

CIANOBACTÉRIAS E CIANOTOXINAS EM AMBIENTES AQUÁTICOS: UMA BREVE REVISÃO SOBRE OS PRINCIPAIS MÉTODOS DE DETECÇÃO, REMOÇÃO E SEUS IMPACTOS SOBRE A SAÚDE HUMANA

Eduardo Henrique Costa Rodrigues¹ , Bruno Paes De-Carli² , Aline Martins Vicentin¹ , Marcelo Luiz Martins Pompêo³ , Viviane Moschini Carlos¹ 

¹ Instituto de Ciência e Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Avenida Três de Março, nº 511, CEP 18087-180, Sorocaba, SP, Brasil.

² Universidade Paulista (Unip), Campus Rangel Santos/SP, Avenida Francisco Manoel, Jabaquara 11075110 - Santos, SP - Brasil.

³ Instituto de Biociências (IB), Programa de Pós-Graduação em Ecologia, Departamento de Ecologia, Universidade de São Paulo (USP), Rua do Matão, Travessa 14, nº 321, CEP 05508-000, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mpompeo@ib.usp.br

Autor Correspondente: ehc.1988@hotmail.com

RESUMO

As cianobactérias possuem um papel importante entre os produtores nos ecossistemas aquáticos, contudo quando associadas a eutrofização tornam-se um problema ecológico e de saúde pública. A problemática envolvendo as cianobactérias são as florações de cepas potencialmente tóxicas. O presente trabalho tem por objetivo apresentar e discutir os problemas relacionados a proliferação de cianobactérias em ambientes limnológicos, e suas consequências para dinâmica no meio e efeitos sobre a saúde ambiental. Nesse sentido, o conhecimento sobre esses organismos é de grande importância, principalmente em corpos hídricos com usos múltiplos. Esta pesquisa representa uma revisão de trabalhos publicados envolvendo qualidade ambiental e ecotoxicologia aquática, tendo como foco estudos relacionados às cianobactérias e cianotoxinas. Para o presente trabalho foram analisados livros textos e artigos publicados entre 2010 e 2020 em periódicos nacionais e internacionais. Na literatura publicada nos últimos anos são apresentadas as principais metodologias envolvidas na detecção e remoção de cianotoxinas, além de bioensaios ecotoxicológicos. O estudo das cianobactérias e seus metabolitos compreende uma área de interesse que alcança uma dimensão maior quando se evidenciam impactos sobre a qualidade da água para abastecimento. Assim, é evidente a importância do tratamento de efluentes e controle das fontes de poluição no ecossistema promovendo a melhoria e manutenção da qualidade da água dos mananciais.

Palavras-chave: Algas tóxicas; Eutrofização; Poluição; Microcistina;

CYANBACTERIA AND CYANOTOXINS IN AQUATIC ENVIRONMENTS: A SHORT REVIEW ON THE MAIN METHODS OF DETECTION, REMOVAL AND IMPACTS ON HUMAN HEALTH

ABSTRACT

Cyanobacteria play an important role among producers in aquatic ecosystems, however when associated with eutrophication they become an ecological and public health problem. The problem involving cyanobacteria is the blooming of potentially toxic strains. The present work aims to present and discuss the problems related to the proliferation of cyanobacteria in limnological environments, and its consequences for dynamics in the environment and effects on environmental health. In this sense, knowledge about these organisms is of great importance, especially in water bodies with multiple uses. This research represents a review of published works involving environmental quality and aquatic ecotoxicology, focusing on studies related to cyanobacteria and cyanotoxins. For the present work, textbooks and articles published between 2010 and 2020 in national and international journals were analyzed. In the literature published in recent years, the main methodologies involved in the detection and removal of cyanotoxins are presented, in addition to ecotoxicological bioassays. The study of cyanobacteria and their metabolites comprises an area of interest that reaches a greater dimension when impacts on the quality of water supply are evident, thus the importance of treating effluents and controlling pollution sources in the ecosystem is evident, promoting improvement and maintenance the quality of the water bodies.

Keywords: Toxic algae; Eutrophication; Pollution; Microcystin;

INTRODUÇÃO

Considerações gerais sobre qualidade ambiental e as cianobactérias

As cianobactérias são microrganismos aeróbicos fotoautotróficos, com uma organização bioquímica e celular bastante semelhante às bactérias, são procariotos do domínio Bactéria (LEAL & SOARES, 2004; SOARES, 2009;). São consideradas produtores primários e desempenham um importante papel nos ecossistemas aquáticos (BORTOLI & PINTO, 2015) e sob condições ambientais específicas (luz, temperatura, estabilidade física e abundância de nutrientes) podem crescer excessivamente, formando florações (SVIRCEV *et al.*, 2015) oferecendo riscos a biota aquática e à saúde do homem. Em razão de sua longa história evolutiva estes organismos foram capazes de colonizar praticamente todos os ecossistemas do planeta (MOLICA & AZEVEDO, 2009) sofrendo adaptações e apresentando mecanismos fisiológicos que lhes permitiram aproveitar as mudanças e condições ambientais extremas (PAERL *et al.*, 2011) para habitar e sobreviver em muitos ecossistemas aquáticos (SVIRCEV *et al.*, 2015). Além disso, as cianobactérias podem ser encontradas fazendo parte do plâncton, do perífiton e em ambientes terrestres úmidos e até em simbiose com plantas e animais (SOARES, 2009).

A eutrofização dos sistemas aquáticos favorece o florescimento do fitoplâncton, sendo este processo acelerado pela adição de nutrientes provenientes da lixiviação superficial de áreas de agricultura ou do lançamento de efluentes *in natura*, ocasionando o crescimento excessivo de espécies algais e de macrófitas. Um dos principais problemas relacionados à eutrofização é a proliferação de cianobactérias em detrimento de outras espécies aquáticas (VASCONCELOS, 2014; FIGUEIRÊDO *et al.*, 2007). As florações podem ter impactos negativos em nível ecossistêmico, acarretando por exemplo, a depleção de oxigênio, alteração do estado trófico do corpo d'água, refletindo assim na morte de organismos aquáticos e terrestres (VASCONCELOS, 2014; GIANNUZZI *et al.*, 2011, FUNARIA & TESTAIA, 2008; AZEVEDO *et al.*, 2002). Nestes eventos a maior preocupação são as cianobactérias potencialmente tóxicas (MÜLLER *et al.*, 2010), que em função da sua ocorrência oferecem riscos potenciais, provocando uma limitação no uso destas áreas, impedindo atividades de recreação e comprometendo o abastecimento

público em razão do odor e gosto desagradáveis com possíveis consequências danosas para a saúde pública (BORTOLI & PINTO, 2015; MOLICA & AZEVEDO, 2009; BRANDÃO & DOMINGOS, 2006).

Toxinas de cianobactérias

Embora os primeiros registros de produção de cianotoxinas por cianobactérias datem do século XIX, só no século seguinte se começou a elucidar a estrutura destas toxinas e avaliar a sua diversidade (VASCONCELO, 2014), isto motivado, em grande parte, pelas frequentes florações e pelo processo acelerado de eutrofização que reservatórios passaram após a urbanização de grandes cidades. Segundo Vasconcelos (2014), hoje são conhecidas mais de 150 variantes de cianotoxinas, divididas em grupos quanto às suas características químicas e quanto a sua ação sobre mamíferos.

As cianotoxinas (Figura 1) são consideradas os compostos mais tóxicos e preocupantes nas massas d'água, tanto pela sua elevada distribuição, quanto pela sua toxicidade (PEREZ *et al.*, 2008). Segundo Molica & Azevedo (2009), esses compostos podem ser incluídos em três grandes grupos de acordo com sua classe química: os peptídeos cíclicos, os alcalóides e os lipopolissacarídeos (MÜLLER *et al.*, 2010). Como resultado do processo de intoxicação, as cianotoxinas as quais podem ter efeitos neurotóxicos, hepatotóxicos ou dermatotóxicos (BRANDÃO & DOMINGOS, 2006), essas toxinas são metabólitos secundários produzidos por cerca de 40 espécies de cianobactérias (WESTRICK *et al.*, 2010) como demonstrado no Quadro 1.

As hepatotoxinas incluem: (1) microcistina, (2) nodularina, e (3) cilindrospermopina (Figura 01). Os três tipos mais comumente produzidos de neurotoxinas são anatoxina-a, anatoxin-a(S), e a (3) saxitoxina (O'NEIL *et al.*, 2012). As endotoxinas lipopolissacarídeos são constituintes da parede celular de bactérias gram-negativas, e são, portanto, comuns a todas as cianobactérias. As neurotoxinas e hepatotoxinas são metabólitos secundários intracelulares e são produzidos apenas por certas cepas de cianobactérias (MCELHINEY & LAWTON, 2004). Por suas ações farmacológicas, as duas principais classes de cianotoxinas até agora caracterizadas são: neurotoxinas e hepatotoxinas (MOLICA & AZEVEDO, 2009).

As microcistinas (Figura 1) são a classe mais prevalente de cianotoxinas e o grupo mais frequentemente estudado (SVIRCEV *et al.*, 2015). A microcistina é uma hepatotoxina produzida

por vários gêneros de cianobactérias: *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Microcystis*, *Nostoc Planktothrix*, e *Westelliopsis*. Anatoxina-a é uma neurotoxina muito potente que ocorre frequentemente em lagos e reservatórios (RAMOS et al., 2016; PANOSSO et al., 2007), caracterizada como uma amina secundária cíclica e a menor das cianotoxinas, com uma massa molecular de 165 g/mol. A cilindrospermopsina (Figura 1) é um alcalóide tricíclico comum que consiste em uma porção de guanidina tricíclico, possui massa molecular de 415 (BLÁHA et al., 2009; WESTRICK et al., 2010). As saxitoxinas

(Figura 1) são neurotoxinas comumente associados às “marés vermelhas” causadas por florações de dinoflagelados marinhos, além disso acumulam-se nos tecidos dos mariscos, gerando riscos de intoxicação para consumidores. Estas toxinas foram encontradas em vários gêneros de cianobactérias de água doce: *Aphanizomenon*, *Anabaena*, *Lyngbya* e *Cylindrospermopsis* (RAMOS et al., 2016; PANOSSO et al., 2007; WESTRICK et al., 2010; MCELHINEY & LAWTON, 2005).

