

COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS EM INVERTEBRADOS MARINHOS

JOSÉ CARLOS DE FREITAS

Departamento de Fisiologia Geral — Instituto de Biociências  
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

SYNOPSIS

The author has reviewed the classification, the nomenclature and the ecological aspects of biologically active compounds, emphasizing the Freyvogel & Perret's (1973) concepts of venomous and poisonous organisms. The literature involving the phyla Annelida, Mollusca and Arthropoda was also reviewed. The author's pharmacological studies performed with the polychaete *Eurythoe camplanata*, which revealed a dializable principle, active in the guinea pig's ileum and dorsal muscle of polychaete itself are also commented. This principle differs from Acetylcholine and Serotonin. Pharmacologically studies in the sea-hares (genus *Aplysia*) were also focused, including the author's contribution. In the glands of *Aplysia brasiliana*, namely the mid-gut-gland, the opaline gland and the purple gland, the author confirmed presence of cholinesterases, which are discussed in the review. Toxicity of Arthropods are also discussed, mainly in decapod crustaceans. In some Brazilian crabs studies revealed a pharmacological activity of the gastric secretion expelled with an apparently defensive purpose and its ecological importance is focused in terms of the community. The relatively scarce studies of chemical ecology of marine organisms in Latin America and the importance of these studies were finally emphasized.

Introdução

Em todos os níveis da escola filogenética, encontramos exemplos de ataque, defesa e resposta comportamental baseada em agentes químicos e as interações e caracterizações dos agentes químicos envolvidos constituem objeto de estudo da ecologia química (Sondheimer & Simeone, 1970; Kittredge et al., 1974). Os produtos químicos sintetizados pelos organismos e que servem à interação química entre os membros de uma mesma espécie, constituem os Feromônios (Karlson & Luscher, 1959), dos quais são exemplos marinhos o feromônio de alarme do *Diadema antillarum* (Echinodermata, Echinoidea), que é liberado quando um membro do grupo é lesado, desencadeando o afastamento dos companheiros (Mackie & Grant, 1974), e o da anêmona colonial *Anthopleura elegantissima*, onde se nota a contração dos outros membros da "colônia" em resposta a uma substância, liberada por um indivíduo lesado, que foi denominada Antopleurina (Howe & Sheikh, 1975). O fenômeno da "epidemic spawning" é verificado num outro equinóide, *Paracentrotus lividus*, em que a água contendo gametas induz os outros membros a liberarem seus produtos genitais (Fox, 1974).

Os produtos químicos que medeiam interações entre indivíduos de espécies diferentes (excluindo substâncias usadas como alimento), pertencem à categoria dos Aleloquímicos, quando conferem vantagens adaptativas aos organismos liberadores são denominados Alomônios, enquanto que aqueles que dão vantagens adaptativas aos organismos receptores denominam-se Cairomônios (Brown et al., 1970; Whittaker & Feeny, 1971).

Segundo Florkin (1966) e Margalef (1974), a manutenção de uma determinada comunidade biótica de um ecossistema não depende só dos fatores físicos e químicos do meio, mas também de muitas interações químicas entre os organismos, as quais são muito importantes na diversificação dos ecossistemas e evolução das espécies.

Durante milhões de anos, os organismos desenvolveram um refinamento destas substâncias para funções diversas. A evolução accidental de uma seqüência metabólica, resultando na produção de uma substância nociva para outros membros da comunidade daria uma vantagem seletiva para o clone que adquiriu esta capacidade. O decréscimo da predação sobre esses organismos, induziria um aumento da concentração destes compostos na natureza (Kittredge et al., 1974).

As saponinas esteroidais de *Marthasterias glacialis* (Echinodermata, Asteroidea) que desencadeiam reações de escape em moluscos, constituem exemplo de Cairomônios (Feder, 1967; Mackie, 1975) e todos os tipos de repelentes, inibidores, venenos e peçonhas são Alomônios.

Os venenos e peçonhas ocorrem em todos os Phyla do reino animal com exceção das aves (Russell, 1967) e estão intensamente estudados sob o ponto de vista toxicológico e farmacológico; entretanto, poucos esclarecimentos existem com relação ao papel fisiológico no organismo liberador, interações na comunidade e evolução.

Segundo Freyvogel & Perret (1973), no reino animal, as toxinas podem ser subdivididas em venenos e peçonhas. Os venenos são produtos metabólicos, produzidos e acumulados em vários órgãos, que afetam quando ingeridos naturalmente ou quando aplicados artificialmente por via parenteral. Os organismos venenosos primários são aqueles que produzem metabolicamente os venenos como, por exemplo, o dinoflagelado tóxico, *Gonyaulax catenella*, produtor de uma potente neurotoxina que será discutida posteriormente. Os animais venenosos secundários adquirem as toxinas através da cadeia trófica, alimentando-se de organismos venenosos primários, por exemplo, os mexilhões podem adquirir a neurotoxina dos dinoflagelados tóxicos através da cadeia alimen-

tar. Os mexilhões passam a ser "transvetores"; quando esses consumidores intermediários (bivalvos) forem ingeridos por animais de níveis tróficos superiores, o envenenamento poderá ocorrer (Sasner, 1973). As peçonhas são produzidas em glândulas especializadas e atuam parenteralmente até por simples contato; quando ingeridas, geralmente, são destruídas por enzimas digestivas. Nos Animais que só usam peçonhas para auto-defesa ("Venomous Defense Animals"), as estruturas traumagênicas são incompletas ou ausentes; p. ex. certos ouriços-do-mar (*Asthenosoma varians*) são dotados de glândulas peçonhentas nos espinhos. Finalmente, animais peçonhentos predadores ("Venomous Prey Animals"). São os que possuem estruturas traumagênicas especializadas, empregadas principalmente para a captura de presas, como por exemplo, os moluscos gastrópodes do gênero *Conus*, portadores de uma rádula dotada de arpões para a inoculação da peçonha.

