

## Artigo

**Produtos Naturais de Algas Marinhas Bentônicas**

Teixeira, V. L.

*Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (3), 343-362. Data de publicação na Web: 30 de outubro de 2012<http://www.uff.br/rvq>**Marine Natural Products from Seaweeds**

**Abstract:** Natural products from seaweeds have been studied with the aim of finding new drugs of industrial value, understanding their ecological role, and well as establishing the limits of taxonomic species, genera and families of marine algae. The present review shows the main features of natural products from seaweeds of the Divisions Chlorophyta – Class Ulvophyceae (green seaweeds), Ochrophyta – Class Phaeophyceae (Brown seaweeds) and Rhodophyta (red seaweeds). The most important examples of natural products isolated in the Brazilian coast are presented along with their main biological activities and their ecological, evolutionary and taxonomic importance.

**Keywords:** Marine natural products; seaweeds; potential utilization.

**Resumo**

Produtos naturais de algas marinhas bentônicas são estudados com o objetivo de se buscar novas substâncias de valor industrial, para o conhecimento de seu papel ecológico e como uma ferramenta poderosa no estabelecimento dos limites taxonômicos de espécies, gêneros e famílias de algas marinhas. A presente revisão mostra as principais características dos produtos naturais de macroalgas marinhas pertencentes às Divisões Chlorophyta – Classe Ulvophyceae (macroalgas verdes marinhas), Ochrophyta – Classe Phaeophyceae (macroalgas pardas marinhas) e Rhodophyta (macroalgas vermelhas). São apresentados os principais exemplos de produtos naturais isolados de espécies da costa brasileira, suas principais atividades biológicas observadas, sua importância ecológica, taxonômica e evolutiva.

**Palavras-chave:** Produtos naturais marinhos; algas marinhas bentônicas; usos potenciais.

\* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Marinha, ALGAMAR Laboratório de Produtos Naturais de Algas Marinhas, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

✉ [valerialaneuville@gmail.com](mailto:valerialaneuville@gmail.com) e [valerialaneuville@id.uff.br](mailto:valerialaneuville@id.uff.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20130033](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130033)

## Produtos Naturais de Algas Marinhas Bentônicas

Valéria L. Teixeira

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Marinha, ALGAMAR Laboratório de Produtos Naturais de Algas Marinhas, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

\* [valerialaneuville@gmail.com](mailto:valerialaneuville@gmail.com) e [valerialaneuville@id.uff.br](mailto:valerialaneuville@id.uff.br)

*Recebido em 7 de outubro de 2012. Aceito para publicação em 29 de outubro de 2012*

1. Algas Marinhas Bentônicas
2. Uso tradicional das algas marinhas bentônicas e o potencial dos produtos naturais
3. Produtos Naturais de algas verdes marinhas
4. Produtos Naturais de algas pardas marinhas
5. Produtos Naturais de algas vermelhas marinhas
6. Conclusões e Perspectivas no Brasil

### 1. Algas Marinhas Bentônicas

As algas marinhas bentônicas são multicelulares e crescem fixas ao substrato consolidado. Algumas possuem adaptações para a sua sobrevivência em substratos arenosos ou lodosos e outras podem formar, a partir de fragmentos, complexas comunidades flutuantes como no Mar de Sargaços e no Triângulo das Bermudas.<sup>1</sup> Podem ser distintas pela sua coloração, ou seja, pela abundância de seus pigmentos principais. As algas verdes (Divisão Chlorophyta) possuem as clorofilas *a* e *b* como pigmentos mais abundantes. Por sua vez, as algas pardas (Divisão Ochrophyta – Classe Phaeophyceae) possuem clorofilas *a* e *c*, mas os carotenoides são os seus pigmentos mais abundantes. As algas vermelhas (Divisão Rhodophyta) possuem a clorofila *a*, mas

produzem pigmentos vermelhos, as ficoeritrinas, como os mais abundantes, conferindo-lhes à coloração vermelha (Figura 1).

As algas verdes, segundo critérios ultraestruturais modernos<sup>2</sup> estão subdivididas em quatro classes (Prasinophyceae, Charophyceae, Ulvophyceae e Chlorophyceae). Dentre essas, a classe Ulvophyceae possui cinco ordens (Ulotrichales, Ulvales, Cladophorales, Bryopsidales e Dasycladales<sup>3</sup>), são de habitat marinho, em particular, na região entremarés e estão bem representadas na flora brasileira por 29 gêneros.<sup>4</sup>