O presente trabalho consiste em uma análise da literatura sobre as cianobactérias e ecotoxicologia de

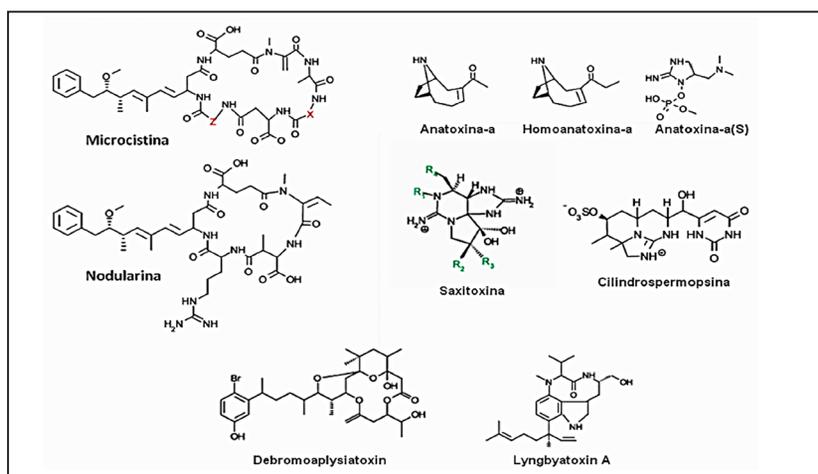


Figura 1. Estruturas químicas das principais cianotoxinas (desenhado com auxílio do software BKchem® 0.13.0). Fonte: Bortoli & Pinto (2015).

Quadro 1. Quimiodiversidade de cianotoxinas, modo de ação em mamíferos e principais gêneros de cianobactérias produtoras. (* estão descritos análogos; N – Neurotoxina, H, Hepatotoxina, C- Citotoxina, D- Dermatotoxina). Fonte: Adaptado de VASCONCELOS (2014).

Cianotoxina	Entidade química	Modo de ação	Cianobactéria
Anatoxina-a*	Alcalóide	N	Gêneros de <i>Anabaena</i> , <i>Aphanizomenon</i> , <i>Cylindrospermum</i> , <i>Microcystis</i> , <i>Planktothrix</i> , <i>Oscillatoria</i>
Anatoxina-a(s)	Organofosforado	N	<i>Anabaena flos-aquae</i> , <i>A. lemmermani</i>
BMAA	Aminoácido	N	A maioria das espécies
Cilindrospermopsina*	Alcalóide	C	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i> , <i>Aphanizomenon ovalisporum</i> , <i>Anabaena spp.</i> , <i>Raphidiopsis curvata</i> , <i>Umezakia natans</i>
LPS	Lipopolissacarídeo	D	A maioria das espécies
Lyngbyatoxina*	Alcalóide	N	<i>Moorea producens</i> (Antes <i>Lyngbya majuscula</i>)
Microcistina*	Péptido cíclico	H	<i>Microcystis spp.</i>
Nodularina*	Péptido cíclico	H	<i>Nodularia spumigena</i>
Palitoxina*	-----	N	<i>Trichodesmium spp.</i>
Saxitoxina*	Alcalóide	N	Muitas espécies de <i>Anabaena</i> , <i>Aphanizomenon</i> , <i>Cylindrospermopsis</i> , <i>Lyngbya</i> , <i>Planktothrix</i>

cianotoxinas e sua implicação sobre a saúde humana e ambiental. Além disso, a pesquisa constitui um estudo qualitativo sobre os métodos de determinação (análise), ensaios ecotoxicológicos e remoção de cianotoxinas em água destinada ao abastecimento público. Diante deste cenário, este trabalho tem como objetivo principal apresentar e discutir os principais problemas causados pela eutrofização e pela proliferação de cianobactérias em ambientes limnológicos, e suas consequências para dinâmica no meio e efeitos sobre a saúde ambiental.

METODOLOGIA

O desenvolvimento desta pesquisa se deu pelo estudo documental, buscando identificar informações a partir do estudo sistemático e descritivo de material disponibilizado em sites oficiais¹, artigos e livros (impressos e e-books). O presente estudo possui uma abordagem qualitativa de caráter exploratório e consiste em uma pesquisa bibliográfica, organizada na forma de revisão de trabalhos seguindo a temática da qualidade ambiental e ecotoxicologia aquática, tendo como foco principal publicações relacionadas às cianobactérias e cianotoxinas além de métodos de determinação, análise e remoção destas substâncias da água.

Neste trabalho, foram analisados artigos publicados entre 2010 e 2020 em periódicos nacionais e internacionais. Os trabalhos pioneiros e que fomentaram a discussão dos temas aqui abordados foram incluídos na análise independente do período de publicação, já que foram considerados relevantes, a exemplo temos os trabalhos de Azevedo *et al.* (2002) e Carmichael, *et al.* (2001). Foram excluídos os trabalhos publicados fora deste intervalo de tempo, bem como trabalhos publicados em anais de congressos e trabalhos acadêmicos tais como monografias, dissertações e teses. Os trabalhos que foram publicados em revistas sem *Qualis* (método de classificação da qualidade de produção científica da Capes) também foram desconsiderados.

Foram consultados livros textos, além de informações coletadas de buscas direcionadas realizadas a partir da consulta eletrônica nas bases de dados online do Springer, Science Direct Scielo, EBSCOhost, Google acadêmico, Minha biblioteca Virtual², Biblioteca Virtual Person³,

¹ Agência Nacional e Águas e Saneamento Básico – ANA <https://www.gov.br/ana/pt-br>

Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo - SABESP - <http://site.sabesp.com.br/site/interna/subHome.aspx?secaoId=30>

² <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/>

³ Biblioteca Virtual Person <https://br.pearson.com/ensino-superior/livros-universitarios.html>

Portal de periódicos CAPES/MEC, utilizando-se os descritores: Poluição Hídrica, Eutrofização, Florações, Cianobactérias, Cyanobacteria, Cianotoxina, Cyanotoxins Bloom, Waterbloom, Bluealgae, Cianobacterias-Cianotoxinas, Hepatotoxins Microcystins, Cytotoxicity Evaluation, Saxitoxins, Anatoxin-a, Teratogenicity; Embryolarval development.

POLUIÇÃO E QUALIDADE DOS RECURSOS HÍDRICOS

Os impactos resultantes das atividades antrópicas têm trazido cada vez mais preocupações aos pesquisadores e gestores públicos. Os sistemas hidrológicos têm sido alvo de problemáticas tanto quantitativas, quanto qualitativas, trazendo consigo, além da destruição dos habitats e da biodiversidade, o comprometimento da saúde humana (PIRES & SANTOS, 1995).

Em corpos hídricos, as principais fontes de poluição são os rejeitos domésticos e os resíduos químicos das atividades industriais e agrícolas (Figura 2). A contaminação por esgotos domésticos é mais comum nos países em desenvolvimento, onde a infraestrutura de saneamento e tratamento de água ainda é deficitária, acarretando muitas vezes em eutrofização e florações (TUNDISI, 1994; EGLER, 2002).

A eutrofização ocorre por meio do enriquecimento artificial com dois tipos principais de nutrientes, o fósforo e o nitrogênio. É considerado um dos problemas ambientais de águas continentais mais abordados no meio científico, nos últimos 20 anos, este fenômeno tem se acelerado devido a muitos fatores, tais como: aumento do uso de fertilizantes nas bacias hidrográficas, aumento da população, elevado grau de urbanização sem tratamento de esgotos domésticos e intensificação de atividades industriais que levam excessiva carga de nitrogênio e fósforo nos despejos (TUNDISI & MATSUMURA-TUNDISI, 2002; POMPÊO *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2012). Dentre as formas de nitrogênio, verifica-se a presença de nitrito (NO₂⁻) em zona de recuperação e nitrato (NO₃⁻) na zona de águas limpas. Caso ambos os nutrientes prevalecerem, isso significa que as descargas de esgotos se encontram distantes (CETESB, 2009). Segundo Henderson-Sellers e Markland (1987), elevadas concentrações de nitrato podem levar a formação de compostos carcinogênicos. Assim como o nitrogênio, o fósforo constitui-se em um dos principais nutrientes para os processos biológicos. O fósforo aparece em águas devido, principalmente, às descargas de esgotos sanitários. A matéria orgânica

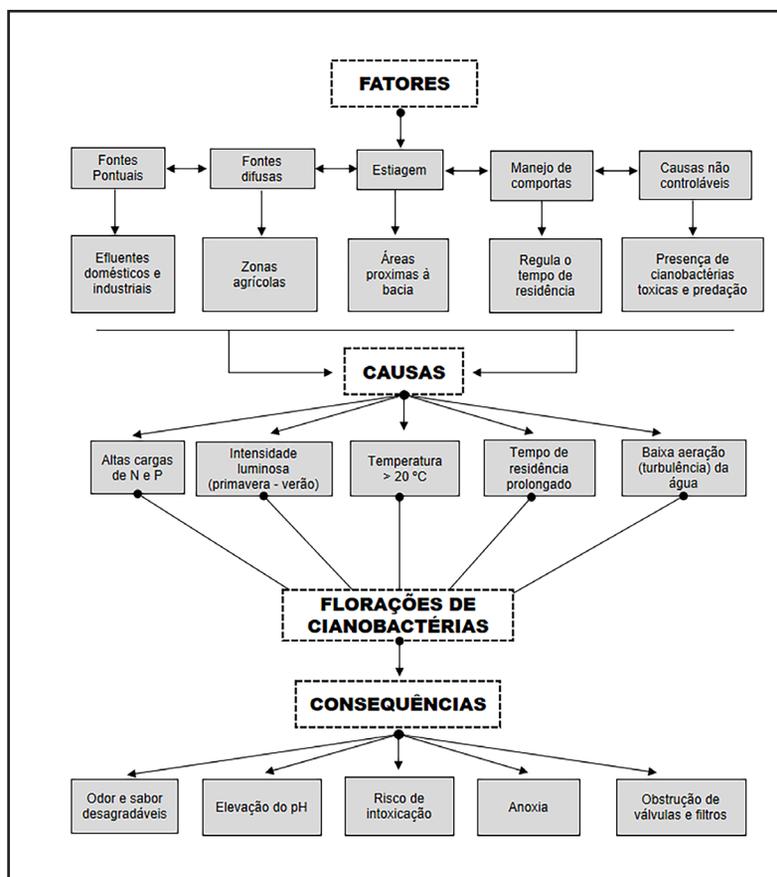


Figura 2. Esquema dos fatores ambientais contribuintes para a floração de cianobactérias Fonte: Adaptado de Perez et al. (2008).

fecal e os detergentes em pó empregados em larga escala constituem a principal fonte de fósforo (CETESB, 2009).

Em função da eutrofização, muitos reservatórios e lagos no mundo já perderam sua capacidade de abastecimento de populações, de manutenção da vida aquática e de recreação (FIGUÊREDO et al., 2007). Em particular no estado de São Paulo, o resultado desse impacto pode se tornar um quadro já conhecido nas bacias das represas Billings e Guarapiranga, onde há uma grande perda da qualidade da água ao longo dos anos, contaminação de sedimentos e uso intenso de algicidas (SONOBE et al., 2019; CARDOSO-SILVA, 2008; PADIAL, 2008; MEIRINHO, 2009).

IMPACTOS DAS CIANOTOXINAS À SAÚDE HUMANA E AMBIENTAL

Comumente a avaliação dos impactos ambientais em ecossistemas aquáticos ocorre através de análises físico-químicas da coluna d'água, contudo, tais análises podem apenas detectar e quantificar os poluentes na água sem, no entanto, avaliar os seus efeitos sobre a biota (FRACÁCIO et al., 2009), os resultados destas

análises por si só não retratam os impactos causados pelos poluentes, tendo assim alcance limitado. Em casos de poluentes tóxicos, por exemplo, somente os sistemas biológicos (organismos ou partes deles) poderiam ser utilizados para detectar e quantificar a toxicidade promovida por determinados tipos de substâncias (PAIVA-MAGUALHÃES & FILHO-FERRÃO, 2008).

