



## Ricina, a toxina da mamona

Fomos indagados sobre a ricina em decorrência do fato ocorrido nos Estados Unidos em 16 de abril de 2013. Nesta data, uma carta destinada ao senador de Mississippi, Roger Wicker, foi interceptada em uma agência de correios em Washington contendo uma substância tóxica, que após testes, foi confirmado ser ricina.



Figura 1 - Fruto da *Ricinus communis*

Ricina é uma toxina potencialmente letal, facilmente obtida de *Ricinus communis* (mamona), uma planta que cresce abundantemente ao redor do mundo, em regiões de clima temperado-quente e tropical. A mamona é cultivada como planta ornamental, para o uso comercial, devido ao óleo obtido a partir de suas sementes e, além disso, nasce como erva daninha (Pincus et al., 2011). No Brasil, ela é amplamente distribuída, sendo comumente encontrada em quintais, terrenos baldios, matas ou lavouras abandonadas (Akisue; Oliveira, 1993; Schvartsman, 1992).

Essa toxina é facilmente extraída com elevado grau de pureza e a baixo custo, não necessitando para isso de grande conhecimento técnico. Além disso, ela é quimicamente estável, podendo ser armazenada sem refrigeração por longo período de tempo, com pouca perda de sua atividade, o que a torna prontamente disponível para o uso como arma biológica. Nas últimas décadas, têm ocorrido algumas situações, bem documentadas, de preparo dessa toxina para usos execráveis, inclusive para fins condenáveis como o de assassinato. (Pelat et al., 2009; Pincus et al., 2011).

Embora a maioria das intoxicações por ricina descritas na literatura médica resultem da ingestão de sementes da mamona e aconteçam principalmente devido à exposição acidental, envolvendo crianças e tentativas de suicídio, entre adultos, há também relatos da administração parenteral do composto isolado, a toxina ricina (RT), em tentativas de assassinato e suicídio. (Coopman et al., 2009; Pelat et al. 2009; Pincus et al., 2011).

A ingestão de oito sementes de mamona bem mastigadas pode causar a morte de um indivíduo adulto de 70 kg (Pelat et al. 2009; Pincus et al. 2011). A RT, um composto hidrossolúvel, tem DL50, por ingestão, estimada para humanos, de 1 mg/kg. Os valores da DL50 da RT, por via parenteral, em camundongos, variam de 5 a 10 µg/kg e são semelhantes aos da DL50 após administração da RT pela via respiratória (Pelat et al. 2009).

A ricina é uma glicoproteína composta de duas cadeias polipeptídicas, A e B, ligadas por ponte dissulfeto. A cadeia-B é uma lectina específica para galactose, que se liga aglicolipídeos e glicoproteínas presentes na superfície de todas as células de vertebrados, permitindo a internalização da toxina por endocitose. A cadeia A é uma N-glicosidase, que, por sua vez, cliva o RNA ribossômico 28S, em local específico (resíduo de adenina 4324), o que resulta em inibição irreversível da síntese proteica e eventual morte celular (Gaillardardi & Pepin, 1999; Pelat et al., 2009; Pincus et al., 2011).

A exposição de humanos a ricina, devido à ingestão de sementes de mamona, é bem documentada, existem mais de 1.000 casos relatados na literatura. A ricina somente é liberada das sementes se suas cascas são rompidas e, a mastigação ou trituração das sementes facilita a liberação dessa toxina, com consequente aumento dos efeitos produzidos. Os sinais e sintomas manifestados compreendem gastroenterite aguda, depleção de fluidos e eletrólitos, hemorragia gastrointestinal, hemólise e hipoglicemia. A morte ocorre devido a choque hipovolêmico e a mortalidade é de aproximadamente 2% (Challoner & McCarron, 1990; Gaillardardi & Pepin, 1999; Pincus et al., 2011).