As algas pardas da Classe Phaeophyceae são reconhecidas pelo seu grande tamanho, servindo de fonte de alimento de inúmeros animais marinhos, como *Macrocystis pyrifera*, que é responsável por criar

autênticas florestas no Oceano Pacífico, podendo crescer 30 cm por dia e ir até aos 65 m de comprimento. No Brasil, não há algas pardas tão grandes, destacando-se entre as maiores, a alga *Laminaria abyssalis*, cujo extrato mostrou-se ativo no combate ao

vírus *herpes simplex*<sup>5</sup> (Figura 2). A classe possui 98% de espécies marinhas e estão representadas, na costa brasileira, por espécies de oito ordens, em especial, Dictyotales e Fucales.<sup>6</sup>



**Figura 1.** Fotos da alga verde *Caulerpa* (Chlorophyta, Ulvophyceae), da alga parda *Sargassum* (Ochrophyta, Phaeophyceae) e da alga vermelha *Plocamium* (Rhodophyta). Fotos de Roberto Villaça e do Laboratório ALGAMAR



**Figura 2.** *Macrocystis pyrifera* – Detalhe da floresta de “kelps” na Costa da Califórnia. Foto obtida em <http://www.earthwindow.com/images/kelpforest.jpg>. *Laminaria abyssalis* no fundo do mar e material coletado. Fotos de Gilberto Menezes Amado Filho

As rodófitas ou algas vermelhas constituem o grupo com o maior número de espécies na costa brasileira, sendo a ordem Ceramiales a mais representativa. As rodófitas são quase exclusivamente macroscópicas, marinhas e bentônicas.

Podem ter coloração rósea, vermelha, violeta, roxa, esbranquiçada pela impregnação de carbonato de cálcio (calcárias) (Figura 3), preta ou até mesmo esverdeada, quando em águas superficiais ou em sistemas continentais de água doce.



**Figura 3.** As algas calcárias são impregnadas de carbonato de cálcio, ocorrem em todos os oceanos desde zonas entre marés até grandes profundidades e, ao lado dos corais, são os principais responsáveis pela construção de recifes naturais. Fotos obtidas em [http://www.faperj.br/boletim\\_interna.phtml?obj\\_id=4370](http://www.faperj.br/boletim_interna.phtml?obj_id=4370) e em <http://www.algaebase.org/>

## 2. Uso tradicional das algas marinhas bentônicas e o potencial dos produtos naturais

As algas marinhas são organismos usados como matéria-prima de produtos como medicamentos, combustíveis, cosméticos, além de servirem como alimento animal e humano. São usadas para branquear papel, na composição do envoltório de cápsulas de medicamentos, na fabricação de tintas e de cosméticos e como aditivos na indústria alimentícia (Figura 4). As algas marinhas servem de alimento como os *sushis*, substâncias espessantes e estabilizantes em sorvetes, doces, derivados de carnes, peixes e leite (como o ágar-ágar e as carragenanas, ambos produzidos pelas algas vermelhas).

São hoje conhecidos muitos outros usos de macroalgas marinhas, como na regeneração óssea para enxertos odontológicos compostos por fosfato de cálcio proveniente de rodófitas marinhas calcárias das espécies *Corallina officinalis* e *Amphiroa ephedra* (FRIO's Algipore - Densply®).

Os produtos naturais ou metabólitos secundários são mediadores de interações ecológicas e ocorrem em grupos específicos de organismos. Por isso, o seu estudo no Brasil está relacionado à várias linhas de pesquisa, de biólogos, bioquímicos a químicos. Estes estudos envolvem o isolamento e a elucidação estrutural de novas moléculas, a obtenção de substâncias com atividades biológicas para o favorecimento humano como fármacos e anti-incrustantes,

o seu papel ecológico, a sua importância evolutiva e o seu uso como marcadores taxonômicos, filogenéticos e biogeográficos. Em cada grupo de algas, serão exemplificados os estudos realizados com algas bentônicas da costa brasileira.

No Brasil, desde 2005, foi constituída a Redealgas (Rede Nacional em Biotecnologia de Macroalgas Marinhas). Trata-se de uma rede de pesquisa e constitui um importante fórum para a discussão de programas de pesquisas e linhas de ações para o desenvolvimento da Ciência, Tecnologia e Inovação sobre a biodiversidade marinha do litoral brasileiro. A Redealgas conta com a colaboração de pesquisadores, que se dedicam ao estudo das diferentes áreas do conhecimento científico e tecnológico das macroalgas, e de representantes de órgãos governamentais, não governamentais e de empresas envolvidas na produção e aproveitamento das macroalgas marinhas. A redealgas está disponível no endereço <http://redealgas.ibict.br/>.