A problemática com as florações algais está relacionada à presença de cianobactérias potencialmente tóxicas, com efeitos negativos diretos à qualidade da água e à gestão hídrica (DROBAC et al., 2016; HROUZEK et al., 2016). As cianotoxinas apresentam grande quimiodiversidade (Quadro 1) e a sua toxicidade pode ser facilmente identificada e quantificada, medindo as respostas biológicas adequadas em organismos no ambiente ou expondo organismos em laboratório (ensaios ecotoxicológicos) (MARTINEZ-HAROA et al., 2015). No Brasil, os gêneros prevalentes de cianobactérias potencialmente tóxicas são *Cylindrospermopsis*, *Microcystis*, *Planktothrix*, *Aphanizomenon*, *Oscillatoria*, *Anabaena*, *Dolichospermum* e *Raphidiopsis* (BURATI et al., 2017) (Figura 3).

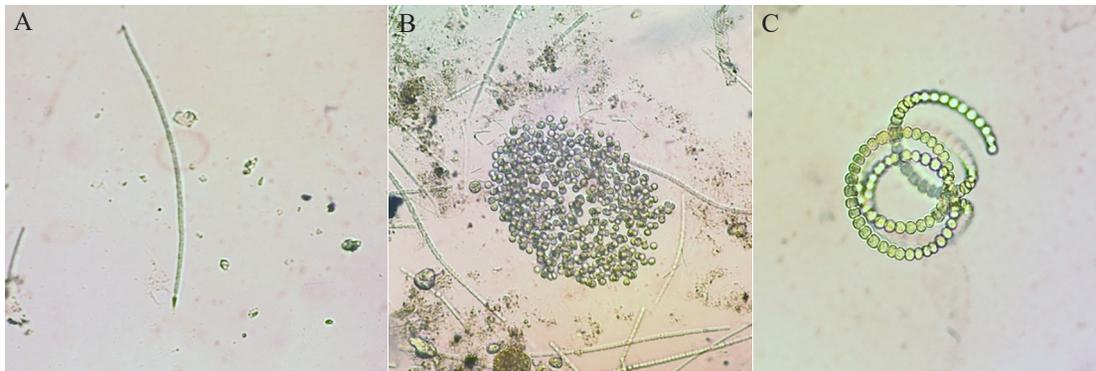


Figura 3. Gêneros de cianobactérias comumente encontrados em reservatórios do estado de São Paulo. (A) *Cylindrospermopsis* sp., (B) *Microcystis* sp., (C) *Dolichospermum* sp. Sem escala, aumento de 400x. Fonte: Arquivo dos autores.

Os testes ecotoxicológicos são ferramentas que medem os efeitos de diferentes concentrações de substâncias e seus possíveis efeitos sobre os organismos humanos. É uma metodologia amplamente aplicada em estudos de monitoramento ambiental, e muito utilizada na avaliação de impactos em ecossistemas aquáticos (CESAR *et al.*, 2010). Os testes são capazes de responder preditivamente à toxicidade de compostos químicos, sinalizando os potenciais ecotoxicológicos e seus mecanismos de ação em organismos vivos (PAIVA-MAGUALHÃES & FILHO-FERRÃO, 2008). Os ensaios podem ser classificados em agudos e crônicos. Nos testes agudos geralmente o efeito observado é a letalidade ou algum outro tipo de comportamento que a anteceda (por exemplo, perda da capacidade natatória e alimentar), objetivando determinar a Concentração Letal Média (CL50) ou a Concentração Efetiva Média (CE50), isto é, a concentração que causa a morte ou outro tipo de comportamento em 50% dos organismos em uma determinada faixa de tempo (0-96 horas) (PAIVA-MAGUALHÃES & FILHO-FERRÃO, 2008). Os testes crônicos têm efeitos subletais, sendo que nestes experimentos os organismos são expostos às concentrações do agente tóxico que permita sua sobrevivência mas afetam uma ou várias funções biológicas interferindo, por exemplo, na reprodução, desenvolvimento de ovos, no crescimento, etc. (PAIVA-MAGUALHÃES & FILHO-FERRÃO, 2008).

Florações de cianobactéria potencialmente tóxicas podem ser encontradas em muitos lagos e rios eutróficos em todo o mundo, sendo responsáveis por episódios esporádicos, mas recorrentes de intoxicações em animais selvagens e domésticos (gado e ovelhas) (FOSS *et al.*, 2019; CARMICHAEL, 2001). A intoxicação por vertebrados terrestres

geralmente ocorre como resultado do consumo de água contaminada, ou pela ingestão acidental de água durante a natação. Um recente evento de mortalidade de animais ocorreu em Botswana, onde mais de 330 elefantes africanos foram encontrados mortos, a causa foi atribuída a toxinas produzidas por cianobactérias (WANG *et al.*, 2021). Casos assim de intoxicação são raros, contudo nos últimos anos, uma série de estudos foram publicados sobre a ocorrência de cianotoxinas em águas superficiais, principalmente reservatórios e lagos de recreação e pesca (WANG *et al.*, 2021; WALTER *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2017; DROBAC *et al.*, 2016; MOSCHINI-CARLOS *et al.*, 2009; BLÁHA *et al.*, 2009; DOMINGOS *et al.*, 2012; SÁ *et al.*, 2010; PANOSSO *et al.*, 2007), particularmente MCs (microcistina) (FUNARI & TESTAI, 2008) e seus efeitos sobre a saúde humana.

A exposição humana às cianobactérias ou aos seus metabólitos prejudiciais (cianotoxinas) pode ocorrer de várias maneiras sendo o modo mais comum à exposição através do uso recreativo de lagos e rios (OTTEN & PAERL, 2015; LEAL & SOARES, 2004) e consumo de água e alimentos contaminados (via oral) (LEAL & SOARES, 2004). Isso pode provocar casos de intoxicação (GIANNUZZI *et al.*, 2011), no entanto evidências ligando intoxicações humanas às cianobactérias são criticáveis devido às deficiências no detalhamento dos casos registrados (CODD *et al.*, 2000). Tais registros são escassos e a literatura científica registra poucos casos epidemiológicos relacionando as cianobactérias/cianotoxinas às causas etiológicas de reações adversas na saúde humana (SVIRCEV *et al.*, 2017) (Figura 4). Segundo Ruibal-Conti *et al.* (2019) essa dificuldade relacionada à pesquisa epidemiológica se dá devido a não ocorrência de sintomas específicos ou biomarcadores de rotina

para diagnosticar intoxicação por cianotoxinas, em particular aos casos associados à exposição crônica, contudo, há na literatura registros com referências às mortes de humanos. Um caso bastante conhecido, foi descrito para um grupo de pacientes em tratamento em uma clínica de hemodiálise em Caruaru, Pernambuco (AZEVEDO et al., 2002; CARMICHAEL et al., 2001), onde 116 pacientes, de um total de 131, sofreram intoxicações e posteriormente, 100 destes desenvolveram insuficiência hepática aguda e 52 vieram a óbito. O episódio de intoxicação e posteriormente morte dos pacientes ficou conhecido como de “síndrome de Caruaru” (AZEVEDO et al., 2002).

Do ponto de vista fisiológico, as cianotoxinas podem afetar órgãos específicos como o fígado (microcistinas e nodularinas), a transmissão de impulsos nervosos e a estabilidade dos neurônios (anatoxina-a, anatoxina-a(s), saxitoxina, palitoxina, BMAA), citotóxicas afetando vários órgãos como os rins (cilindropermopsina), dermatotóxicas (LPS e lyngbyatoxina) e cancerígenas (lyngbyatoxina) (VASCONCELOS, 2014). Apesar da existência de uma grande variedade, as microcistinas são as mais frequentemente encontradas em florações na água (RAMOS et al., 2016) sendo sua toxicidade classificada em três grupos, dependendo da substituição de dois L-aminoácidos variáveis: forte: -LR, -LA, e -YR; média: -WR; ou fraca: -RR e -M(O)R (LEAL; SOARES, 2004).

A presença dessas toxinas em águas para consumo humano implica em sérios riscos à saúde

pública, uma vez que as mesmas são solúveis em água e passam pelo sistema de tratamento convencional (BRANDÃO & DOMINGOS, 2006). A necessidade de entendimento e levantamento de informações relevantes sobre as cianobactérias e as cianotoxinas parece ser, até o presente momento, uma proposta relevante de pesquisas envolvendo ecologia, toxicologia e ecotoxicologia aquática, bem como saúde pública e saneamento ambiental de massas de água para fins múltiplos. Essa problemática que atinge um maior significado em algumas regiões do Brasil, que além da água contaminada com cianotoxinas, enfrentam o desafio para o abastecimento seguro devido à escassez deste recurso (WALTER, et al. 2018).

MÉTODOS DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE TOXINAS EM AMOSTRAS AMBIENTAIS

Para garantir a segurança do abastecimento de água potável, organismos prejudiciais como as cianobactérias e suas toxinas devem ser reduzidos a níveis permitidos em legislação. Muitos gêneros de cianobactérias quando submetidas a determinadas condições ambientais podem produzir toxinas que chegam a ser fatais aos animais e aos seres humanos (FIGUEREDO et al., 2007). Nas últimas décadas, uma série de metodologias alternativas têm sido desenvolvidas para detecção e quantificação, incluindo testes com invertebrados e vertebrados, microscopia, avaliação de inibição de enzimas, Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain*



Figura 4. Investigações sobre intoxicações por cianobactérias e as conclusões da correlação entre cianobactérias / cianotoxinas e resultados de saúde observados. Adaptado de SVIRCEV et al. (2017).

reaction - PCR), imuno-ensaios (*Enzyme Linked Immunosorbent Assays* - ELISA) e uma variedade de métodos químicos analíticos (FALCONER, 2005; SIDELEV, 2020), além disso, a detecção de florações pode ser realizada através de análise de imagens de satélite (GONS et al., 2005).

A quantificação de células de cianobactérias em amostras de água é necessária para a obtenção de dados sobre o aumento e diminuição dos organismos ao longo do tempo, de modo a avaliar o risco potencial para os consumidores, planejar a recuperação e o tratamento de água. Três métodos básicos podem ser usados para quantificação em amostras de água: contagem de células e colônias para demonstrar o número de células por unidade de volume; mensurar a biomassa ou biovolume dos organismos e determinar a concentração de clorofila-a. Atualmente também têm-se usado câmeras subaquáticas de alta definição para a estimativa do número de células (FALCONER, 2005; CASAS-MONROY, 2020).