Entre os invertebrados marinhos, compostos biologicamente ativos estão sendo encontrados em praticamente todos os grupos até agora estudados. Abordaremos a seguir apenas alguns grupos que estão sendo estudados em nossos laboratórios.

Annelida

Os anelídeos constituem um grupo com cerca de 8.800 espécies (Russell-Hunter, 1968) e a classe Polychaeta vem sendo muito pesquisada neste aspecto. O emprego de Nereistoxina isolada do poliqueto *Lumbriconereis heteropoda*, como matéria prima para a fabricação do inseticida "CARTAP", constitui um bom exemplo do uso de uma substância biologicamente ativa de um animal marinho na indústria (Narahashi, 1973).

Outros produtos de poliquetos, como a Telepina, isolada de *Thelepus setosus*, possuem propriedades fungicidas (Higa & Schewer, 1975) e os extratos de tentáculos de *Lanice conchilega*, do Hawaii, e *Reteterebella queensland*, da Austrália, inibiram completamente o crescimento de tumores em camundongos (Tabrah et al., 1970). Nestes animais, os aparelhos defensivos ou para captura de presas são constituídos das cerdas dos parapódios, como é o caso de *Eurythoe*, ou as mandíbulas, às vezes associadas à glândulas peçonhentas, como em *Glycera* (Halstead, 1959, 1965; Day, 1967; Southcott, 1970; Bücherl & Buckley, 1971).

No litoral brasileiro, a espécie circuntropical *Eurythoe camplanata* (Fam. Amphinomidae) ocorre com certa freqüência em praias lodosas, sob rochas. Sawaya (1966) observou vários casos de pessoas que entraram em contato com esses poliquetos e que apresentaram graus diferentes de sensibilidade, provavelmente relacionados a reações alérgicas. Yaldwyn (1965) observou que o contato com as cerdas deste animal provoca edema local, inchaços e que, após 15 horas, formam-se bolhas sanguíneas na região de penetração das cerdas. Vários autores afirmam que as cerdas são preenchidas com veneno (Halstead, 1965; Day, 1967; Baslow, 1969). Cada cerda é secretada por uma única célula do saco setal e existem músculos associados com as cerdas; os anelídeos podem, assim, retrair as ou estende-las quando perturbados. "Final determination of whether glandular elements are present or not awaits further research. Thus far, no one appears to have described any venom glands" (Bücherl & Buckley, 1971). Estudos realizados com *E. camplanata* evidenciaram que as cerdas são ocas e compostas de calcário e quitina. Extratos da parede do corpo, incluindo a região dos parapódios, contém um princípio ativo, dialisável, que provoca contração no íleo de cobaia e no músculo dorsal do próprio poliqueto e é antagonizada por atropina, antagonista da histamina; não sendo antagonizada por atropina e ácido  $\alpha$ -bromolisérgico, conhecidos antagonistas da acetilcolina e serotonina, respectivamente.

## Mollusca

Este grupo possui cerca de 110.000 espécies (Russell-Hunter, 1968), das quais oitenta e cinco estão envolvidas em envenenamentos humanos ou conhecidas como tóxicas em certas ocasiões (Russell, 1971). Das classes existentes, três foram intensamente estudadas, Bivalvia, Cephalopoda e Gastropoda.

A Saxitoxina foi identificada como o composto biologicamente ativo adquirido pelos Bivalvos, através da cadeia alimentar. Segundo Twarog *et al.* (1972), possivelmente as espécies de bivalvos que são periodicamente expostas às marés vermelhas tóxicas, desenvolveram mecanismos que lhes permitiram coexistir com os dinoflagelados tóxicos. Entre as espécies estudadas, *Mytilus edulis* e *M. californianus*, a resistência à Saxitoxina não é conferida por uma bainha neural impermeável, nem depende do abandono de um mecanismo de Na<sup>+</sup> para geração do potencial de ação. Segundo os autores, um possível mecanismo seria uma "imunidade" específica do processo de condutância dos íons Na<sup>+</sup> à toxina. B.C. Abbot (1978, comun. pessoal) falou de possíveis proteínas inativadoras da toxina no corpo dos mexilhões.

O merceneno, isolado do bivalvo *Mercenaria mercenaria* tem sido indicado como um composto biologicamente ativo com ação seletiva tóxica em tecidos tumorais (Grant & Mackie, 1977).

Dos cefalópodes, principalmente das glândulas salivares posteriores dos polvos foram isoladas várias compostos biologicamente ativos, dentre os quais uma proteína, a Cefalotoxina, responsável pela paralisação das presas (Ghiretti, 1960); a Serotonina; a Tiramina e a Octopamina. Esta última amina vem sendo apontada como neurotransmissora, especialmente nos invertebrados, sendo que, nos mamíferos, parece ser co-mediadora da Noradrenalina (Axelrod & Saavedra, 1977). Entre as quinze enzimas diferentes da saliva destes animais, encontra-se a Hialuronidase (Russell, 1971), que é considerada "fator de difusão" das peçonhas nos tecidos. O polvo australiano, *Hapalochlaena maculosa*, tem sido responsável por vários casos fatais; um mergulhador picado pelo animal, morre com parada respiratória em cerca de duas horas após o acidente. Esta toxina fatal, a Maculotoxina, é semelhante à Saxitoxina quanto à sua ação no sistema nervoso e nas membranas excitáveis, bloqueando o impulso nervoso por inibir a condutância do sódio, que normalmente ocorre após a estimulação.