A Redealgas possui várias áreas temáticas, como: o mapeamento da diversidade das macroalgas e desenvolvimento de estratégias de conservação de recursos genéticos *in situ* e *ex-situ*; a ecologia, o manejo e a conservação, a fisiologia, a maricultura e o uso sustentável; o isolamento, a identificação e a caracterização de moléculas; a caracterização das atividades biológicas, a modelagem, a síntese, as modificações químicas e a expressão de moléculas bioativas, e o desenvolvimento de produtos, a proteção da propriedade intelectual = patentes e a produção de insumos de aplicação industrial.



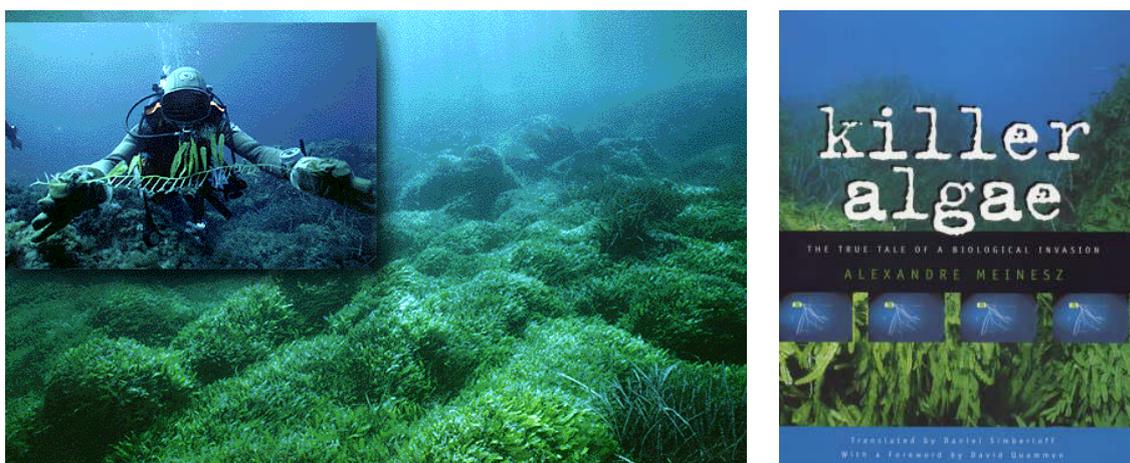
**Figura 4.** Algas frescas para consumo humano usados na culinária oriental; copos comestíveis feitos de ágar-ágar, que resolvem os problemas relacionados à produção de lixo, desperdício de água e poluição e o famoso *sushi* (bolinho de arroz enrolado na alga vermelha do gênero *Porphyra*)

### 3. Produtos Naturais de algas verdes marinhas

As algas verdes marinhas são pouco estudadas quanto à química de produtos naturais no mundo e, principalmente, no Brasil. Dentre os representantes das Ulvophyceae, são interessantes as algas tropicais e subtropicais da ordem Bryopsidales. Estas são caracterizadas pela produção de terpenos contendo o grupamento (*E,E*) 1,4-diacetoxibutadieno e seus derivados (**1-3**) (Figura 6). Os representantes do gênero *Caulerpa*, conhecidas por sua grande capacidade de invadir e colonizar grandes áreas em diversas

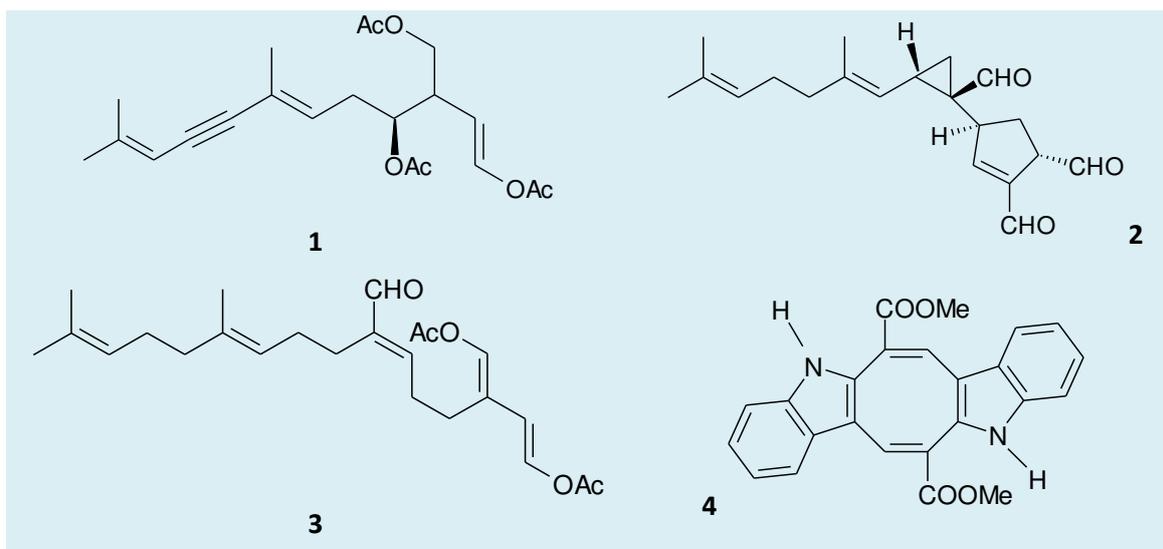
costas do mundo, como por exemplo, *Caulerpa taxifolia*. Esta alga invadiu o Mar Mediterrâneo (conhecida como “killer algae” = alga mortífera), provavelmente a partir do esvaziamento acidental de um aquário do Museu de Mônaco (Figura 5).