Ensaio para detecção utilizando animais

Os ensaios biológicos ou bioensaios, são amplamente utilizados para triagem e avaliação de toxicidade em muitos laboratórios, apesar de apresentar pouca sensibilidade e precisão, pode fornecer informações sobre a toxicidade geral em mamíferos e é útil para a avaliação da toxicidade de amostras com composição de toxina desconhecida (DÖRR, et al. 2010). Tem sido realizado ensaios em suínos utilizando-se microcistinas, a fim de explorar a toxicinética além de demonstrar a toxicidade em modelo animal próximo ao ser humano (FALCONER, 2005; DíEZ-QUIJADA et al., 2020). No entanto, o uso de vertebrados necessita ser aprovado em comitês de bioética e demanda gasto de tempo, dinheiro e recursos humanos para criação de animais em laboratórios, o que em muitos casos atua como impeditivo na realização desses testes.

Enzima Imuno Ensaio (ELISA)

O método ELISA consiste em um ensaio imunológico baseado na reação antígeno-anticorpo. O método consiste na adição de anticorpos monoclonais e/ou policlonais específicos, incubação e leitura em espectrofotômetro (MSAGATI et al., 2006). A aplicação de tais métodos para quantificar toxinas de colônias e de filamentos pode também ser usada na formulação e validação de limiares de controle e valores-guia (CODD et al., 2005).

O desafio para a determinação de valores de referência está associado à escolha de um método único de medição precisa e confiável das

concentrações de cianotoxinas visto que apoiaria decisões diretamente associadas à saúde pública (GUO et al., 2017). O método ELISA se configura como um procedimento de triagem eficiente, sendo sensível, específico e rápido (FALCONER, 2005; OLIVEIRA et al., 2019; OUDRA et al., 2002). O método reforça sua possível aplicação para amostras ambientais, já que identifica concentrações traço de microcistina com faixa quantitativa dentro das concentrações em águas naturais (PYO et al., 2005). A vantagem está associada à capacidade de detecção da maioria das variantes de microcistina a partir de um aminoácido presente na toxina, o aminoácido ADDA (*3-amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-phenyl-4,6-decadienoic acid*) ou forma similar (PYO et al., 2005; MSAGATI et al., 2006; GUO et al., 2017).

De maneira a reforçar a aplicabilidade do método, Pyo et al. (2005) conduziram estudo para análise da sensibilidade e das respostas lineares de anticorpos monoclonais com diferentes concentrações da variante microcistina leucina-arginina (*microcystin leucine-arginine variant* (MCLR) na identificação em águas naturais e obtiveram resultados satisfatórios na aplicação do ELISA. Msagati et al. (2006) em comparação de métodos de análise apontaram que as reatividades cruzadas variáveis pelo método ELISA podem resultar em concentrações subestimadas. Em contrapartida, Guo et al. (2017) analisaram as concentrações de microcistina leucina-alanina (*microcystin leucine alanine variant* - MCLA) a partir de kit ADDA-ELISA utilizando padrões de MCLR e identificaram concentrações superestimadas, identificando problemática associada à curva de calibração ser de MCLR e não MCLA, questionando se o padrão do método não deveria ser específico para cada variante de MC.

Tal questionamento foi embasado na possibilidade de interferências na ligação do anticorpo ao ADDA, visto que as variantes de MC apresentam tamanho, estrutura e complexidade singulares nas suas respectivas variantes, contribuindo para resultados imprecisos a partir de um método padrão (GUO et al., 2017). Concluindo, o método ELISA deve continuar sendo aplicado e aperfeiçoado, a fim de sanar falsos positivos, ampliar faixa de quantificação, variabilidade relativamente alta e detecção diferencial de algumas variantes (MSAGATI et al., 2006; GUO et al., 2017). Inicialmente, a aplicação do ELISA deve ser feito em associação à outro método já consolidado, a fim de ser aperfeiçoado e se tornar um método independente para a medição de microcistinas em amostras ambientais.

Inibição de proteína fosfatase

O teste de inibição de proteína fosfatase tipo 1 (PP1) para microcistina é um método colorimétrico simples, rápido e de boa reprodutibilidade, essa metodologia baseia-se na remoção de grupos fosfato causando a desfosforilação de fosfoproteínas intracelulares (ALMEIDA et al., 2006; MSAGATI et al., 2006). A reação de inibição das MC sobre as enzimas serina e treonina podem ser usadas como uma medida das concentrações de toxinas (MSAGATI et al., 2006). Este método utiliza processos bioquímicos, que consistem na reação das toxinas a nível celular e molecular para desenvolver ensaios in vitro com alta sensibilidade (CODD et al., 2005). Fornece resposta funcional, indicando a potência inibitória de uma toxina ou mistura de toxinas, sendo úteis como ferramenta de triagem para monitorar ambientes aquáticos (GARIBO et al., 2014).

Como contrapontos, tem-se que o método é ineficaz para identificar quais congêneres estão presentes em uma mistura de toxinas de MC (ALMEIDA et al., 2006), já que não fornece informações estruturais, ou seja, não atua como técnica de identificação (GARIBO et al., 2014) e podendo apresentar diferentes sensibilidades de acordo com a MC estudada (MOUNTFORT et al., 2005).

Cromatografia a líquido de alta eficiência

A cromatografia é um método físico-químico de separação. Tal método está fundamentado na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária (DEGANI et al., 1998). A Cromatografia líquida de alta eficiência (*High performance liquid chromatography* - HPLC) um método amplamente reportado e utilizado na atualidade para a separação, identificação e quantificação das cianotoxinas (BORTOLI; PINTO, 2015) e um dos mais confiáveis para a determinação de hepatotoxinas quando amparado por padrões das toxinas presentes (MSAGATI et al., 2006), este método, adicionalmente a uma fonte de ionização por eletrospray serviu para confirmar pela primeira vez a produção de anatoxina por cepas de *Anabaena oumiana* ITEP-025 e ITEP-026 (DÖRR, et al., 2010).

É um método que requer equipamentos caros, equipe qualificada e tempo extenso de análise, além de métodos para concentrar ou limpar as amostras pela sensibilidade de detecção (PYO et al., 2005), não sendo o método mais indicado para procedimentos

de triagem e/ou que exijam rápido processamento de amostras. O método não permite diferenciar variantes estruturais de MC; estão sujeitos à ruído na leitura de absorbância caso haja outros componentes presentes na amostra com leitura de absorbância no mesmo comprimento de onda da toxina; assim como, é dependente de padrões disponíveis para a ampla gama de variantes de MC (MSAGATI et al., 2006).

Biossensores

Os biossensores são dispositivos analíticos que tem seu uso direcionado para a detecção de substâncias-alvo (analito), combinando um detector físico-químico e um componente biológico, estes métodos são enquadrados como tecnologia biofísica. Os biossensores funcionam através da interação do analito com o elemento sensor isto, gera um sinal que é transformado e processado até que se torne passível de interpretação (AGUIAR, et al. 2015). Essa metodologia vem sendo muito difundida na ciência, pois possui entre outras características, a facilidade de uso (reduzindo os requisitos para pessoal treinado), custos mais baixos, alta sensibilidade, plataformas robustas e boa reprodutibilidade (BERTANI & LU, 2021).

Entre vários formatos de biossensores, os sensores ópticos e os eletroquímicos são desenvolvidos principalmente para análise de água (SU, et al. 2020). Os biossensores eletroquímicos operam com transferência bioquímica de informações por meio de sinais elétricos em tempo real e com alta seletividade. Eles têm sido usados para a determinação de vários analitos. As reações redox causaram alteração na tensão, potencial e corrente no sistema transdutor (KORDASHT, et al. 2020). A maioria das aplicações desses biossensores diz respeito à saúde e ao controle ambiental. Diferentes variedades de biossensores ópticos, incluindo fluorescência, absorção, refração, ressonância plasmônica de superfície (SPR), fibra óptica e luminescência (KORDASHT, et al. 2020).

CIANOTOXINAS: ENSAIOS ECOTOXICOLÓGICOS E MÉTODOS PARA A REMOÇÃO

Ensaio ecotoxicológico com cianotoxinas

No que diz respeito aos ecossistemas aquáticos, microcrustáceos do gênero *Daphnia* e algas clorofíceas são comumente empregados na avaliação da qualidade de águas fluviais (CESAR et al., 2010). Contudo outros organismos podem e devem ser utilizados em testes ecotoxicológicos envolvendo

cianotoxinas. Há na literatura a aplicação de ensaios crônicos em análise histopatológica de peixes cultivados em viveiros (DROBRAC *et al.*, 2016) e tilápias (HAUSER-DAVIS *et al.*, 2015), trabalhos utilizando algas verdes e outras cianobactérias (ação antibiose) (BITTENCOURT-OLIVEIRA *et al.*, 2016). Comumente são aplicados, ainda, ensaios ecotoxicológicos com o peixe *zebrafish* (*Danio rerio*), ou paulistinha, em estudos sobre mecanismos de intoxicação hepática, teratogênese, reprodução, embriogênese e ciclo de vida (QI *et al.*, 2016; HOU *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2015; QIAO *et al.*, 2013; PAVAGADHI *et al.*, 2012). Além disso, trabalhos envolvendo gastrópodes e moluscos (mexilhões comestíveis) em ensaios ecotoxicológicos também podem ser encontrados na literatura (LANCE *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2016).

Buscando entender o comportamento (dinâmico e sinérgico) de poluentes no meio aquático e como a presença de cianotoxinas na água afeta a biota, uma série de trabalhos têm sido gerados (GAVRILOVIĆ *et al.*, 2016; KOPP *et al.*, 2013; FRACÁCIO *et al.*, 2009; LILI *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2006; 2007) com o objetivo de avaliar a toxicidade dessas substâncias através de uma abordagem simultânea entre ensaios laboratoriais e análises em campo (*in situ*). Estas pesquisas têm se tornado bastante comuns no meio acadêmico promovendo um entendimento com maior verossimilhança sobre os efeitos dos poluentes na biota aquática. Por exemplo, Galati, Amé e Wunderlin (2013) estudaram a absorção e acumulação de microcistina-LR (MC-LR) no camarão *Palaemonetes argentinus* através de ensaios laboratoriais e estudos em campo. As exposições no campo foram realizadas em um reservatório na Argentina após uma floração de *Nodularina*. Romero-Oliva *et al.* (2014) pesquisaram o processo de acumulação de Microcistinas (MCs) em quatro macrófitas (*Polygonum portoricensis*, *Eichhornia crassipes*, *Typha sp.* e *Hydrilla verticillata*) coexistindo com florações de *Microcystis aeruginosa* no Lago Amatitlán, na Guatemala. As quatro plantas aquáticas apresentaram uma alta capacidade de absorção, além disso, foi constatado que todas as plantas acumularam mais MC-LR que outros congêneres. Este trabalho traz um dado preocupante, pois chama atenção para o monitoramento de produtos vegetais irrigados diretamente com água de reservatórios, ressaltando deste modo a necessidade de estudos mais específicos sobre efeitos de cianotoxinas sobre os vegetais para consumo direto por humanos.