Um polipeptídeo de onze aminoácidos, Eledoisina, foi isolado das glândulas salivares de *Eledone moschata* (octópodo do Mar Mediterrâneo) e é 50 vezes mais potente na ação hipotensora, quando comparado com Acetilcolina, Histamina e Bradicinina (Russell, 1971).

A pesquisa de compostos biologicamente ativos em moluscos gastrópodes iniciou-se com os trabalhos de Dubois (1903), demonstrando que extratos alcoólicos de *Murex* sp. provocam paralisia muscular, convulsões e morte em rãs e peixes. Mais tarde, Vicent & Jullien (1938) demonstraram que os extratos destes animais provocam contrações do músculo dorsal eserinizado da sanguessuga, concluindo que a ação é devida a um ou mais Colinésteres. Jullien (1940) demonstrou a presença nos extratos de apenas um Colinéster. Os trabalhos que se seguiram com estes materiais foram realizados por Erspamer *et al.* (1948, 1953), que identificaram Serotonina e Urocanilcolina e determinaram a fórmula molecular desta última.

Os estudos realizados com glândulas hipobrânquias revelaram, na família Thaididae, Urocanilcolina e Seneciocolina e, na família Buccinidae, Acrilicolina (Whittaker, 1960). Em outras espécies, *Thais chocolata* e *Choncholepa concholepa*, Roseghini *et al.* (1970), isolaram Urocanilcolina e Seneciocolina e, mais tarde, Roseghini & Fichman (1973), trabalhando com os mesmos órgãos de *Thais haemastoma*, encontraram predominantemente Dihidromurexina e Seneciocolina, havendo muito pouca quantidade de Urocanilcolina, que pode, ocasionalmente estar ausente.

Segundo Endean (1972), Tetramina ocorre em glândulas salivares de algumas espécies de Buccinidae e Cymatiidae e Huang & Mir (1972) encontraram uma toxina nas glândulas salivares de *Thais haemastoma*, tóxica para camundongos (LD<sub>50</sub> = 43 mg/kg) com ação depressora no sistema nervoso central destes animais, forte ação hipotensora em gatos e ação estimulante intensa no fêo de cobaia e duodeno de coelho, não antagonizada por atropina ou hexametônio.

No gênero *Conus*, com aproximadamente 40 espécies, algumas espécies piscívoras são peçonhentas para o homem. O aparelho inoculador consiste de um bulbo muscular que armazena a peçonha secretada pelo longo duto peçonhento e um saco radular composto por dentes radulares em arção que podem atingir até 10,9 mm em *Conus striatus* (Kohn *et al.*, 1960). A peçonha contém vários componentes que provocam bloqueio neuromuscular, entre eles N-Metilperidina, Gamabutirobetaína e Homarina.

Com relação à família Aplysiidae, papéis defensivos têm sido

atribuídos a três diferentes produtos químicos destes gastrópodes (Stallard *et al.*, 1974). O mais perceptível é o fluido púrpura expelido por estes animais, quando perturbados. Estes autores atribuíram a Kittredge *et al.* (1974) a informação de que, além de servir como nuvem protetora, a púrpura pode conter substâncias capazes de paralisar o aparelho quimiosensorial dos predadores. Uma outra secreção é o fluido branco leitoso proveniente da glândula de opalina (glândula de Bohadtch) situada na parte anterior da cavidade paleal, que é capaz de provocar paralisias e morte em vários organismos marinhos (Flury, 1915). O terceiro órgão defensivo é o da glândula do intestino médio, estudado inicialmente em *Aplysia californica* e *A. vaccaria* por Winkler (1961) e Winkler *et al.* (1962), da qual isolaram um princípio colinomimético, cuja identificação química foi recentemente feita por Blankenship *et al.* (1975) como sendo a Urocanilcolina. Esta substância, já conhecida de outros moluscos, possui ação bloqueadora neuromuscular do tipo despolarizante (Quilliam, 1957), produz sintomas de hiper-estimulação e bloqueio dos receptores nicotínicos e tem reduzidos efeitos muscarínicos em vertebrados (Erspamer & Glasser, 1957). Compostos orgânicos bromados estão presentes na parede do corpo e, em grande quantidade, na glândula do intestino médio, propiciando grande resistência aos predadores (Winkler, 1969).

