS, V. M. Uptake and depuration of the heptapeptide toxin microcystin-LR in *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, v. 32, n. 2-3, p. 227-237, 1995.

WALKER, D. B., et al. Surface Water Pollution. In.: BRUSSEAU, M. L.; PEPPER, I. L.; GERBA, C. P. **Environmental and Pollution Science**. Elsevier, p.261–292, 2019.

WANG, H. et al. Spatial and temporal dynamics of microbial community composition and factors influencing the surface water and sediments of urban rivers. **Journal of Environmental Sciences**, v. 124, p. 187-197, 2023.

WANG, J.; SALATA, J. J.; BENNETT, P. B. Saxitoxin is a gating modifier of HERG K<sup>+</sup> channels. **The Journal of General Physiology**, v. 121, n. 6, p. 583-598, 2003.

WHITTON, B. A. Diversity, ecology, and taxonomy of the cyanobacteria. In.: MANN, N. H.; CARR, N. G. **Photosynthetic prokaryotes**. Springer, Boston, pp. 1-51, 1992.

WHITTON, B. A.; POTTS, M. The ecology of cyanobacteria: their diversity in time and space. 2.ed. **Springer Science & Business Media**, 2007. p. 687.

WIMMER, K. M.; STRANGMAN, W. K.; WRIGHT, L. C. 7-Deoxy-desulfo-cylindrospermopsin and 7-deoxy-desulfo-12-acetylcylindrospermopsin: Two new cylindrospermopsin analogs isolated from a Thai strain of *Cylindrospermopsis raciborskii*. **Harmful Algae**, v. 37, p. 203-206, 2014.

XIAO, L.; LIU, J.; GE, J. Dynamic game in agriculture and industry cross-sectoral water pollution governance in developing countries. **Agricultural Water Management**, p.243, v.106417, 2021.

ZAINUDDIN, E. et al. Cyanobacteria a potential source of antiviral substances against influenza virus. **Medical microbiology and immunology**, v. 191, n. 3, p. 181-182, 2002.

ZHANG, Z. et al. Widespread occurrence and unexpected diversity of red-shifted chlorophyll producing cyanobacteria in humid subtropical forest ecosystems. **Environmental Microbiology**, v. 21, n. 4, p. 1497-1510, 2019.

## ANEXOS

## ANEXO A - Capa de Matéria Publicada em revista de circulação nacional sobre os casos de intoxicação por cianobactérias em Caruaru-PE.



O comerciante Arnaldo Luiz Gomes, 39 anos, foi a primeira vítima. Morreu no dia 20 de fevereiro, após cinco horas de agonia

Como não podia trabalhar, Sofia da Silva, 37 anos, vendia cosméticos na própria clínica. Foi a terceira a morrer

Abílio Joaquim da Silva tinha 70 anos e era o mais velho dos pacientes da clínica. Morreu no dia 29 de fevereiro. Foi a quarta morte

## SAÚDE

# Agonia macabra

As mortes na máquina de hemodiálise de Caruaru marcam a maior calamidade na história recente da medicina brasileira

MANOEL FERNANDES, de Caruaru

**"T**em alguma coisa errada", disse o paciente Arnaldo Luiz Gomes, de 39 anos, para a sua mulher, na tarde do dia 20 de fevereiro, terça-feira de Carnaval. Pela manhã, Arnaldo sentiu um mal-estar e dirigiu-se ao Instituto de Doenças Renais, onde havia seis meses fazia hemodiálise. Sofrendo de insuficiência renal, doença incurável que impede os rins de funcionar normalmente, limpando as impurezas do sangue, Arnaldo Gomes ia três vezes por semana à clínica e ficava quatro horas ligado à máquina. "Tem algo errado", repete. Os médicos lhe deram uma injeção com um medicamento contra enjôo e o tiraram da máquina às 2h30 da tarde. Com calafrios e os olhos arregalados, foi levado para a enfermaria e, dali, para um hospital, onde foi direto para a UTI. Morreu às 4h30 da tarde. O morto, que em breve iria

ganhar um rim de sua irmã e livrar-se da hemodiálise para sempre, deixou viúva e cinco filhos pequenos.