Apesar dos grandes avanços conseguidos por meio dos trabalhos envolvendo ecotoxicologia,

nos últimos anos pesquisas com animais em experimentos científicos sofreram com a pressão de grupos da sociedade preocupados com o bem-estar animal e condições de sobrevivência dos organismos após os testes. Essa pressão fez com que muitos experimentos sofressem alterações e adotassem novas metodologias de análise, envolvendo até a substituição de animais nos ensaios. Recentemente técnicas utilizando células *in vitro* têm se mostrado uma alternativa às restrições ao uso de animais, além disso, simulações de interações moleculares em computador minimizam o uso de cobaias e apontam para um futuro livre de testes *in vivo* (AGENCIA FAPESP, 2015). Exemplos destas pesquisas são bem recentes e geram certas controvérsias entre pesquisadores. Trabalho conduzido por Hrouzek *et al.* (2016) utilizou células humanas em estudo sobre toxicidade de cianotoxinas de diferentes cianobactérias (*Nostoc*, *Desmonostoc*, *Leptolyngbya*, *Phormidium*, *Cylindrospermum*, *Anabaena*, *Tolypothrix*, *Wollea*, *Synechocystis*, *Oscillatoria*, *Calothrix*, *Fisherella*). A pesquisa mostrou um bom desempenho para testes utilizando modelos celulares *in vitro*, podendo estes serem utilizados como base para o acompanhamento da ação toxicológica de amostras de cianotoxinas em células do fígado e neoplásicas (cancerígenas). Jonas *et al.* (2015) avaliaram os efeitos endócrinos, teratogênicos e neurotóxicos de extratos de cianobactérias em células *in vitro* e em embriões de *Danio rerio*. A pesquisa mostrou certa diferença entre os testes, onde pode ocorrer uma maximização e potencialização dos efeitos em testes *in vitro* quando comparado ao teste *in vivo*. Trabalho de Melagari *et al.* (2015) abordou os efeitos da saxitoxina (STX) sobre as células de mamíferos. A pesquisa apontou para alterações significativas na frequência de células binucleadas e micronucleadas. Além disso, houve um aumento de 50% na fragmentação de DNA em relação ao controle, indicando a indução de apoptose nas células. Em resumo, a pesquisa mostrou uma forte indução a morte celular por meio de um processo apoptótico, fato que pode estar relacionado à potencialização dos efeitos da cianotoxina.

Novas metodologias têm surgido e, atualmente, muitas pesquisas têm adotado modelos matemáticos e modelagem numérica para avaliar vulnerabilidade ambiental em termos de toxicologia (AGÊNCIA FAPESP, 2015). Tudo isso na tentativa de reduzir o uso de organismos em ensaios ecotoxicológicos adequando as pesquisas aos termos de conduta estabelecidos pelos comitês de bioética para a ciência e pela sociedade em geral.

Principais técnicas de remoção e inativação de cianotoxinas em água de abastecimento público

A crescente degradação da qualidade de corpos hídricos, que servem aos sistemas de abastecimento público, faz com que novas técnicas de tratamento sejam empregadas com o objetivo de remover compostos indesejáveis presentes na água (SANCHES, et al. 2012). Tais compostos variam de substâncias simples e de fácil remoção até compostos de alta complexidade produzido por organismos presentes na água.

Se o crescimento de cianobactérias e a produção de cianotoxinas não pode ser evitada, as células e toxinas precisam ser removidas durante o tratamento da água (GIJSBERTSEN-ABRAHAMSE, et al. 2006). Existe na literatura científica uma grande diversidade de trabalhos (COUTO, et al. 2015; BADAR, et al. 2015; FAN, et al. 2014; ROMERO, et al. 2014; ZHAO, et al. 2014; CAMACHO et al. 2012; SILVA, et al. 2012; GIJSBERTSEN-ABRAHAMSE, et al. 2006) envolvendo novas propostas de remoção de cianobactérias e cianotoxinas da água. Muitos destes estudos abordam a remoção mecânica das células de cianobactérias da água, mas a grande maioria abrange a inativação ou a remoção (química e mecânica) através da oxidação e adsorção por meio de substratos ativados (MÜLLER et al. 2009), ou a filtração em membranas ultrafiltrantes (MIERZWA, et al. 2008). Recentemente técnicas envolvendo análises sinérgicas de compostos químicos e nanofiltração tem se tornado “frequentes” em pesquisas no mundo (FOTIOU, et al. 2016; HE, et al. 2015)

Há uma série de técnicas comumente utilizadas com o propósito de eliminar o máximo de organismos possíveis ou reduzir as concentrações de cianotoxinas presentes na água. Nem todas as técnicas apresentam alta eficiência durante o tratamento, por exemplo, a ultrafiltração é capaz de remover os microrganismos da água (> 99,99%), mas um ponto preocupante é a possível

liberação de cianotoxinas durante esse processo (GIJSBERTSEN-ABRAHAMSE, et al. 2006). Nesse sentido a remoção de células de cianobactérias e seus metabólitos representa um grande desafio durante o processo de tratamento da água destinada ao abastecimento público exigindo deste modo medidas com tecnologia apropriada ao tratamento da água. Dentre as técnicas mais comuns empregadas no processo de remoção de poluentes do meio aquoso destaca-se o carvão ativado, que apresenta excelentes características adsorventes (CASTRO, et al. 2009). A filtração direta pode ser considerada como uma das principais tecnologias de tratamento de água para abastecimento público, sendo utilizada com sucesso em diversos países, inclusive no Brasil (SILVA, et al. 2012). Outra alternativa complementar à remoção de cianotoxinas é o uso de microrganismos presentes em filtros de carvão com atividade biológica (CAB) durante o processo de tratamento de água contendo microcistina (MC) (MINILLO, et al. 2013).

A aplicação de oxidantes (Quadro 2) é considerada uma boa alternativa na remoção ou inativação de cianotoxinas, mas sua atuação depende do tipo de toxina, podendo ser mais ou menos eficiente em função disto. O uso de ozônio (O₃) se mostrou uma boa alternativa para a remoção de saxitoxina produzida por *Cylindrospermopsis raciborskii*. Segundo a pesquisa de Sens et al. (2005), a ozonização como pré ou pós-tratamento removeu 100% de saxitoxina na água de um manancial em Florianópolis-SC destinado ao abastecimento público, contudo este mesmo processo não mostrou eficiência contra a neosaxitoxina, que apresentou maior resistência à oxidação por ozônio, atingindo nível de concentração na água tratada superior a 10 µg/L. Além disso, os resultados da pesquisa desenvolvida por Yan et al. (2016) indicam que a ozonização é um método eficaz e prático aplicado à atenuação de Cilindrospermopsina (CYN) no tratamento de água, sem a formação de produtos de transformação abertamente tóxicos.

Quadro 2. Relação de cianotoxinas e de agentes potencialmente oxidantes. Fonte: Adaptado de Westrick et al. (2010). Ainda não foi investigado*.

Oxidante	Microcistina	Anatoxina-a	Cilindrospermopsina”	Saxitoxina
Cloro	Sim	Não	Sim	Sim
Ozônio	Sim	Sim	Sim	Não
Cloramina	Não	Não	Não	*
Dióxido de cloro	Não	Não	Não	*
Hidroxila	Sim	Sim	Sim	*
Permanganato de potássio	Sim	Sim	Não	Não

Pesquisa de Fan *et al.* (2014) avaliou o uso de vários oxidantes sobre *Microcystis aeruginosa*, sendo analisados os efeitos do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), cloro (Cl^-), permanganato de potássio ($KMnO_4$), e do ozônio (O_3) (Quadro 2). A pesquisa mostrou que o cloro, $KMnO_4$ e o ozônio poderiam inativar células de *M. aeruginosa* em graus variados em águas residuais. Já o cloro ($3-5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) mostrou-se ser mais rápido com completa ruptura celular em cerca de 30 minutos, em função disto, dependendo da cepa, pode haver liberação de metabólitos para o meio após a lise celular.

Outras técnicas têm se mostrado eficientes na remoção de cianobactérias e cianotoxinas. A água contaminada com microcistina pode ser tratada de forma eficaz usando sulfato de alumínio (BADAR, *et al.* 2015) como agente coagulador/floculador. A eficácia de remoção deste composto durante o processo de coagulação/floculação em diferentes tipos de fontes de água foi em média de $1-0,1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

A pesquisa conduzida por Gijbsbertsen-Abrahamse *et al.* (2006) envolvendo ultra e nano filtrações de água não tratada, resultou numa remoção de 98% de microcistina ligada às cianobactérias, evidenciando assim que a filtração por membrana pode ser um tratamento útil.

O uso associado da flotação por ar dissolvido (FAD) e da nanofiltração (CAMACHO *et al.* 2012) mostrou-se também uma alternativa viável ao tratamento contendo cianobactérias e cianotoxinas. Ainda, segundo o estudo de Camacho *et al.* (2012), a aplicação da FAD com emprego, em condições ótimas, de moringa (transformada em carvão ativado) com extração salina $NaCl$ (1M) atingiu eficiência de remoção de células do gênero *Microcystis* acima de 80%.

A desinfecção por UV é uma técnica comumente utilizada para desinfecção de muitos agentes patogênicos presentes na água. A absorção da energia pode quebrar as ligações moleculares sem adição de produtos químicos (WESTRICK, *et al.* 2010), eliminando os organismos. O uso de compostos químicos associados ao uso de UV tem se tornado muito comum entre pesquisadores. O uso de metodologias abordando o efeito sinérgico por meio de fotodegradação também pode ser uma boa alternativa a remoção de cianotoxinas presentes em água. Uma pesquisa envolvendo o uso de radiação UV visível e fotocatalise de TiO_2 ativado (ZHAO, *et al.* 2014) se mostrou eficaz no tratamento de uma grande variedade de tipos de água contaminadas com cilindropermopsina (CYN). Essa metodologia de fotocatalise é uma tecnologia alternativa com

potencial para tratamento de água para cianotoxinas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As várias atividades humanas e o uso irracional dos recursos hídricos, ao longo do tempo, vêm gerando problemas envolvendo o desequilíbrio ecológico do ecossistema e a introdução de substâncias poluentes em ambientes aquáticos. Com a entrada massiva de nutrientes através de efluentes, ricos em compostos a base de fósforo e nitrogênio, impactos relacionados à eutrofização são mais frequentes, e com isso, eventos de florações mais recorrentes;

Há necessidade para controlar o crescimento de cianobactérias, o que permitiria também controlar os efeitos tóxicos potenciais da presença de cianotoxinas, que podem comprometer a saúde pública; além disso, a presença de cianotoxinas na água bruta torna o tratamento de água potável mais complexo e caro financeiramente;

Percebe-se que ao longo das últimas décadas que a qualidade dos recursos hídricos foi negligenciada (em detrimento da quantidade) tanto quanto a sua importância ambiental, ecológica e como recurso estratégico;

Pesquisas envolvendo ensaios ecotoxicológicos apresentam grande relevância, já que apresentam dados sobre possíveis impactos sobre a biota aquática e não apenas dados abióticos (físicos e químicos da água). É interessante notar que em muitos trabalhos esta etapa é negligenciada, tendo como motivos a dificuldade no estabelecimento de culturas estáveis, presença de comitês de ética ativos e o uso de animais em experimentos;

Novas metodologias têm surgido com o objetivo de adequar os experimentos que utilizam organismos, aos parâmetros estabelecidos pelos comitês de ética na ciência. A exemplo temos novos testes *in vitro* (culturas celulares), contudo tal metodologia tem sido motivo de polêmica entre os pesquisadores.