**Figura 2** - Semente da *Ricinus communis*

De outro modo, as informações existentes sobre a exposição de humanos a RT, por qualquer uma das vias, oral, parenteral e respiratória, são escassas. Todos os estudos de avaliação da toxicidade oral da RT têm sido realizados em animais pequenos, principalmente roedores. Em alguns casos, os roedores não são os substitutos mais adequados para o homem, visto que a mucosa oral e a mucosa do esôfago desses animais e de humanos são muito diferentes. Assim, especialmente no caso da ricina, para avaliar os riscos associados à

exposição oral a RT em populações humanas é de especial importância, a realização de estudos em espécies de animais mais adequadas, como os primatas não humanos (Pincus et al., 2011).

A maioria dos estudos para a avaliação da toxicidade de RT na forma de aerossol tem sido realizada em roedores e, nesse caso, os resultados têm sido confirmados pelos dados obtidos de estudos em primatas não humanos. Quando RT é inalada, o tamanho da partícula do aerossol correlaciona-se inversamente com a gravidade do dano pulmonar, ou seja, quanto menor a partícula, maior é sua capacidade de penetrar no pulmão e causar dano. Os danos mais importantes ocorrem nos pulmões e consistem em necrose e inflamação levando a edema pulmonar não cardiogênico e infiltração de células do sistema imunológico. Usualmente, a morte ocorre devido à falência respiratória (Pincus et al., 2011).

Com respeito à injeção de RT, do mesmo modo que para as outras vias, existem poucos dados de humanos. Após a injeção, observa-se necrose tecidual no sítio de aplicação, com relato imediato de dor no local. Dentro de poucas horas, manifesta-se resposta inflamatória sistêmica, com ocorrência de febre e hipotensão, resultando em sintomas como de gripe, sugestivos de várias outras doenças. Sistemicamente, a injeção de RT resulta em intensa necrose linfóide local, hemorragia gastrointestinal, necrose hepática, nefrite e esplenite difusas. Alterações nas transaminases hepáticas, amilase, creatininas e bilirrubina e mioglobina foram relatadas após a exposição. RT exerce sua toxicidade em diferentes tipos de células e, por isso, não é possível apontar a exata causa da doença (Pincus et al., 2011).

Conforme o exposto, os sintomas clínicos da intoxicação por RT variam dependendo da via de exposição e comparada às vias oral e parenteral, a inalação dessa toxina na forma de aerossol tem maior potencial de causar dano ou a morte em um número maior número de pessoas, num único evento.

Diferentes populações de risco exigem abordagens distintas para sua proteção. A imunização, por meio de vacina, é uma medida preventiva e, portanto, é a abordagem mais lógica, por exemplo, para unidades militares de enfrentamento ao inimigo que se supõe ter RT em seu arsenal.

Atualmente, vários tipos de vacinas anti-RT estão em fase desenvolvimento (Pincus et al., 2011).

Os civis, para os quais a probabilidade de exposição a RT é pequena, ênfase deve ser dada ao tratamento pós-exposição. Em geral, os tratamentos pós-exposição são de dois tipos: terapias de suporte, não específicas e uso terapêutico de agentes anti-RT, específicos. No presente momento, apenas as terapias de suporte são disponíveis, pois não existem ainda antídotos específicos para a ricina aprovados para o uso, apesar de vários alvos terapêuticos estarem sendo investigados, tendo em vistas o desenvolvimento dos mesmos (Pincus et al., 2011).

As terapias de suporte devem incluir a eliminação da ricina residual do corpo por lavagem exaustiva dos tecidos expostos (derme ou mucosas) e lavagem gastrointestinal. A manutenção do balanço adequado de fluidos e de eletrólitos é essencial. Após a exposição a RT na forma de aerossol, pode ser necessário suporte respiratório, que pode incluir o emprego de oxigênio suplementar e ventilação artificial. Nos casos mais graves, o uso de fármacos vasopressores pode ser necessário para atenuar o colapso circulatório. Corticosteróides e terapias dirigidas à inibição das citocinas inflamatórias podem controlar a inflamação, que causa muitas das patologias, especialmente as decorrentes da exposição ao aerossol (Pincus et al., 2011).

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Antidotes for toxicological emergencies: A practical review. Jeanna M. Marraffa, Victor Cohen, and Mary Ann Howland. *Am J Health-Syst Pharm*—Vol 69 Feb 1, 2012.
2. Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care. Dart et al. *Annals of Emergency Medicine*. Volume 54:3; pag 386-394.