Watson (1973) trabalhou com cinco espécies de aplisídeos hawaianos: *Dolabella auricularia*, *Aplysia pulmonica*, *Dolabrifera dolabrifera*, *Stylocheilus longicauda* e *A. juliana*, empregando extratos de glândula digestiva, glândula de opalina, glândula da púrpura, do ovotestis, do estômago, intestino e papo. Determinou a letalidade em camundongos, por injeção intraperitoneal e administração oral, além de alguns ensaios farmacológicos com o "peixe-borboleta" hawaiano, *Chaetodon militaris*. Somente um único caso de intoxicação por outro tecido diferente da glândula digestiva foi notado. O referente ao intestino de *A. pulmonica*. Em *A. juliana* nem mesmo o extrato da glândula do intestino médio foi tóxico. Watson, portanto, sugere que a toxicidade destes animais pode não ser necessariamente um fenômeno universal e, provavelmente, pode depender de variações na dieta, estação, local de coleta, e ainda, salienta: "if the aforementioned bromo compounds are indeed the toxic material (s), the lack of lethality of *A. juliana* mid gut glands seems entirely logical because this particular species in known to subsist in Hawaii almost entirely upon *Ulva*, (Kay, 1969) a macroscopic green alga which does not contain bromine". O autor ainda enfatiza que esses resultados poderiam também estar influenciados pelo grau de estabilidade e volatilidade da toxina, diferenças na eficiência de extração, degradação parcial pelos processos de extração etc. Posteriormente, Watson & Rayner (1973) ensaiando extratos etéreos e aquosos em ratos, demonstraram que doses subletais do resíduo cru, solúvel em água, injetadas por via intravenosa, produzem hipotensão transitória, bradicardia e apnéia e que a fração solúvel em éter produz hipertensão não bloqueada por agentes antagonistas alfa e beta adrenérgicos e, ainda que o efeito hipotensivo não foi abolido por vagotomia ou tratamento prévio com atropina e benadril.

As relações entre a glândula do intestino médio e a glândula de opalina, se é que existem, não são conhecidas (Watson, *loc. cit.*) e, segundo Blankenship *et al.* (1975), a similaridade do papel fisiológico da Urocanilcolina, tanto em prosobrânquios como opisto-brânquios, poderia ficar estabelecida se fosse comprovada a sua presença tanto na glândula da púrpura como na de opalina destes moluscos. À vista desses resultados o autor do presente trabalho empreendeu estudos farmacológicos com extratos da glândula do intestino médio de *Aplysia brasiliana*, uma das espécies frequentes no litoral brasileiro. Demonstraram que esses extratos contêm princípio (s) colinomimético (s). Uma das ações deste (s) princípio (s) foi uma surpreendente interrupção da ação vagal sobre o coração do sapo. Como se sabe, a ação da Acetilcolina liberada pelo nervo vago no coração pode ser interrompida por meio de drogas ganglioplégicas despolarizantes sintéticas, como o Hexametônio ou Tetraetilamônio que agem ao nível das sinapses intramurais. A Urocanilcolina talvez presente nos extratos, também tem ação despolarizante e, daí, pode ser que no coração do sapo este Colinéster tenha despolarizado mais persistentemente a região do "pacemaker", tornando inócua a ação da Acetilcolina liberada pelo nervo vago (Freitas, 1976). Com o emprego da metodologia adotada por Blankenship *et al.* (*loc. cit.*) e de outros ensaios farmacológicos com estruturas colinoceptivas, comprovou-se a presença de três Colinésteres, tanto na glândula do intestino médio, como na de opalina e dois na glândula da púrpura (Freitas, 1977). As pesquisas em andamento com *A. juliana* também parecem indicar a presença de Colinésteres na glândula do intestino médio.

## Arthropoda

Halstead (1965) enumerou oito espécies de artrópodes marinhos considerados tóxicos: três da família Xiphosuridae (*Carcinoscorpius rotundicauda*, *Tachypleus gigas* e *T. tridentatus*), uma da fam. Sacculinidae (*Sacculina carcini*), um da fam. Hippidae (*Emerita analoga*) e três da fam. Xanthidae (*Angatea sp.*, *Eriphia norfolcensis*, *Xanthodes reynaudi*). As intoxicações humanas pelo xiphosurídeos, pelo menos para a espécie *Carcinoscorpius rotundicauda*, parecem ser devidas a um componente tóxico das massas de ovos, tecidos e vísceras durante a estação reprodutiva do ano, que usualmente dentro de trinta minutos provoca tonturas, dores de cabeça, náuseas, diminuição do pulso, vômitos e fraqueza geral (Trishnananda *et al.*, 1966). Outros sintomas mais severos podem ocorrer como paralisias musculares, perda da consciência e a morte sobrevem em 16 horas. O cirripédio *S. carcini* é uma parasita dos tecidos de caranguejos, que parece elaborar substâncias desconhecidas quimicamente, inibidoras do crescimento do seu hospedeiro e alterar suas características sexuais (Lévy, 1923; Halstead, 1965). Em relação aos anomuros, *E. analoga* possui uma toxina que tem sido registrada como a Saxitoxina, obtida provavelmente pela ingestão de dinoflagelados do gênero *Gonyaulax*, que produz paralisia, coma e morte, quando injetada intraperitonealmente em camundongos (Sommer, 1932). Bagnis (1970) registrou um caso clínico de envenenamento por "coconut crab" (*Birgus latro*), um anomuro terrestre amplamente distribuído em certos atóis do Pacífico, que provoca os seguintes sintomas: hipersecreção, tontura, ileo adinâmico e adinamia.

Em relação aos crustáceos decápodes braquiuros, foi realizada uma investigação epidemiológica nas Ilhas de Ryukyu e Amami, no Japão, e as espécies *Platypodia granulosa* e *Zosimus aeneus* provocaram intoxicações com sintomas e sinais semelhantes aos induzidos por baiacus e mariscos tóxicos, ou seja, envenenamento por tetrodotoxina e saxitoxina, respectivamente. O produto dos caranguejos foi facilmente dializável, solúvel em água e metanol e insolúvel em muitos solventes orgânicos (Hashimoto *et al.*, 1967, 1969). Mais tarde Konosu *et al.* (1968) estudaram a "crab toxin" comparativamente com a saxitoxina e a tetrodotoxina, tendo em vista a grande semelhança farmacológica destes compostos. A análise cromatográfica em papel e camada delgada da "crab toxin", obtida do exoesqueleto de *Zosimus aeneus*, mostrou semelhança com a saxitoxina e acentuadas diferenças com a tetrodotoxina.