AGRADECIMENTOS

À CAPES pela concessão de bolsa de doutorado ao primeiro autor, e aos Processo Fapesp (Proc. 2014/22581-8, 2016/05077-0, 2016/17266-0)

REFERÊNCIAS

AGENCIA FAPESP, (2015). Testes em animais são reduzidos com novos ensaios *in vitro* e simulações.

Disponível em: http://agencia.fapesp.br/testes_em_animais_sao_reduzidos_com_novos_ensaios_in_vitro_e_simulacoes/20928/. Acesso em: 20/05/2016

AGUIAR, JULIANA P., S. JÚNIOR, JANILSON J., MACHADO, DIJANAH C., MELO, MARIA C. A., & RODRIGUES, CLÁUDIO G. (2015). Biossensoriamento estocástico via nanoporo proteico individual no desenvolvimento de ferramentas analíticas. *Química Nova*, 38(6), 817-827.

ALMEIDA, V. P. S.; COGO, K.; TSAI, S. M & MOON, D. H. (2006). Colorimetric test for the monitoring of microcystins in cyanobacterial culture and environmental samples from southeast – Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 37(2), 192-198

HAUSER-DAVIS, R. A.; LAVRADAS, R. T.; LAVANDIER, R. C.; ROJAS, E. G. A.; GUARINO, A. S. S. & ZIOLLI, R. L. (2015). Accumulation and toxic effects of microcystin in tilapia (*Oreochromis niloticus*) from a eutrophic Brazilian lagoon. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 112(1), 132–136.

AZEVEDO, S. M. F. O.; CARMICHAEL, W. W.; JOCHIMSEN, E. L.; RINEHART, K. L.; LAU, S.; SHAW, G. R. & EAGLESHAM, G. K. (2002). Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru—Brazil. *Toxicology*. Vol. 181–182, 27, p. 441–446.

BADAR, M.; KHAN, S. S.; RAHMAN, M.; KHOKHAR, I.; CH. I. & BATOOL, F. (2015). Removal of cyanobacterial toxins from drinking water sources by aluminium sulphate treatment. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, Vol. 2, nº 3, p. 135-145.

BERTANI, P. & LU, W. (2021) Cyanobacterial toxin biosensors for environmental monitoring and protection. *Medicine in Novel Technology and Devices* 10(1) 100059

BITTENCOURT-OLIVEIRA, M. C.; CHIA, M. A.; CAMARGO-SANTOS, D. & DIAS, C. T. S. (2016). The effect of saxitoxin and non-saxitoxin extracts of *Cylindrospermopsis raciborskii* (Cyanobacteria) on cyanobacteria and green microalgae. *Jour. Appl Phycol*, Vol. 28, p. 241–250.

BLÁHA, L.; BABICA, P & MARŠÁLEK, B. (2009). Toxins produced in cyanobacterial water blooms – toxicity and risks. *Interdisc Toxicol*. 2(2): 36–41.

BORTOLI, S. & PINTO, E. (2015). Cianotoxinas: características gerais, histórico, legislação e métodos de análises In: POMPÊO et al. (Orgs.) *Ecologia de*

reservatórios e interfaces. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2015, 319- 339.

BRANDÃO, L. H. & DOMINGOS, P. (2006). Fatores ambientais para a floração de cianobactérias tóxicas. *Saúde & Ambiente em Revista*, Duque de Caxias, 1(2): 40-50.

BURATTI, F. M.; MANGANELLI, M.; VICHI, S.; STEFANELLI, M.; SCARDALA, S.; TESTAI, E. & FUNARI, E. (2017). Cyanotoxins: producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation *Arch Toxicol* 2017. 91:1049–1130 DOI 10.1007/s00204-016-1913-6

CAMACHO, F. P.; STROHER, A. P.; MORETI, L.; SILVA, F. A.; WURZLER, G. T.; NISHI, L. & BERGAMASCO, R. (2012). Remoção de cianobactérias e cianotoxinas em águas de abastecimento pela associação de flotação por ar dissolvido e nanofiltração. *e-xacta*, 5(2)127-138.

CARDOSO-SILVA, S. (2008) Heterogeneidade espacial e a qualidade das águas superficiais do reservatório Guarapiranga (São Paulo – SP – Brasil). *Dissertação de Mestrado em Ecologia – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo*. 99 p, 2008.

CARMICHAEL, W. W.; AZEVEDO, S.M.F.O.; AN, J. S.; MOLICA, R. J. R.; JOCHIMSEN, E. M.; LAU, S.; RINEHART, K. L.; SHAW, G. R. & EAGLESHAM, G. K. (2001). Human Fatalities from Cyanobacteria: Chemical and Biological Evidence for Cyanotoxins. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 109,s nº 7, p. 663-668, 2001

CARMICHAEL, W. W. (2001). Health Effects of Toxin-Producing Cyanobacteria: “The CyanoHABs” Human and Ecological Risk Assessment: 7(5): 1393-1407

CASAS-MONROY, O.; RAJAKARUNA, H. & BAILEY, S. A. (2020). Improving estimation of phytoplankton abundance and distribution in ballast water discharges. *Journal of Applied Phycology* 32: 1185–1199

CASTRO, C. S. GUERREIRO, M. C.; OLIVEIRA, L. C. A., & GONÇALVES, M. (2009). Remoção de compostos orgânicos em água empregando carvão ativado impregnado com óxido de ferro: ação combinada de adsorção e oxidação em presença. *Quim. Nova*, 32(6): 1561-1565

CESAR, R.; ALVARO, T.; SILVA, M.; COLONESE,

- J.; PEREIRA, C.; POLIVANOV, H. EGLER, S.; BIDONE, E. & CASTILHOS, Z. (2010). Biodisponibilidade de contaminantes em solos brasileiros tratados com lodo de esgoto: uma abordagem ecotoxicológica utilizando bioensaios com organismos aquáticos e edáficos. *Geochimica Brasiliensis* 24(1): 41-49
- CETESB - COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. (2009). Série Relatórios. Apêndice A. Significado ambiental de sanitário das variáveis de qualidade das águas e dos sedimentos e metodologias analíticas e de amostragem
- CHEN, J. XIE, P.; ZHANG, D. & LEI, H. (2007). *In situ* studies on the distribution patterns and dynamics of microcystins in a biomanipulation fish – bighead carp (*Aristichthys nobilis*). *Environmental Pollution*. 147(1): 150–157
- CHEN, J.; XIE, P.; ZHANG, D.; KE, K. & YANG, H. (2006) *In situ* studies on the bioaccumulation of microcystins in the phytoplanktivorous silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) stocked in Lake Taihu with dense toxic *Microcystis* blooms *Aquaculture*. 261(3): 1026–1038
- CODD, G. A. (2000). Cyanobacterial toxins, the perception of water quality, and the prioritisation of eutrophication control. *Ecological Engineering* 16: 51–60
- CODD, G.A.; LINDSAY, J.; YOUNG, F.M.; MORRISON, L.F.; METCALF, J.S. (2005) Harmful Cyanobacteria. IN: Huisman J, Matthijs HCP, Visser PM. Springer, Berlin. , 241p.
- COSTA, R. L.; TODESCHINI, T.; RIBEIRO, M. J. P. & OLIVEIRA, M. T. (2017). Florações de cianobactérias potencialmente tóxicas em tanques de pisciculturas da região centro sul do estado de Mato Grosso. *Biodiversidade*, 16(1): 33- 45
- COUTO, N.; GUEDES, P.; FERREIRA, A. R.; TEIXEIRA, M. R.; MATEUS, E. P. & RIBEIRO, A. B. (2015). Electrolytic process of nanofiltration concentrates phosphorus recovery and microcystins removal. *Electrochimica Acta* 181: 200–207
- DÍEZ-QUIJADA L, MEDRANO-PADIAL C, LLANA-RUIZ-CABELLO M, CĂTUNESCU GM, MOYANO R, RISALDE M. A.; CAMEÁN, A. M. & JOS, A. (2020). *Cylindrospermopsin*-*Microcystin-LR* Combinations May Induce Genotoxic and Histopathological Damage in Rats. *Toxins* 12(6): 348
- DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B. & VIEIRA, P. C. (1998). Cromatografia: um breve ensaio. *Química Nova na Escola Cromatografia* 7: 21-25
- DOMINGOS, P.; GÔMARA, G. A.; SAMPAIO, G. F.; SOARES, M. F. & SOARES, F. F. L. (2012). Eventos de mortandade de peixes associados a florações fitoplanctônicas na lagoa Rodrigo de Freitas: programa de 10 anos de monitoramento *Oecologia Australis* 16(3): 441-466
- DÖRR, F. A.; PINTO, E.; SOARES, R. M. & AZEVEDO, S. M. F. O. (2010). Microcystins in South American aquatic ecosystems: Occurrence, toxicity and toxicological assays *Toxicon* 56: 1247-1256
- DÖRR, F. A.; RODRÍGUEZ, V.; MOLICA, R.; HENRIKSEN, P.; KROCK, B. & PINTO, E. (2010). Methods for detection of anatoxin-a(s) by liquid chromatography coupled to electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Toxicon*. 55(1): 92-99.
- DROBAC, D.; TOKODI, N.; LUJIĆ, J.; MARINOVIĆ, Z.; SUBAKOV-SIMIĆ, G.; DULIĆ, T.; VAŽIĆ, T.; NYBOM, S.; MERILUOTO, J.; CODDE, G. A. & SVIRČEV, Z. (2016). Cyanobacteria and cyanotoxins in fishponds and their effects on fish tissue. *Harmful Algae* 55: 66–76.
- EGLER, M. (2002). Utilizando a Comunidade de Macroinvertebrados Bentônicos na Avaliação da Degradação Ambiental de Ecossistemas de Rios em Áreas Agrícolas. RJ, Brasil. Dissertação de mestrado em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública., FIOCRUZ. 2002, 147p.
- FALCONER, I. R. (2005). Cyanobacterial toxins of drinking water supplies: *Cylindrospermopsins* and microcystins. CRC Press, New York, 2005, 279p.
- FAN, J.; HO, L.; HOBSON, P. & DALY, R. (2014). Application of Various Oxidants for Cyanobacteria Control and Cyanotoxin Removal in Wastewater Treatment. *J. Environ. Eng.* 140(7): 401-422.
- FIGUEIRÊDO, M. C. B.; TEIXEIRA, A. S.; ARAÚJO, L. F. P.; ROSA, M. F., PAULINO, W. D.; MOTA, S. & ARAÚJO, J. C. (2007). Avaliação da vulnerabilidade ambiental de reservatórios à eutrofização. *Eng. Sanit. Ambient.* 12(4): 399-409
- FOSS, A. J.; AUBEL, M. T.; GALLAGHER, B.; METTEE, N.; MILLER, A. & FOGELSON, S. B. (2019). Diagnosing Microcystin Intoxication of Canines: Clinicopathological Indications, Pathological Characteristics, and Analytical Detection in Postmortem and Antemortem Samples. *Toxins*, 11(8): 456;