Algas desse gênero são capazes de se desenvolver em qualquer tipo de substrato e sua multiplicação é favorecida pela sua capacidade de sintetizar algumas toxinas, como a caulerpenina (**1**).<sup>7</sup> Outros terpenóides bioativos foram isolados de outros gêneros da ordem Bryopsidales, como o halimedatrial (**2**), isolado de representantes do gênero *Halimeda*<sup>8</sup> e o udoteal (**3**) de espécies de *Udotea*.<sup>8</sup>



**Figura 5.** Aspecto geral do fundo do Mar Mediterrâneo mostrando a dispersão da alga *Caulerpa taxifolia* e a capa do livro de Alexandre Meinesz, “Killer algae” sobre a invasão dessa espécie na Europa. Fotos obtidas no endereço

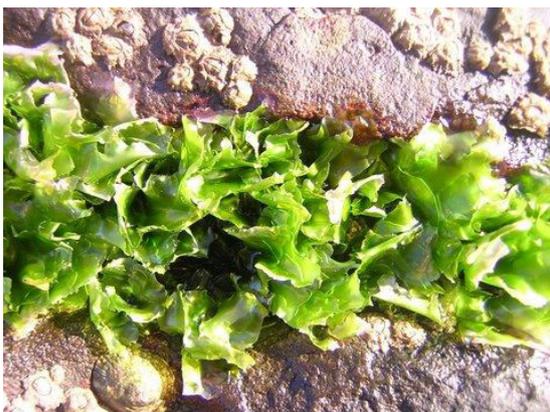
<http://schofie.wordpress.com/2008/01/29/mutant-killer-seaweed-of-doom>



**Figura 6.** Produtos naturais de algas verdes marinhas bentônicas, típicos da ordem Bryopsidales, que ocorrem em regiões de águas quentes – tropicais e subtropicais

No Brasil, poucos estudos foram realizados com produtos naturais de algas verdes bentônicas marinhas. A literatura brasileira sobre essas algas são restritas a algumas atividades biológicas de extratos de *Caulerpa racemosa*, na inibição da enzima  $\alpha$ -amilase do seu extrato em acetona,<sup>9</sup> em ensaios com melanomas humanos,<sup>10</sup> nos efeitos anti-inflamatórios e antinoceptivos do extrato em acetato de etila<sup>11</sup> e como

defesa química frente a herbívoros.<sup>12</sup> Além desses, poucos estudos foram feitos com outros extratos de algas verdes, dentre eles, o de Mendes et al<sup>13</sup> que avaliaram a atividade antiviral dos extratos de *Ulva fasciata* (Figura 7), uma alga verde oportunista, abundante em áreas degradadas como a Baía de Guanabara, na replicação do metapneumovírus humano (HMPV).



**Figura 7.** Aspecto geral da alga verde marinha *Ulva* presa ao substrato rochoso. Foto de Bernardo Antonio Perez da Gama. Foto da alga *Halimeda* obtida em <http://rosiesmarinepage.synthasite.com/halimeda-macroalgae.php>

Há poucos estudos brasileiros sobre o isolamento e a elucidação estrutural de produtos naturais de algas verdes bentônicas

marinhas, com exceção de alguns estudos com a caulerpina (**4**) (Figura 6). A caulerpina é um dímero do ácido 3-indol-acrílico isolado

de mais de 12 espécies de *Caulerpa* e de *Codium decorticatum*, *Halimeda incrassata* (Figura 7) e das algas vermelhas *Laurencia majuscula*, *Hypnea musciformis*, *Caloglossa leprieuri* e *Chondria armata*.<sup>14</sup> O isolamento desse produto em inúmeras algas sem relação filogenética inviabilizou-o como um marcador taxonômico das algas do gênero *Caulerpa*, como proposto por alguns autores.<sup>15</sup>