Inoue *et al.* (1968) examinaram 722 espécimes, abrangendo 56 espécies de várias ilhas japonesas, e encontram um novo caranguejo tóxico, o *Atergatis floridus*. A toxicidade de três espécies de caranguejos xantídeos foi estudada por Konosu *et al.* (1969), os quais examinaram 145 espécies de *Z. aeneus*, 35 de *P. granulosa* e 144 de *A. floridus*, coletadas nas Ilhas Amami e Oshima, em todas as estações anuais. Estes autores determinaram a quantidade de toxina em diferentes tecidos em *Z. aeneus*, espécie considerada muito tóxica e, em ordem decrescente de toxidez, o resultado desta análise foi o seguinte: exoesqueleto e músculos dos apêndices; vísceras; músculos do cefalotórax, endofragma e brânquias e, finalmente, os ovários. Segundo eles, existem registros de intoxicações humanas por caranguejos tóxicos no Arquipélago Fiji e nas Ilhas Gilbert, estendendo-se assim, a distribuição dos mesmos, ao sul do Oceano Pacífico.

Noguchi *et al.* (1969) identificaram a "crab toxin" como sendo a própria Saxitoxina, empregando a cromatografia de troca-iônica e espectro de absorção infra-vermelho. Entretanto, Teh & Gardiner (1970) distinguiram a "crab toxin" das conhecidas neurotoxinas, Saxitoxina e Tetrodotoxina, baseando-se em certas propriedades químicas e farmacológicas.

Posteriormente, duas outras espécies foram registradas como tóxicas nas Filipinas, *Demania toxica* e *Lophozozymus pictor* (Garth, 1972; Alcalá & Halstead, 1970; Teh & Gardiner, 1970, 1974; Gonzalez & Alcalá, 1977).

Um interessante aspecto comportamental foi notado pelo Autor deste trabalho em alguns crustáceos decápodes braquiuros, durante coletas no litoral do Estado de São Paulo (Brasil). Espécies, tais como: *Eriphia gonagra*, *Pachygrapsus transversus*, *Goniopsis cruentata*, *Mithrax hispidus*. Quando manuseados e expostos a variações térmicas, esses animais expelem, através da boca, seu suco digestivo, que juntamente com a água bombeada da câmara branquial, forma uma espuma que chega a cobrir a carapaça, sugerindo um comportamento defensivo. Sabe-se que vários insetos, como ortópteros, mantídeos, larvas de lepidópteros frequentemente regurgitam uma gota de fluido intestinal através da boca, quando são manuseados e em alguns casos o fluido tem função repelente contra predadores (Brower & Brower, 1964). Ensaios farmacológicos preliminares com os fluidos digestivos e homogeneizados de glândulas do intestino médio dos crustáceos menciona-

dos sugerem a presença de um (ou mais) composto biologicamente ativo solúvel em água, termo-estável e dializável que diminui a excitabilidade muscular de forma reversível. Esta pesquisa se acha em andamento no sentido da melhor purificação da (s) substância (s), a fim de esclarecer ações farmacológicas e interações entre os organismos na comunidade.

## Conclusões

Os estudos no campo dos compostos biologicamente ativos de origem marinha ainda são escassos na América Latina, talvez pela maior atenção ainda voltada para a agricultura e a pecuária, em detrimento do interesse pelos recursos marinhos. Todavia estudos de ecologia química, face a perspectiva de uma maior utilização desses recursos deveriam ser deste já realizados, com vistas a um crescente e mais variado consumo de organismos marinhos, envolvendo um maior contato com o mar por parte dos exploradores desses recursos. Recorde-se que, nesse contexto, tornou-se necessário recentemente fabricar soros anti-venenos contra medusas (Baxter *et al.*, 1968). Além de se constituírem num inestimável potencial de fontes de proteínas, os organismos marinhos vêm fornecendo, pelos compostos bioativos que possuem, importantes ferramentas para pesquisa fisiológica e, até, matéria prima para defensivos agrícolas, como é o caso da Nereistoxina. Drogas com finalidades terapêuticas, como os nucleosídeos arabinosínicos, isolados de esponjas (Bergmann & Feeney, 1951) têm servido como matéria prima para inibidores de tumores e o Ácido Kaínico isolado da alga rodofíceia *Digenea simplex* é usado como anti-helmíntico especialmente no Japão (Murakami *et al.*, 1955).

Certas espécies marinhas, ainda necessitam de melhores investigações, como é o caso, p. ex., do gênero *Aplysia*. Kandel (1976) salienta que os estudos neurofisiológicos deste animal se acham muito bem adiantados, tendo a espécie sido selecionada pelos neurobiologistas devido às grandes vantagens de análise de seu sistema nervoso central, cujos neurônios gigantes servem como bons materiais para pesquisa. Mas, segundo o autor, muito pouco foi realizado sobre a fisiologia dos outros sistemas e o comportamento.

Muitos aspectos químicos, toxicológicos, farmacológicos e as implicações médicas de compostos biologicamente ativos de invertebrados marinhos estão muito bem detalhados nos trabalhos de Courville *et al.* (1958); Halstead (1965); Russell (1965), 1967, 1971); Russell & Saunders (1967); Nigrelli *et al.* (1967); Southcott (1970); Baslow (1969, 1971); Bücherl & Buckley (1971); Mebs (1973); Martin & Padilha (1973); Ruggieri (1976) e Scheuer (1964, 1977).