- FOTIOU, T.; TRIANTIS, T. M.; KALOUDIS, T.; O'SHEA, K. E.; DIONYSIOUD, D. D. & HISKIA, A. (2016). Assessment of the roles of reactive oxygen species in the UV and visible light photocatalytic degradation of cyanotoxins and water taste and odor compounds using C-TiO₂. *Water Research*. 90: 52-61.
- FRACÁCIO, R.; RODRIGUÊS, B. K.; CAMPAGNA, A. F.; & VERANI, N. F. (2009). In situ and laboratory evaluation of toxicity with *Danio rerio* Buchanan (1822) and *Poecilia reticulata* Peters (1859). *Acta Limnol. Bras.* 21(1): 111-122
- FREITAS, M.; AZEVEDO, J.; CARVALHO, A. P. MENDES, V. M.; MANADAS, B. CAMPOS, A. & VASCONCELOSA, V. (2016). Bioaccessibility and changes on cylindrospermopsin concentration in edible mussels with storage and processing time. *Food Control*. 59: 567 – 574
- FUNARI, E. & TESTAIA, E. (2008). Human Health Risk Assessment Related to Cyanotoxins Exposure. *Critical Reviews in Toxicology*. 38(2): 97-12
- GALANTIA, L. N.; AMÉA, M. V. & WUNDERLIN, D. A. (2013). Accumulation and detoxification dynamic of cyanotoxins in the freshwater shrimp *Palaemonetes argentes*. *Harmful Algae*. 27: 88-97.
- GAVRILOVIĆ, B. R.; PROKIĆ, & M.D. GAVRIĆ, J.P. (2016). Antioxidant parameters in fish white muscle as biomarkers of exposure to a cyanobacterial bloom. *Biologia*. 70(6): 831-838.
- GARIBO, D., FLORES, C., CETÓ, X., PRIETO-SIMÓN, B., DEL VALLE, M., CAIXACH, J. & CAMPÀS, M. (2014). Inhibition equivalency factors for microcystin variants in recombinant and wild-type protein phosphatase 1 and 2A assays. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(18), 10652-10660.
- GIJSBERTSEN-ABRAHAMSE, A. J.; SCHMIDTB. W.; CHORUS, I. & HEIJMANA, S. G. J. (2006). Removal of cyanotoxins by ultrafiltration and nanofiltration. *Journal of Membrane Science*. 276: 252-259.
- GIANNUZZI, L.; SEDAN, D.; ECHENIQUE, R. & ANDRINOLO, D. (2011). An Acute Case of Intoxication with Cyanobacteria and Cyanotoxins in Recreational Water in Salto Grande Dam, Argentina. *Marine Drugs*. 9: 2164-2175
- GONS, H.J.; HAKVOORT, H.; PETERS, S.W.M. & SIMIS, S.G.H. (2005). Optical Detection of cyanobacterial blooms. IN: HUISMAN J.; MATTHIJS, H. C. P.; VISSER, P. M. Harmful cyanobacteria. Springer, Berlin. 2005, 241p.
- GUO, Y. C. et al. (2017) Analysis of microcystins in drinking water by ELISA and LC/MS/MS. *Journal-American Water Works Association*, 109(3): 13-25.
- HE, X.; LACRUZ, A. A.; HISKIA, A.; KALOUDISE, T.; O'SHEA, K. E.; & DIONYSIOUD, D. D. (2015). Destruction of microcystins (cyanotoxins) by UV-254 nm-based direct photolysis and advanced oxidation processes (AOPs): Influence of variable amino acids on the degradation kinetics and reaction mechanisms. *Water Research*. 74: 227 -238.
- HENDERSON-SELLERS, B.; MARKLAND, H. R. (1987). *Decaying lakes: The origins and control of cultural eutrophication*. New York: John Wiley & Sons, 1987, 254p.
- HOU, J.; LI, L.; WU, N.; SU, Y.; LIN, W.; LI, G. & GU, Z. (2016). Reproduction impairment and endocrine disruption in female zebrafish after long-term exposure to MC-LR: A life cycle assessment. *Environmental Pollution* 208: 477 – 485.
- HROUZEK, P.; KAPUŠCIK, A.; VACEK J, VORÁČOVÁ, K.; PAICHLOVÁ, J.; KOSINA, P.; VOLOSHKO, L.; VENTURA, S. & KOPECKÝ, J. (2016). Cytotoxicity evaluation of large cyanobacterial strain set using selected human and murine in vitro cell models. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 124: 177-185.
- JONAS, A.; SCHOLZ, S.; FETTER, E.; SYCHROV, E.; NOVAKOVA, K.; ORTMANN, J.; BENISEK, M.; ADAMOVSKYA, O.; GIESY, J. P. & HILSCHEROVA, K. (2015). Endocrine, teratogenic and neurotoxic effects of cyanobacteria detected by cellular in vitro and zebrafish embryos assays. *Chemosphere* 120: 321-327
- KOPP, R.; PALÍKOVÁ, M.; ADAMOVSKÝ, O.; ZIKOVÁ, A.; NAVRÁTIL, S.; KOHOUTEK, J.; MAREŠ, J. & BLÁHA, L. (2013). Concentrations of microcystins in tissues of several fish species from freshwater reservoirs and ponds. *Environmental Monitoring and Assessment*. 185: 9717-9727
- Kordasht, h. k.; Hassanpour, S.; Baradaran, B.; Nosrati, R.; Hashemzaei, M.; Mokhtarzadeh, A. & Guardia, M. (2020) Biosensing of microcystins in water samples; recent advances. *Biosensors and Bioelectronics* 165: 112403
- LANCE, E.; DESPRAT, J.; HOLBECH, B. F.; GÉRARD, C.; BORMANS, M.; LAWTON, L. A.; EDWARDS, C.; & WIEGAND, C. (2016).

- Accumulation and detoxication responses of the gastropod *Lymnaea stagnalis* to single and combined exposures to natural (cyanobacteria) and anthropogenic (the herbicide RoundUp® Flash) stressors. *Aquatic Toxicology* 177:116–124.
- LEAL, A. C. & SOARES, M. C. P. (2004). Hepatotoxicidade da cianotoxina microcistina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 37(11): 84-89
- HOU, J.; LI, L.; XUE, T.; LONG, M.; SU, Y. & WU, N. (2015). Hepatic positive and negative antioxidant responses in zebrafish after intraperitoneal administration of toxic microcystin-LR. *Chemosphere*, 120: 729–736.
- LI, L., XIE, P.; GUO, L.; KE, Z.; ZHOU, Q.; LIU, Y.; & QIU, T. (2008). Field and Laboratory Studies on Pathological and Biochemical Characterization of Microcystin-Induced Liver and Kidney Damage in the Phytoplanktivorous Bighead Carp The Scientific World Journal. 8: 121-137.
- MARTINEZ-HARO, M.; BEIRAS, R.; BELLAS, J.; CAPELA, R.; COELHO, J. P.; LOPES, I.; MOREIRA-SANTOS, M. REIS-HENRIQUES, A. M.; RIBEIRO, R.; SANTOS, M. & MARQUES, J. C. (2015). A review on the ecological quality status assessment in aquatic systems using community based indicators and ecotoxicological tools: what might be the added value of their combination. *Ecological Indicators*. 48: 8–16.
- MCELHINEY, J. & LAWTON, L. A. (2005). Detection of the cyanobacterial hepatotoxins microcystins. *Toxicology and Applied Pharmacology* 203: 219–230
- MEIRINHO, P. A. (2009). Compartimentalização da comunidade zooplancônica em um reservatório tropical urbano eutrofizado (braço Rio Grande, Complexo Billings, SP). Dissertação de Mestrado - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Ecologia, 2009.89p.
- MELEGARI, S. P.; PINTO, C. R. C.; MOUKHA, S.; CREPPY, E. E. & MATIAS, W. G. (2015). Evaluation of cytotoxicity and cell death induced in vitro by saxitoxin in mammalian cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 78: 1189–1200
- MIERZWA, J. C.; SILVA, M. C. CABRAL DA, RODRIGUES, L. DI BEO, & HESPANHOL, I. (2008). Tratamento de água para abastecimento público por ultrafiltração: avaliação comparativa através dos custos diretos de implantação e operação com os sistemas convencional e convencional com carvão ativado. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 13(1): 78-87.
- MINILLO, A.; FREITAS, S. C.; ISIQUE, W. D.; PRADO, H. F. A. D.; DIMITROV, M. R.; PAIXÃO, D. A. A.; LEMOS, E. G. M.; & TANGERINO, E. P. (2013). Biodegradação da hepatotoxina (D-Leu-1)-microcistina-LR por bactérias presentes em filtros biológicos de carvão. *Eng Sanit Ambiental*. 18(3): 205-214.
- MOLICA, R. & AZEVEDO, S. (2009). Ecofisiologia de cianobactérias produtoras de cianotoxinas. *Oecol. Bras.*, 13(2): 229-246
- MOSCHINI-CARLOS V.; BORTOLI S.; PINTO E.; NISHIMURA, P.Y.; GOMES DE FREITAS, L.; POMPEO M. L. M. & DÖRR F. (2009). Cyanobacteria and Cyanotoxin in the Billings Reservoir (São Paulo, SP, Brazil). *Limnetica*, 28(2):273-282
- MOUNTFORT, D. O., HOLLAND, P., & SPROSEN, J. (2005). Method for detecting classes of microcystins by combination of protein phosphatase inhibition assay and ELISA: comparison with LC-MS. *Toxicol.* 45(2), 199–206.
- MSAGATI, T. A. M.; SIAME, B. A. & SHUSHU, D. D. (2006). Evaluation of methods for the isolation, detection and quantification of cyanobacterial hepatotoxins. *Aquatic Toxicology*. 78(4): 382-397
- MÜLLER, C.C.; RAYA-RODRIGUEZ, M.T. & CYBIS, L.F. (2010). Diagnóstico da qualidade analítica na quantificação de cianobactérias. *Engenharia Sanitária e Ambiental*. 15(3): 283 – 290
- MÜLLER, C.C.; RAYA-RODRIGUEZ, M.T. & CYBIS, L.F. (2009). Adsorção em carvão ativado em pó para a remoção de microcistina de água de abastecimento público. *Engenharia Sanitária e Ambiental*. 14(1): 29 – 38
- NIAMIEN-EBROTTIE, J. E, BHATTACHARYYA, S. DEEP P.R. & NAYAK, B. (2015). Cyanobacteria and cyanotoxins in the World: Review. *International Journal of Applied Research* 1(8): 563-569.
- NOVELLI, A.; VIEIRA, B. H.; CORDEIRO D.; CAPPELINI L. T, VIEIRA E. M. & ESPÍNDOLA E. L. (2012). Lethal effects of abamectin on the aquatic organisms *Daphnia similis*, *Chironomus xanthus* and *Danio rerio*. *Chemosphere*, 86(1): 36–40
- OLIVEIRA E. D. C.; CASTELO-BRANCO, R.; SILVA, L.; SILVA, N.; AZEVEDO J,