Arnaldo Luiz Gomes foi a primeira vítima fatal da maior calamidade que a medicina brasileira já produziu. Até a madrugada de sábado, dos 126 pacientes renais da clínica de Caruaru três dezenas haviam morrido — dezenove homens e onze mulheres. Há, ainda, 51 internados em quatro hospitais, no Recife e em Caruaru, e dois deles estão na UTI em estado grave. A tragédia deixou 42 órfãos. "Eu nunca vi tanta gente morrendo de uma coisa só", diz José Belarmino dos Santos, coveiro há dezenove anos no cemitério Dom Bosco, o maior de Caruaru. A maioria dos mortos é formada por gente pobre. Há cinco empregadas domésticas, quatro agricultores, quatro pensionistas do INSS, três mecânicos. Há estudantes, faxi-

neiras, vigilantes, costureiros, vendedores, motoristas, comerciários.

"Não me lembro de nada que tenha atingido tantos doentes", afirma o ministro da Saúde, Adib Jatene. Mesmo assim, até a semana passada Jatene não tomara um avião para visitar os doentes e confortar as famílias enlutadas. "O que devia ser feito era antes e não depois", diz o ministro da Saúde, que também não se acha na obrigação de ter cuidado do problema antes, já que essa tarefa cabe à Secretaria Estadual de Saúde. Os parentes das vítimas também não tiveram direito a uma manifestação maior do governador de Pernambuco, Miguel Arraes. Na sexta-feira passada, o presidente Fernando Henrique esteve três horas na cidade de Serra Talhada, inaugurando um açude. A cidade fica a apenas 250 quilômetros de Caruaru. Como o pre-

ANEXO B - Discurso no Senado Federal sobre a tragédia da hemodiálise em Caruaru-PE em 18 de abril de 1996.

<p>06548 Sexta-feira 19</p> <p>DIÁRIO DO SENADO FEDERAL</p> <p>Abril de 1996</p> <p>... a situação de saúde pública em Caruaru, Pernambuco, é preocupante. A falta de saneamento básico, a ausência de tratamento adequado para os resíduos sólidos e líquidos, a falta de fiscalização adequada e a falta de conscientização da população são fatores que contribuem para a disseminação de doenças. A situação de saúde pública em Caruaru é preocupante e merece a atenção do Poder Executivo Federal. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru.</p>	<p>... a situação de saúde pública em Caruaru, Pernambuco, é preocupante. A falta de saneamento básico, a ausência de tratamento adequado para os resíduos sólidos e líquidos, a falta de fiscalização adequada e a falta de conscientização da população são fatores que contribuem para a disseminação de doenças. A situação de saúde pública em Caruaru é preocupante e merece a atenção do Poder Executivo Federal. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru.</p> <p style="text-align: center;">... a situação de saúde pública em Caruaru, Pernambuco, é preocupante. A falta de saneamento básico, a ausência de tratamento adequado para os resíduos sólidos e líquidos, a falta de fiscalização adequada e a falta de conscientização da população são fatores que contribuem para a disseminação de doenças. A situação de saúde pública em Caruaru é preocupante e merece a atenção do Poder Executivo Federal. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru. É necessário que o Poder Executivo Federal tome medidas urgentes para resolver a situação de saúde pública em Caruaru.</p> <p style="text-align: center;"><b>O SR. PRESIDENTE</b> (Luiz Carlos) - Concedo a palavra ao Sr. Carlos Wilson (PSDB-PE).</p> <p><b>O SR. CARLOS WILSON (PSDB-PE.</b> Pronuncia o seguinte discurso. Sem revisão do orador.) - Sr. Presidente, Sr<sup>s</sup> e Srs. Senadores, é impossível calar diante da catástrofe que está ocorrendo em Caruaru, simpática cidade situada no agreste pernambucano. Até ontem, 43 pacientes já haviam morrido vítimas de uma hepatite tóxica contraída nas sessões de hemodiálise aplicadas pelas duas clínicas existentes naquele município. No total, são 126 pessoas contaminadas.</p> <p>As tragédias crescem no dia-a-dia. São insinuantes, discretas, antes de ser desencadeada a sucessão de desgraças. No dia 20 de fevereiro, Arnaldo Luiz Gomes, 39 anos, disse para sua mulher que alguma coisa estava errada. Pela manhã ele se sentiu mal e um forte enjôo. Os médicos ministraram remédios e o levaram para a enfermaria e, depois, para a UTI. No meio da tarde ele veio a falecer. Foi a primeira vítima.</p> <p>"Eu nunca vi tanta gente morrendo de uma coisa só", quem diz isso, do alto da sua experiência, é o Sr. José Belarmino dos Santos, coveiro há 19 anos do Cemitério Dom Bosco, o maior de Caruaru. A maioria dos mortos é formada por gente humilde. Há empregadas domésticas, agricultores, pensionistas do INSS, mecânicos, estudantes, faxineiros, vigilantes, costureiros, vendedores, motoristas e comerciantes.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Talvez, se fosse alguém mais privilegiado, alguém mais poderoso, o desastre que acontece em Caruaru já tivesse chamado, de uma forma mais destacada, a atenção do nosso País e, conseqüentemente, das autoridades.