No Brasil, a caulerpina (4) foi testada como agente antiviral contra o vírus da diarréia viral bovina (BVDV) com resultados pouco expressivos.<sup>16</sup> Além disso, conforme resultados anteriormente comentados, novos extratos foram testados e a caulerpina foi o princípio ativo responsável pela atividade anti-inflamatória e antinociceptiva observada nos extratos de *Caulerpa racemosa* e *C. mexicana*.<sup>17-19</sup>

A atividade antioxidante de frações de *Halimeda incrassata* também foi estabelecida em estudos feitos por pesquisadores brasileiros, porém não foram isolados os seus princípios ativos.<sup>20</sup> Outras algas verdes foram avaliadas quanto ao seu potencial antioxidante, como, por exemplo, os extratos metanólicos de *Codium decorticatum*, *Enteromorpha intestinalis*, *Ulva fasciata* e *Chaetomorpha antennina*.<sup>21</sup>

#### 4. Produtos Naturais de algas pardas marinhas

As algas pardas marinhas constituem o grupo mais bem estudado no Brasil em todas as linhas de pesquisa já mencionadas: isolamento de novas moléculas, estudo de suas potenciais atividades biológicas, ecologia química, taxonomia, filogenia e biogeografia baseadas em dados químicos de seus produtos naturais.

A química de produtos naturais de algas

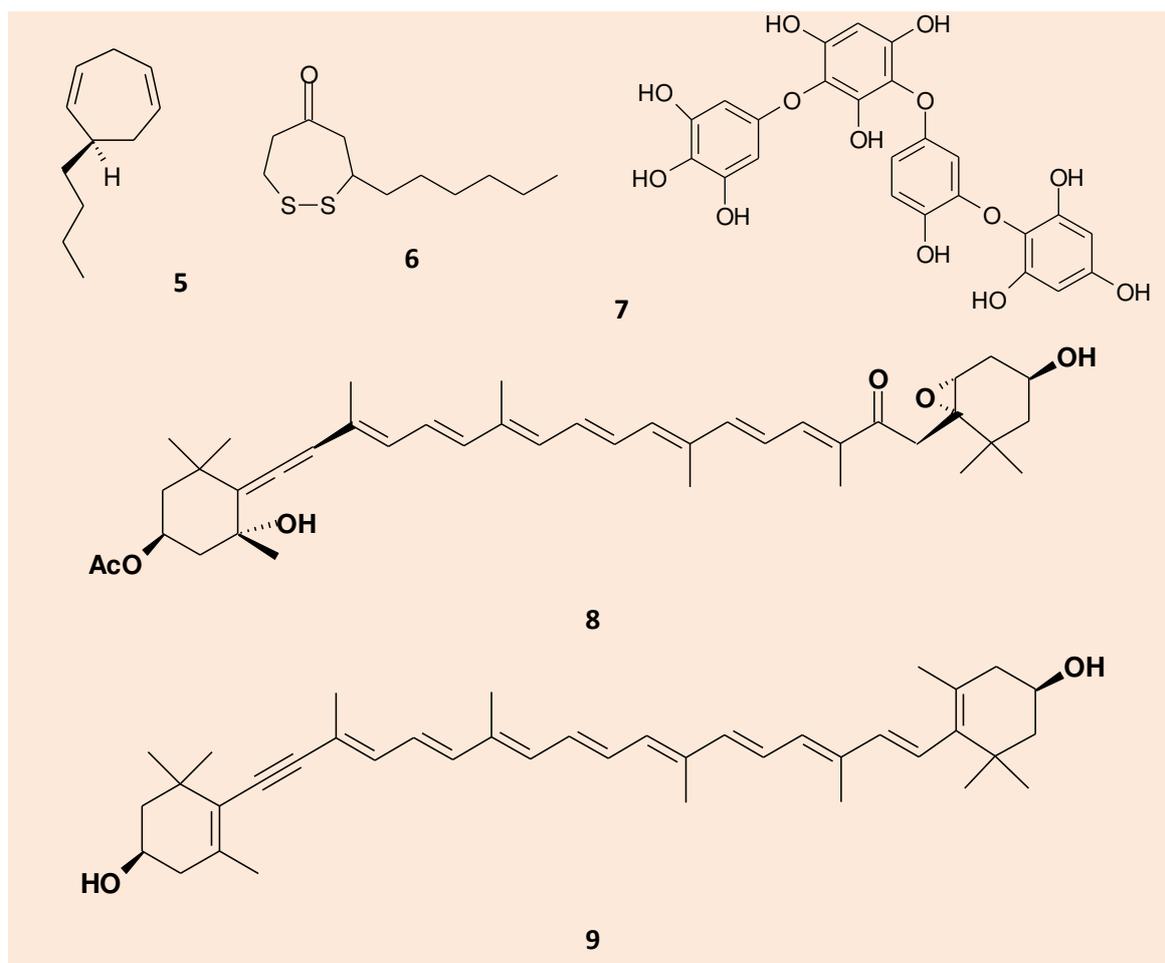
pardas marinhas abrange desde hidrocarbonetos voláteis que atuam como feromônios sexuais (5) como o dictyopterenos C',<sup>22</sup> a compostos com enxofre que conferem aroma típico a algumas espécies<sup>23</sup> (6), polifenóis<sup>24</sup> (7), carotenoides (8-9)<sup>25</sup>, esteróis e terpenóides (10-12)<sup>26</sup> (Figuras 8 e 9).