Para finalizar, quero apresentar parte do editorial apresentado por Halstead (1976) a The American Academy of Clinical Toxicology and American Association of Poison Control Center Joint Meeting: "... a Saxitoxina está em terceiro lugar entre os mais potentes venenos, apresentando um MLD em torno de 9 µg/kg; assim, e superada apenas pela toxina botulínica A e pela neurotoxina de *Cobra*. Sem dúvida, é cerca de 3.000 vezes mais tóxica do que o Cianeto de Sódio - o veneno de escolha "for dispatching" agentes da CIA, KGB, and FBI". ... " As poucas gramas de Saxitoxina agora nas mãos da CIA, representam uma despesa de vários milhões de dólares, as carreiras de notáveis homens de ciência e muitas décadas. As biotoxinas envolvidas nas investigações da CIA são de extremo valor científico e muito importantes para esclarecimentos de neuroquímica e neurofisiologia básicas. As atividades biodinâmicas destas toxinas são profundas e da maior importância em nossas investigações e na elucidação dos processos patológicos humanos: "someday, it will be seen that these noxious biotoxins possess a dual role of being able to preserve life as well as destroy it"

## Agradecimentos

Sou muito grato ao Prof. Dr. E.G. Mendes pela troca de idéias e revisão do manuscrito e ao Prof. Dr. Edmundo Nonato pela identificação da espécie *Eurythoe complanata*.

## Bibliografia

- ALCALA, A.G. & HALSTEAD, B.W. 1970 Human fatality due to ingestion of the crab *Demania sp* in the Philippines. *Clinical Toxicol.*, 3 (4): 609-611.
- AXELROD, J. & SAAVEDRA, J.M. 1977 Octopamine. *Nature*, 265: 501.
- BAGNIS, R. 1970 A case of coconut crab poisoning. *Clinical Toxicol.*, 3(4): 585-588.
- BASLOW, M.H. 1960 Marine pharmacology. A study of toxins and other biologically active substances of marine origin. Baltimore, Williams & Wilkins, 286p.