Existe também outra tragédia, além dessa que foi produzida pelo Instituto de Doenças Renais de Caruaru, que produziu 40 vítimas. Trata-se da tragédia do Instituto de Nefrologia e Urologia (IRUC), o outro instituto de hemodiálise, que já produziu a sua primeira vítima na última segunda-feira. Ninguém assume a responsabilidade, e todos tratam de jogar o ônus para o próximo.

Estive, Sr. Presidente, Sr<sup>as</sup> e Srs. Senadores, em Caruaru, acompanhando uma comissão que foi requerida na Câmara dos Deputados, por meio da iniciativa do Deputado Luiz Piauhylino e imediatamente acatada pelo Presidente Luís Eduardo Magalhães para acompanhar o caso. Tive a má sorte, a infelicidade de conversar com a D. Josefa Amara Ferreira, a vítima número 41, e pedimos ao Secretário de Saúde do Estado de Pernambuco que a transportasse de Caruaru para o Hospital Barão de Lucena, no Recife.

Fomos atendidos, porém o nosso esforço foi tardio, lamento reconhecer. Dona Josefa também faleceu. Ninguém se apiedou do seu sofrimento. Por quê? Porque era uma pobre coitada, uma pobre empregada doméstica.

Muitas autoridades da região desapareceram; não falam sobre a tragédia. Não opinam, não contribuem, não oferecem soluções. Enquanto isso, as mortes se sucedem. O Ministro Adib Jatene limitou-se a visitar alguns pacientes no Hospital Barão de Lucena, no Recife, e retornou rapidamente a Brasília, onde mergulhou num mutismo impressionante a respeito do assunto.

O Ministro Adib Jatene é um homem público curioso. É objetivo, claro e determinado na tentativa de aprovar a Contribuição Provisória sobre Movimentação Financeira, que deverá carrear ainda mais recursos para os hospitais privados. No entanto, não mostra nenhuma sensibilidade ou preocupação em determinar como esses recursos estão sendo aplicados e fiscalizados no Sistema Único de Saúde. O Ministro não demonstrou, como disse antes, a menor sensibilidade ao drama dos pernambucanos.

Sr. Presidente, Sr<sup>as</sup> e Srs. Senadores, no verão do ano retrasado, na cidade de Évora, sul de Portugal, ocorreu uma tragédia em menor proporção, mas semelhante à de Caruaru: 25 pacientes que faziam hemodiálise no Hospital Distrital morre-

ram de hepatite tóxica. O Governo português, pressionado pela opinião pública, devassou clínicas e hospitais oficiais. A constatação foi a de que não havia fiscalização e os pacientes estavam sendo tratados de forma negligente.