Os hidrocarbonetos constituem um "bouquet" de substâncias voláteis que atuam como feromônios sexuais<sup>22</sup> e os compostos com enxofre parecem estar relacionados com uma estratégia para minimizar a herbivoria.<sup>23</sup>

Os polifenóis, os carotenoides, os terpenos e os Esteróis foram analisados como marcadores taxonômicos. Os diferentes tipos de polifenóis observados nas algas pardas, como fucóis, floretóis, acil-fenóis, e outros estão relacionados às diferentes ordens de feofíceas,<sup>24</sup> sendo, portanto, marcadores em um nível hierárquico mais alto. Os carotenoides, por sua vez, foram utilizados como marcadores taxonômicos e filogenéticos para todas as classes de algas. Os resultados obtidos mostraram que esses importantes pigmentos caracterizam a capacidade de síntese de cada classe.<sup>22</sup>

As feofíceas, que são pardas devido à predominância de carotenoides sobre as clorofilas, pertencem ao grupo de algas que possuem as xantofilas mais complexas e oxidadas, na sua maior parte, com grupamentos alênicos (8) e acetilênicos (9). Portanto, são algas que foram capazes de incorporar o oxigênio livre em suas moléculas de carotenoides. O estudo também estabeleceu quais as reações químicas que o grupo das feofíceas é capaz de realizar, aproximando-as de outros grupos de algas, como os dinoflagelados e as diatomáceas.<sup>25</sup>

Os esteróis encontrados em algas pardas são marcadores da classe, sendo os mais abundantes o fucosterol e o isofucosterol, distintos dos esteróis principais de outras classes de algas.<sup>27</sup>



**Figura 8.** Exemplos de hidrocarboneto volátil que atua como feromônio sexual (**5**), de um composto contendo enxofre (**6**), um polifenol (**7**) e dois carotenoides típicos de algas pardas da classe Phaeophyceae, a fucoxantina (**8**) e a diadinoxantina (**9**)

Os terpenos constituem os produtos naturais mais estudados no mundo e no Brasil. São substâncias que atuam nas relações ecológicas como minimizadores de herbivoria e como anti-incrustantes. Eles possuem potencial para diversas atividades biológicas e servem como marcadores taxonômicos e biogeográficos para alguns gêneros ou famílias.

Diterpenos isolados de muitas espécies de algas pardas da ordem Dictyotales foram testados para deter ou minimizar a herbivoria de vários invertebrados marinhos, como o (4*R*,7*R*,14*S*)-4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diacetóxi-14-hidroxi-dolastano-1(15),8-dieno (**10**), considerada como uma defesa química de *Canistrocarpus cervicornis* contra o ouriço do mar *Lytechinus variegatus* (Figura 9).<sup>28</sup> Outro

diterpeno, o (1*R*,2*E*,4*R*\*,6*E*,8*S*\*,10*S*\*,11*S*\*,12*R*\*)-10,18-diacetóxi-8-hidroxi-2,6-dolabelladieno (**11**), isolado de *Dictyota pfaffii* coletada no Atol das Rocas, além de ser uma defesa química contra o mesmo ouriço do mar,<sup>29</sup> tem propriedades anti-incrustantes (Figura 9).<sup>30</sup> Uma revisão sobre os extratos, frações e produtos isolados responsáveis pela atividade anti-incrustante das algas bentônicas, foi realizada por pesquisadores brasileiros<sup>31</sup> (Figura 10).