- BASLOW, M.H. 1971 Marine toxins. *Ann. Rev. Pharmacol.* 11: 447-454.
- BAXTER, E.H.; MARR, A.G. & LANE, W.R. 1968 Immunity to the venom of the sea wasp, *Chironex flexkeri*. *Toxicon*, 6: 45-50.
- BERGMANN, W. & FEENEY, R.J. 1951 Contributions to the study of marine products. XXXII. The Nucleosides of sponges. *I.J. Org. Chem.*, 16: 981-987.
- BLANKENSHIP, J.E.; LANGLAIS, P.J. & KITTREDGE, J.S. 1975 Identification of a cholinomimetic compound in the digestive gland of *Aplysia californica*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 51C: 129-137.
- BROWER, L.P. & BROWER J.V.Z. 1964 Birds, butterflies, and plant poisons: a study in ecological chemistry. *Zoologica*, N.Y., 49: 137-159.
- BROWN Jr., W.L.; EISNER, T. & WHITTAKER, R.H. 1970 Allomones and kairomones: transpecific chemical messengers. *Bioscience*, 20: 21.
- BUCHERL, W. & BUCKLEY, E.E. 1971 Venomous animals and their venoms. v. 3 Venomous invertebrates. New York, Academic Press, 537p.
- COURVILLE, D.A.; HALSTEAD, B.W. & HESSEL, D.W. 1958 Marine biotoxins: isolation and properties. *Chem. Rev.*, 58: 235-248.
- DAY, J.H. 1967 Polychaeta of Southern Africa, Part I. Errantia. London. *Brit. Mus. (Nat. Hist.)*, 458p.
- DUBOIS, R. 1903 Sur le venin de la glande à pourpre des Murex. *Apud RUSSELL, F.E.* 1971.
- ENDEAN, R. 1972 Aspects of molluscan pharmacology. In: FLORKIN, M. & SCHEER, N.Y., ed. *Chemical zoology. Mollusca*, 7. New York, Academic Press. p. 421-466.
- ERSPAMER, V. 1948 Osservazioni preliminari chimiche e farmacologiche, sulla murexina. *Experientia*, 4: 226-228.
- ERSPAMER, V. & BENATI, O. 1953 Identification of murexine as beta (imidazolyl-(4)-acetyl-choline. *Science*, 117: 161-162.
- ERSPAMER, V. & GLASSER, A. 1957 The pharmacological actions of murexina (Urocanylcholine). *Brit. J. pharmacol. Chemother.*, 12: 176-184.
- FEDER, H.M. 1967 *Apud MACKIE, A.M.* 1975.
- FLORKIN, M. 1966 Aspects moléculaires de l'adaptation et de la phylogénie. Paris, Masson, 258p.
- FLURY, F. 1915 Über das Aplysiengift. *Apud RUSSELL, F.E.* 1971.
- FOX, H.M. 1924 *Apud MACKIE, A.M.* 1975.
- FREITAS, J.C. 1977 Ocorrência de esteres de colina em *Aplysia brasiliensis* Rang, 1828 (Mollusca, Gastropoda, Opisthobranchia). 2ª SEMANA DE SEMINÁRIOS DE BIOLOGIA MARINHA, São Sebastião, S.P. - Anais Acad. bras. Ciênc. (No prelo).
- FREY VOGEL, T.A. & PERRET, B.A. 1973 Notes on toxinology. *Experientia*, 29 (11): 1317-1452.
- GARTH, J.S. 1972 *Demania toxica*, a new species of poisonous crab from the Philippines. *Micronesica*, 7 (1/2): 179-183.
- GHIRETTI, F. 1960 Toxicity of octopus saliva against Crustacea. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 90: 726-741.
- GONZALEZ, R.B. & ALCALA, A.C. 1977 Fatalities from crab poisoning on Negros Island, Philippines. *Toxicon*, 15: 169-170.
- GRANT, P.T. & MACKIE, A.M. 1977 Drugs from the sea: fact or fantasy? *Nature*, 267: 786-788.
- HALSTEAD, B.W. 1959 Dangerous marine animals. Cambridge, Cornell marit. Press. 146 p.
- HALSTEAD, B.W. 1965 Poisonous and venomous marine animals of the world. I. Invertebrates. Washington, U. S. Gov. Printing Office, 994p.
- HALSTEAD, B.W. 1976 Shellfish emotionalism. *Clinical Toxicology*, 9 (1): 1-2.
- HASHIMOTO, Y.; KONOSU, S.; INOUE, A. & NOGUCHI, T. 1967 Occurrence of toxic crabs in Ryukyu and Amami Islands. *Toxicon*, 5: 85-90.
- HASHIMOTO, Y.; KONOSU, S.; INOUE, A.; SAISHO, T. & MIYAKE, S. 1969 Screening of toxic crabs in the Ryukyu and Amami Islands. *Bull. Jap. Soc. scient. Fish.*, 35 (1): 83-87.
- HIGA, T. & SCHEWER, P.T. 1975 Antitumor activity in mice of tentacles of two tropical sea annelids. *Apud GRANT, P.T. & MACKIE, A.M.* 1977.
- HOWE, N.R. & SHEIKH, Y.M. 1975 Anthopleurine. A sea-anemone alarm pheromone. *Science*, 189: 386-388.
- HUANG, C.L. & MIR, G.N. 1972 Pharmacological investigation of salivary gland of *Thais haemastoma* (Clench). *Toxicon*, 10: 111-117.
- INOUE, A.; NOGUCHI, T.; KONOSU, S. & HASHIMOTO, Y. 1968 A new toxic crab, *Atergatis floridus*. *Toxicon*, 6: 119-123.
- JULLIEN, A. 1940 Variations dans les temps de la teneur des extraits de glande à pourpre en substances actives sur le muscle de sangsue. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 123: 524-527.
- KANDEL, E.R. 1976 Cellular basis of behaviour. An introduction to behavioral neurobiology. San Francisco, W.H. Freeman, 727p.
- KARLSON, P. & LUSCHER, M. 1959 Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. *Nature*, Lond., 183: 55-56.
- KAY, E.A. 1969 The aplysiidae of the Hawaiian Islands. *Apud WATSON, M.* 1973.
- KITTREDGE, J.S.; TAKAHASHI, F.T.; LINDSEY, J. & LASKER, R. 1974 Chemical signals in the sea: marine allelochemicals and evolution. *Bull. Fish. Wildl. Serv. U.S.*, 72: 1-12.
- KOHN, A.J.; SAUNDERS, P.R. & WIENER, S. 1960 Preliminary studies on the venom of the marine snail *Conus*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 90: 706-725.
- KONOSU, S.; INOUE, A.; NOGUCHI, T. & HASHIMOTO, Y. 1968 Comparison of crab toxin with Saxitoxin and Tetrodotoxin. *Toxicon*, 6: 113-117.
- KONOSU, S.; INOUE, A.; NOGUCHI, T. & HASHIMOTO, Y. 1969 A further examination on the toxicity of three species of xanthid crab. *Bull. Jap. Soc. scient. Fish.*, 35 (1): 88-92.
- LÉVY, R. 1923 Sur la toxicité des tissus de la sacculine (*Sacculina carcini* Thomp.) vis-à-vis du crabe (*Carcinus maenas* Penn.) et sur la recherche de réactions d'immunité chez ce dernier. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 48: 291-294.
- MACKIE, A.M., 1975. Chemoreception. In: MALINS, D.C. & SARGENT, J.R., ed. - *Biochemical and biophysical perspectives in marine biology*, II. New York, Academic Press, 359p.
- MACKIE, A.M. & GRANT, P.T. 1974 Interspecies and intraspecies chemoreception by marine invertebrates. In: GRANT, P.T. & MACKIE, A.M., *Chemoreception in marine organisms*. London. Academic Press, 295p.
- MARGALEF, F., 1974. *Ecologia*. Barcelona, Ediciones Omega, 951p.
- MARTIN, D.F. & PADILLA, G.M., 1973 *Marine pharmacognosy. Action of marine biotoxins at the cellular level*. New York. Academic Press, 317p.
- MURAKAMI, S.; TAKEMOTO, T.; TEI, Z. & DAIGO, K. 1955 Effective principles of *Digenea simplex* VIII. Structure of kainic acid. *Apud MARTIN, D.F. & PADILLA, G.M.*, ed. 1973.
- NARAHASHI, T. 1973 Mode of action of Nereistoxin on excitable tissues. In: MARTIN, D.F. & PADILLA, G.M., ed. 1973.
- NIGRELLI, R.F. STEMPIEN, Jr. M.F.; RUGGIERI, G.D.; LIGUORI, V.R. & CECIL, J.T. 1967 Substances of potential biomedical importance from organisms. *Federation Proc.*, 26 (4): 1197-1205.
- NOGUCHI, T.; KONOSU, S. & HASHIMOTO, Y. 1969. Identity of the crab toxin with Saxitoxin. *Toxicon*, 7: 323-326.
- QUILLIAM, J.P. 1957 The mechanism of action of Murexine on neuromuscular transmission in the frog. *Br. J. pharmac. Chemother.*, 12: 388-392.
- RASKOVÁ, H., ed. 1971 *Pharmacology and toxicology of naturally occurring toxins*. IUPHAR, v.2. Oxford, Pergamon Press, 299p.
- ROSEGHINI, M.; ERSPAMER, V.; RAMORINO, M.L. & GUTIERREZ, J.E. 1970 Choline esters, their precursors and metabolites in the hypobranchial gland of prosobranchiate molluscs, *Concholepas concholepas* and *Thais chocolata*. *Eur. J. Biochem.*, 12: 468-473.
- ROSEGHINI, M. & FICHMAN, M. 1973 Choline esters and imidazole acids in extracts of the hypobranchial gland of *Thais haemastoma*. *Comp. gen. Pharmacol.*, 4: 251-257.
- RUGGIERI, G.D., 1976 Drugs from the sea. Marine organisms with novel chemical constituents are excellent sources of new drugs. *Science*, 194: 491-497.
- RUSSELL, F.E., 1965. Marine toxins and venomous and poisonous marine animals. *Adv. mar. Biol.*, 3: 284 p.
- RUSSELL, F.E. 1967 Comparative pharmacology of some animal toxins. *Federation Proc.*, 26 (4): 1206-1224.
- RUSSELL, F.E. 1971 Pharmacology of toxins of marine organisms. In: RASKOVÁ, H. ed. 1971.
- RUSSELL-HUNTER, W.D. 1968 *A biology of lower invertebrates*. New York, MacMillan, 181 p.
- RUSSELL, F.E. & SAUNDERS, P.R. 1967 *Animal toxins*. Oxford, Pergamon Press, 428p.
- SASNER, Jr., J.J., 1973 Comparative studies on algal toxins. In: MARTIN, D.F. & PADILLA, G.M., ed. 1973.
- SAWAYA, P., 1966 Toxic marine invertebrates. Venomous and noxious fishes of fresh water. *Mem. Inst. Butantan*, 33 (1): 31-34.