A investigação concluiu, em Portugal, que as vítimas morreram por intoxicação proveniente da água utilizada na diálise. O açude que abastece a cidade - era época de seca - recebeu alumínio para reter impurezas. Na clínica, a filtragem era descuidada e ineficiente. Além disso, os filtros eram mal lavados. Os responsáveis foram processados e condenados por negligência. O engenheiro responsável pela montagem dos filtros e um auxiliar de eletricitista estiveram presos por muito tempo. Quando algum criminoso desse vai ser preso no Brasil?

A tragédia de Caruaru ocorre todos os dias, desde 20 de fevereiro, nos jornais, no noticiário das televisões e, principalmente, no sofrimento daquela gente humilde do interior do meu Estado.

**O Sr. Romero Jucá** - Senador Carlos Wilson, V. Ex<sup>a</sup> me concede um aparte?

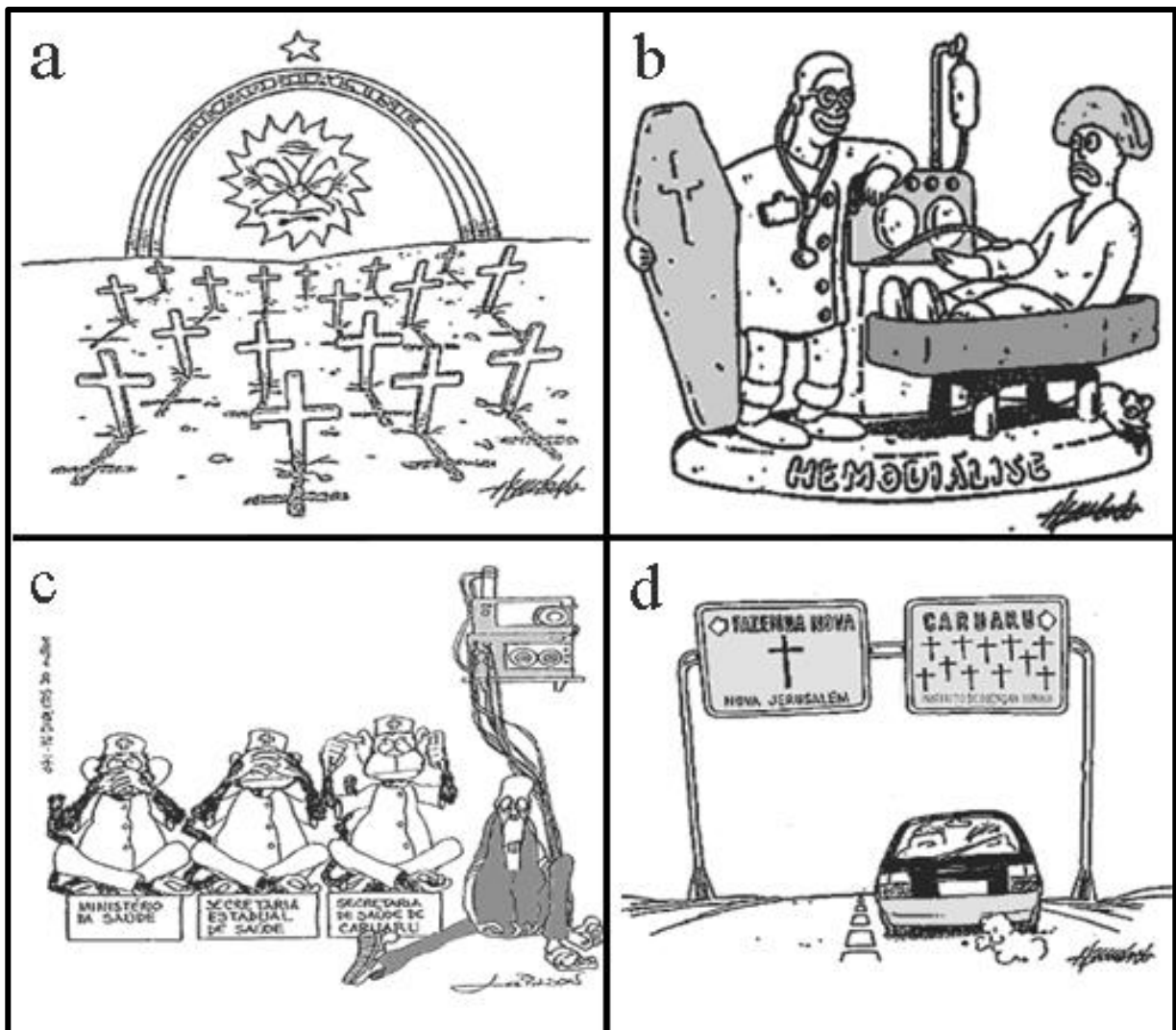
**O SR. CARLOS WILSON** - Com muito prazer, concedo o aparte ao Senador Romero Jucá.