- VASCONCELOS, V.; FAUSTINO, S. & CUNHA, A. (2019). First Detection of Microcystin-LR in the Amazon River at the Drinking Water Treatment Plant of the Municipality of Macapá, Brazil. *Toxins (Basel)*. 11(11): 669.
- O'NEIL, J. M. DAVIS, T. W.; BURFORD, M. A. & GOBLER, C. J. (2012). The rise of harmful cyanobacteria blooms: The potential roles of eutrophication and climate change. *Harmful Algae*. 14:313–334.
- OTTEN, T. G. & PAERL, H. W. (2015). Health Effects of Toxic Cyanobacteria in U.S. Drinking and Recreational Waters: Our Current Understanding and Proposed Direction. *Curr Envir Health Rpt*. 2:75–84
- PADIAL, P. R.; POMPÊO, M. & MOSCHINI-CARLOS, V. (2009) Heterogeneidade espacial e temporal da qualidade da água no reservatório Rio das Pedras (Complexo Billings, São Paulo) *Revista Ambiente & Água*. 04(3): 1-20
- PAIVA-MAGUALHAES, D. & FILHO-FERRÃO, A. S. (2008). A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. *Oecol. Bras*. 12(3): 355-381
- PAERL, H. W.; HALL, N. S. & CALANDRINO, E. S. (2011). Controlling harmful cyanobacterial blooms in a world experiencing anthropogenic and climatic-induced change. *Science of The Total Environment*. 409(10):1739–1745.
- PANOSSO, R. COSTA, I. S.; SOUZA, N. R. S.; ATTAYDE, J. L.; CUNHA, S. R. S.; COSTA, F. & GOMES, F. (2007). Cianobactérias e cianotoxinas em reservatórios do estado do Rio Grande do Norte e o potencial controle das florações pela tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*). *Oecologia Brasiliensis (Impresso)*, (11): 433-449.
- PAVAGADHI, S.; GONG, Z.; HANDE, M. P.; DIONYSIOU, D. D. DE LA CRUZ A. A & BALASUBRAMANIAN R. (2012). Biochemical response of diverse organs in adult *Danio rerio* (zebrafish) exposed to sub-lethal concentrations of microcystin-LR and microcystin-RR: A balneation study. *Aquatic Toxicology* 109: 1–10.
- PEREZ, D. S.; SORACI, A. L. & TAPIA, M. O. (2008). Cianobacterias y cianotoxinas: rol de las microcistinas em la salud humana y animal y su detección em muestras de agua. *Analecta Veterinaria*. 28(1): 48-58.
- PIRES, J. S. R. & SANTOS, J. E. (1995) *Bacias Hidrográficas - Integração entre meio ambiente e desenvolvimento*. CIÊNCIA HOJE, Rio de Janeiro. 19(110): 40- 45.
- POMPÊO, M.L.M; CARDOSO-SILVA, S. & MOSCHINI-CARLOS, V. (2005). A deterioração da qualidade das águas continentais brasileiras: o processo de eutrofização. *Saneas*, 2(21):24-28.
- PYO, D., LEE, J. & CHOI, E. (2005) Trace analysis of microcystins in water using enzyme-linked immunosorbent assay. *Microchem. J*. 80, 165–169.
- QI, M.; DANG, Y.; XU, Q.; YU, L.; LIU, C.; YUAN, Y. & WANG, J. 2016. Microcystin-LR induced developmental toxicity and apoptosis in zebrafish (*Danio rerio*) larvae by activation of ER stress response. *Chemosphere* 157:166 – 173.
- RAMOS, C., MENEZES, T., AGRELLI, A., ALVES, I., DA LUZ, J., DA SILVA, C., PINHEIRO, I., & JÁCOME JUNIOR, A. (2016). Cianobactérias e microcistina em águas de rio destinadas ao abastecimento de centro industrial de Caruaru, PE, Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate* 4(1):27-35
- REGO, A. H. G.; RANGEL-JUNIOR, A. & COSTA, I. A. S. (2020). Phytoplankton scenario and microcystin in water during extreme drought in semiarid tropical water supplies, Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 80(1): 1-11
- ROMERO, L. G.; R. I. MONDARDO, M. L. SENS & T. GRISCHEK (2014). Removal of cyanobacteria and cyanotoxins during lake bank filtration at Lagoa do Peri, Brazil *Clean Techn Environ Policy* 16(1): 1133–1143.
- ROMERO-OLIVA, C. S.; CONTARDO-JARA, V.; BLOCK, T. & PFLUGMACHER, S. (2014). Accumulation of microcystin congeners in different aquatic plants and crops – A case study from lake Amatitlán, Guatemala *Ecotoxicology and Environmental Safety* 102: 121–128, 2014
- ROSA, A. H., FRACETO, L. F. & MOSCHINI-CARLOS, V. (2012). *Meio Ambiente e Sustentabilidade*. Porto Alegre, Bookman p. 103 – 125.
- RUIBAL-CONTIA, A. L.; RUIZ, M. A.; RODRIGUEZA, M. I.; LERDA, D. & ROMERO, M. D. (2019). Assessment of specific antibodies as biological indicators of human chronic exposure to microcystins. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 175: 236-242
- SÁ, L. L. C.; VIEIRA, J. M. S.; MENDES, R. A.; PINHEIRO, S. C. C.; VALE, E. R.; ALVES, F.; A. S.;

- JESUS, I. M.; SANTOS, E. C. O. & COSTA, V. B. (2010). Ocorrência de uma floração de cianobactérias tóxicas na margem direita do rio Tapajós, no Município de Santarém (Pará, Brasil). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 1(1): 159-166
- SANCHES, S. M.; PRADO, E. L.; FERREIRA, I. M.; BRAGA, H. F. & VIEIRA, E. M. (2012). Presença da toxina microcistina em água, impactos na saúde pública e medidas de controle. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, 33(2): 181-187.
- SENS, M. L. et al. (2005). Ozonização: uma alternativa para o tratamento de água com cianobactérias. *Revista de Ciência & Tecnologia*. 13(25-26): 47-54.
- SIDELEV, S. I. & BABANAZAROVA, O. V. (2020). Detection of Cyanobacterial Toxins in Water Supply Sources and Tap Water in Some Russian Cities: Searching Producers and Testing Removal Methods. *Water Resour* 47(2):304–14.
- SILVA, G. G.; NAVAL, L. P.; DI BERNARDO, L., & DANTAS, A. D. B. (2012). Tratamento de água de reservatórios por dupla filtração, oxidação e adsorção em carvão ativado granular. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 17(1): 71-80.
- SOARES, R. M. (2009). Toxicologia de cianotoxinas: microcistinas as estrelas do tema. *Oecol. Bras.*, 13(2): 259-271
- SVIRCEV, V.; JELENA LUJIĆ, ZORAN MARINović, DAMJANA DROBAC, NADA TOKODI, BRATISLAV STOJILJKOVIĆ & JUSSI MERILUOTO 2015. Toxicopathology Induced by Microcystins and Nodularin: A Histopathological Review. *Journal of Environmental Science and Health*, 33(3): 125–167
- SVIRCEV, Z.; DROBAC, D.; TOKODI, N.; MIJOVIC, B.; CODD, A. G.; MERILUOTO, J.; (2017). Toxicology of microcystins with reference to cases of human intoxications and epidemiological investigations of exposures to cyanobacteria and Cyanotoxins *Arch Toxicol* 91: 621–650.
- SONOBE, H. G.; LAMPARELLI, M. C. & CUNHA, D. G. F. (2019). Avaliação espacial e temporal de aspectos sanitários de reservatórios com captação de água para abastecimento em SP com ênfase em cianobactérias e cianotoxinas. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 24(5), 909-918.
- OUDDRA B, LOUDIKI M, VASCONCELOS V, SABOUR B, SBIYYAA B, OUFDOU K. & MEZRIOUL, N. (2002) Detection and quantification of microcystins from cyanobacteria strains isolated from reservoirs and ponds in Morocco. *Environ Toxicol.* 17(1): 32–9.
- TUNDISI, J. G. (1994). Tropical South America: present and perspectives. In: MARGALEF, R. *Limnology now: a paradigm of planetary problems*. Amsterdam: Elsevier Science Amsterdam. p.353-424.
- TUNDISI, J. G. & TUNDISI-MATSUMURA, T. (2002). *Lagos e Reservatórios Qualidade da Água: O Impacto da Eutrofização*; São Carlos: UNEPIETC/ ILEC/IEE. 34 p.
- VASCONCELOS, V. 2014. Cianobactérias como fontes de compostos naturais de interesse biotecnológico. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Biotecnologia*. 2(5): 24 – 26.
- WANG, H.; XU, C.; LIU, Y.; JEPPESEN, E.; SVENNING, J. C.; WU, J.; ZHANG, W.; ZHOU, T.; WANG, P.; NANGOMBE, S.; MA, J.; DUAN, D.; FANG, J. & XI, P.; (2021) From unusual suspect to serialkiller: Cyanotoxins boosted by climatechange may jeopardize megafauna. *The Innovation* (2):1-2
- WALTER J. M.; LOPES, F. A. C.; LOPES-FERREIRA, M.; VIDAL, L. M.; LEOMIL, L.; MELO, F.; DE AZEVEDO G. S.; OLIVEIRA, R. M. S.; MEDEIROS, A. J.; MELO, A. S. O.; DE REZENDE, C. E.; TANURI, A. & THOMPSON, F. L. 2018. Occurrence of Harmful Cyanobacteria in Drinking Water from a Severely Drought-Impacted Semi-arid Region. *Front. Microbiol.* 9:176
- WESTRICK, J. A.; SZLAG D. C.; SOUTHWELL, B. J. & SINCLAIR J. (2010). A review of cyanobacteria and cyanotoxins removal/ inactivation in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem* 397: 1705–1714.
- YAN, S.; JIA, A.; MEREL, S.; SNYDER, S. A.; O'SHEA, K. E.; DIONYSIOU, D. D. & SONG, W. (2016). Ozonation of Cylindrospermopsin (Cyanotoxin): Degradation Mechanisms and Cytotoxicity Assessments. *Environ. Sci. Technol.* 50(3): 1437–1446.
- ZHAO, C.; PELAEZ, M.; DIONYSIOU, D. D.; PILLAI, S. C.; BYRNED, J. A. & O'SHEA, K. (2014). UV and visible light activated TiO₂ photocatalysis of 6-hydroxymethyluracil, a model compound for the potent cyanotoxincylindrospermopsin. *Catalysis Today* 224: 70–76.