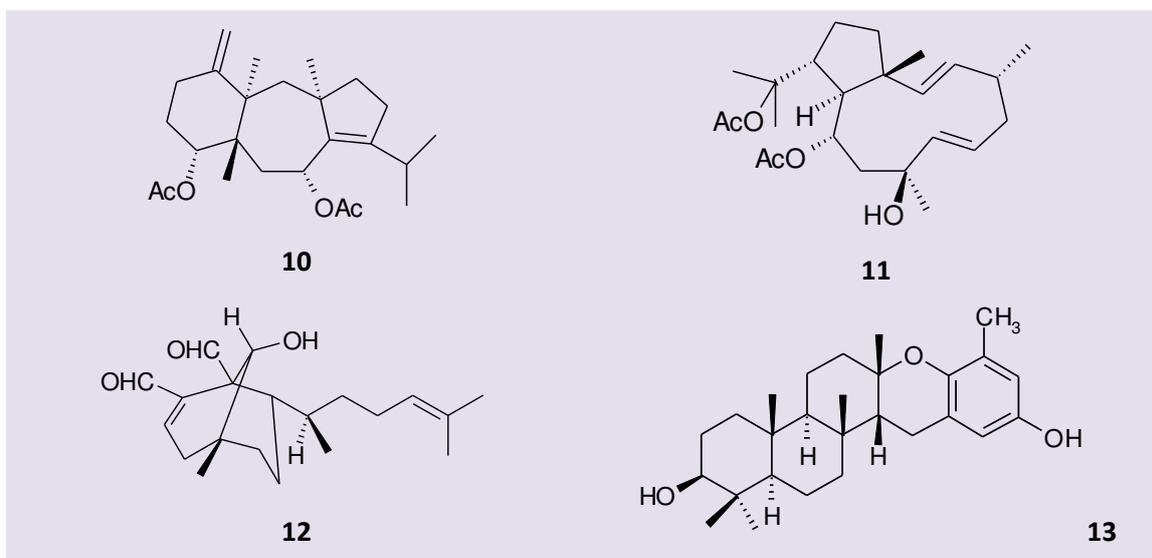
Seguindo uma ótica ambiental, em trabalhos recentes foram testados o efeito de extratos e de diterpenos na fertilização e nas primeiras etapas de desenvolvimento do ouriço do mar *Lytechinus variegatus*,<sup>32</sup> como o dolastano **10** isolado de *C. cervicornis*.

Outros aspectos foram observados, como a variabilidade dos componentes químicos principais e do principal diterpeno, o (6*R*)-6-hidroxicotomano-3,4-dieno-1,17-dial (**12**) (Figura 9), de *Dictyota menstrualis* entre os gametófitos femininos e masculinos (estágios sexuais) e o esporófito (estágio assexuado).<sup>33</sup>

Na linha ambiental e com possibilidade de utilização em maricultura, o meroditerpeno epitaondiol (**13**), isolado de *Styopodium*

*zonale*, em ensaios de campo e de laboratório foi capaz de induzir o assentamento de larvas do mexilhão *Perna perna*<sup>34</sup> (Figura 10).

Muitos resultados foram obtidos utilizando-se os terpenos como marcadores taxonômicos. Dentro da ordem Dictyotales, três grupos foram estabelecidos levando-se em conta a composição química, em particular, os tipos de terpenos.

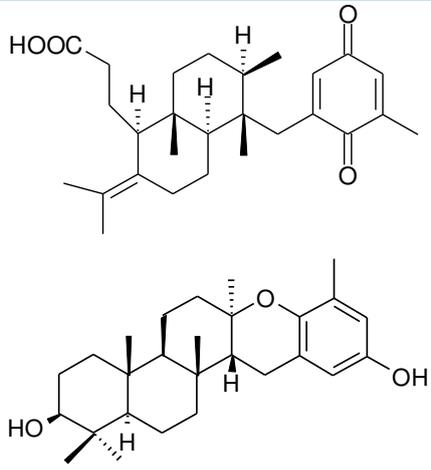
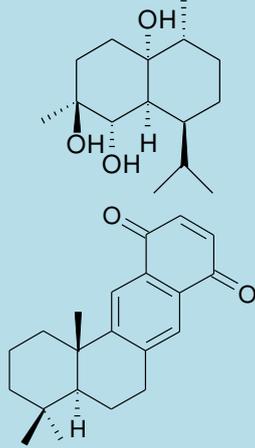
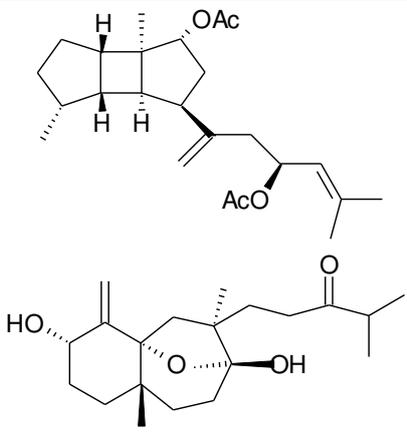


**Figura 9.** Exemplos de diterpenos de algas pardas bentônicas coletadas na costa brasileira com atividades biológicas relacionadas ao meio ambiente