**O Sr. Romero Jucá** - Senador Carlos Wilson, como Senador da República e também pernambucano, não poderia deixar de me associar a V. Ex<sup>a</sup> quando trata de uma questão tão grave, que tem comovido toda a opinião brasileira no tocante ao desastre ocorrido. É lamentável, inexplicável, que já se tenha chegado a 43 mortes em Caruaru. Isso demonstra que falta fiscalização e a que tipo de medicina está entregue a população mais pobre do nosso País. Sem dúvida nenhuma esse é um retrato triste e sofrido da medicina que tem acometido nossa população, principalmente a do interior, como o é a de Caruaru.

Em segundo lugar, ponto analisado também por V. Ex<sup>a</sup>, é quanto à legislação, quanto à fiscalização e punição daqueles que, diariamente, têm cometido crimes contra a saúde pública. Isso ocorre em todo o Brasil, não apenas em Pernambuco. Temos várias mortes, seguidas, em Roraima, por conta de erros médicos e maus tratos nos estabelecimentos de saúde. Infelizmente, talvez por ser no Norte do País, não aparece na mídia esse tipo de apelo que está havendo em Caruaru.

Espero, sinceramente, em nome da sociedade de Caruaru, do povo de Pernambuco e de todo o País, que acompanha esta questão, que os culpados sejam punidos; que, efetivamente, se defina quem são os responsáveis por esse crime absurdo.

ANEXO C - Charges com críticas acerca dos casos de intoxicações em pacientes de centros de hemodiálise em Caruaru - PE.



**a.** Representação da bandeira de Pernambuco com a palavra hemodiálise no centro do arco-íris, múltiplas cruzes representando as mortes ocorridas em Caruaru, e no sol, o rosto do então governador do estado, Miguel Arraes, autor: Humberto, *Jornal do Commercio*, 12 abr. 1996; **b.** o chargista utiliza os bonecos de barro, característicos do artesanato caruaruense, imortalizados pelo mestre Vitalino, para distanciar a imagem do médico como promotor da saúde e colocá-lo na figura de indutor da doença, autor: Humberto, *Jornal do Commercio*, 31 mar. 1996; **c.** a clássica figura dos três macacos bloqueando sentidos humanos é substituída pelos representantes do Ministério da Saúde, Secretaria de Saúde de Pernambuco e Secretaria de Saúde de Caruaru, como crítica a lentidão na determinação dos responsáveis pelos acontecimentos nos centros de hemodiálise, autor: Laílson, *Diário de Pernambuco*, 10 abr. 1996; **d.** comparação entre as placas rodoviárias que indicam, a esquerda, a cidade onde é interpretado o drama da Paixão de Cristo (Fazenda Nova, Nova Jerusalém) com apenas uma cruz, e a cidade de Caruaru, a direita, com diversas cruzes e os dizeres “Instituto de doenças renais”, autor: Humberto, *Jornal do Commercio*, 06 abr. 1996. Fonte: Adaptado de Melo-Filho et al., 1999.