- SCHEUER, P.J. 1964 The chemistry of toxins isolated from some marine organisms. *Fortschr. Chem. Org. NatStoff*, 22: 265-278.
- SCHEUER, P.J. 1977 Chemical communication of marine invertebrates. *BioScience*, 27(10): 664-668.
- SOMMER, H., 1932. The occurrence of the paralytic shellfish poison in the common sand crab. *Science*, 76:574-575.
- SONDHEIMER, E. & SIMEONE, J.B. 1970 Chemical ecology. Apud KITTREDGE, J.S.; TAKAHASHI, F.T.; LINDSEY, J. & LASKER, R. 1974.
- SOUTHCOTT, R.V., 1970. Human injuries from invertebrate animals in the Australian Seas. *Clinical Toxicol*, 3 (4): 617-636.
- STALLARD, M.O. & FAULKNER, D.J., 1974. Chemical constituents of the digestive gland of the sea hare *Aplysia californica*. - I. Importance of diet. *Comp. Biochem. Physiol.*, 49B: 25-35.
- TABRAH, F.L.; KASHIWAGI, M. & NORTON, T.R. 1970 Antitumor activity in mice of tentacles of two tropical sea ane- lids. *Science*, 170: 181-183.
- THRISHNANANDA, M.; TUCHINDA, D.; YIPINSOI, T. & OON- SOMBAT, P. 1966 Poisoning following the ingestion of the horseshoe crab (*Carcinoscorpius rotundicauda*): Report of four cases in Thailand. Apud BASLOW, M.H. 1960.
- TWAROG, B.M.; HIDAKA, T. & YAMAGUCHI, H. 1972 Resis- tance to Tetrodotoxin and Saxitoxin in nerves of bivalve molluscs. A possible correlation with paralytic shellfish poisoning. *Toxicon*, 10: 273-278.
- VICENTE, D. & JULLIEN, A. 1938 Richesse de la glande a pour- pre des *Murex* en esters de la choline, *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 127: 1506.
- WATSON, M., 1973. Midgut gland toxins of Hawaiian sea hares. I. Isolation and preliminary toxicological observation. *Toxi- con*, 11: 259-267.
- WATSON, M. & RAYNER, M.D. 1973 Midgut gland toxins of Hawaiian sea hares. II. A preliminary pharmacological study. *Toxicon*, 11: 269-276.
- WHITTAKER, V.P., 1960 Pharmacologically active choline esters in marine gastropods. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 90:695-705.
- WHITTAKER, R.H. & FEENY, P.P. 1971 Allelochemicals: chemical interaction between species. *Science*, 171: 757-770.
- WINKLER, L.R. 1961 Preliminary tests of the toxin extracted from Californian sea hares, of the genus *Aplysia*. *Pacific Sc.*, 15: 211-214.
- WINKLER, L.R. 1969 Distribution of organic bromine compounds in *Aplysia californica* Cooper, 1963. *Veliger*, 11: 268-271
- WINKLER, L.R.; TILTON, B.E. & HARDINGE, M.G. 1962 A cho- linoergic agent extracted from sea hares, *Arch. Int. Pharmaco- dyn.*, 137 (1/2): 76-83.
- YALDWYN, J.C. 1965. Blistering from bristle worm. *Aust. Nat. Hist.*, 15: 86.