**Figura 10.** Fotos de diferentes espécies de algas pardas bentônicas marinhas do gênero *Dictyota*. No centro, foto de *Dictyota paffii* coletada no Atol das Rocas (RN), que apresentam refringência azul, quando submersa, relacionada à presença de polifenóis. Fotos de Roberto Villaça

**Quadro 1.** Grupos químicos de algas pardas marinhas da ordem Dictyotales com os gêneros estudados classificados de acordo com a sua composição química, suas principais características e exemplos<sup>6</sup>

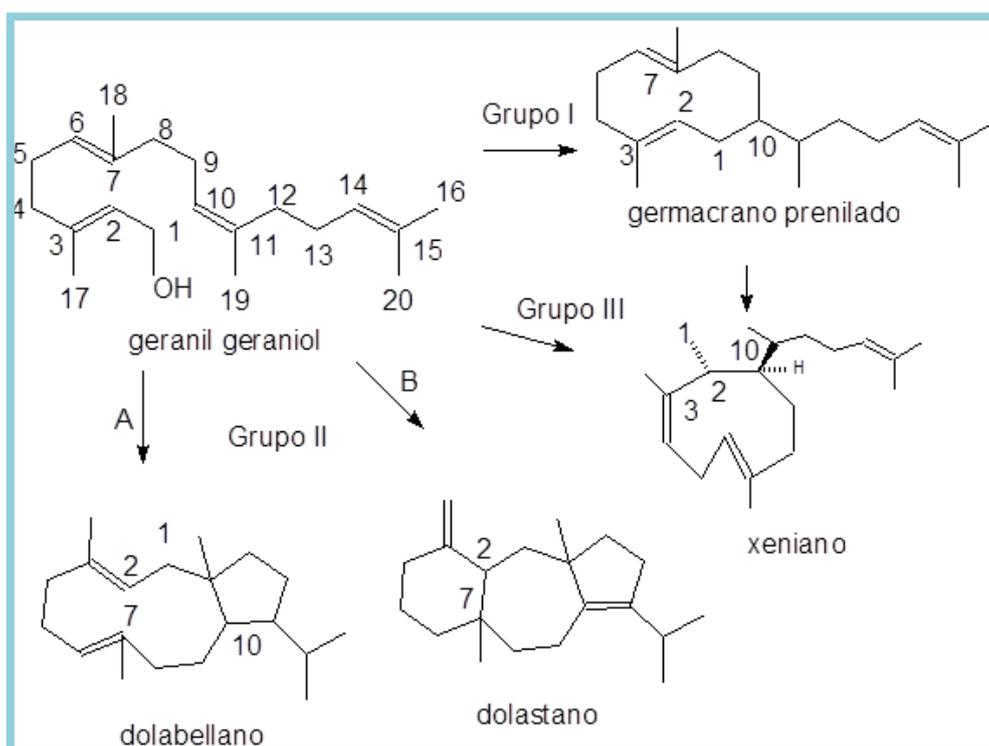
Grupo químico	Química de Produtos Naturais	Gêneros estudados	Exemplos
<b>GRUPO STYPOPODIUM</b>	Produtores de meroditerpenos (diterpenos unidos a fenóis) Baixa produção de esteróis Meroditerpenos mais elaborados que nos representantes da ordem Fucales.	<i>Styopodium</i>	
<b>GRUPO DICTYOPTERIS</b>	Sesquiterpenos simples ou sesquiterpenos unidos ao floroglucinol Produtores de grande quantidade de esteróis Produzem muitas substâncias com enxofre.	<i>Dictyopteris</i> e <i>Taonia</i>	
<b>GRUPO DICTYOTA</b>	Grande produção de diterpenos policíclicos com grande diversidade estrutural (mais de 350 moléculas conhecidas de 34 esqueletos carbônicos) Baixa produção de esteróis	<i>Canistrocarpus</i> , <i>Dictyota</i> (incluindo <i>Dilophus</i> , <i>Glossophora</i> e <i>Pachydictyon</i> , <i>Sapatoglossum</i> , <i>Stoechospermum</i> e <i>Rugulopterix</i> )	

Para investigarmos o valor dos diterpenos como marcadores taxonômicos das algas do grupo Dictyota da costa brasileira, a partir de 1983, foram realizados estudos sobre os perfis químicos dessas algas. Essas investigações compreenderam desde o cuidado na coleta, com a adequada identificação por ficologistas, o estabelecimento de sua composição terpenoídica por técnicas conjugadas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/ME), o estudo de sua variabilidade latitudinal, até o cálculo de seus índices taxonômicos e estudos de similaridade química.<sup>35-40</sup> Uma revisão sobre a taxonomia química dessas algas foi recentemente publicada.<sup>41</sup>

Os resultados obtidos levaram a compreensão da evolução do gênero e as

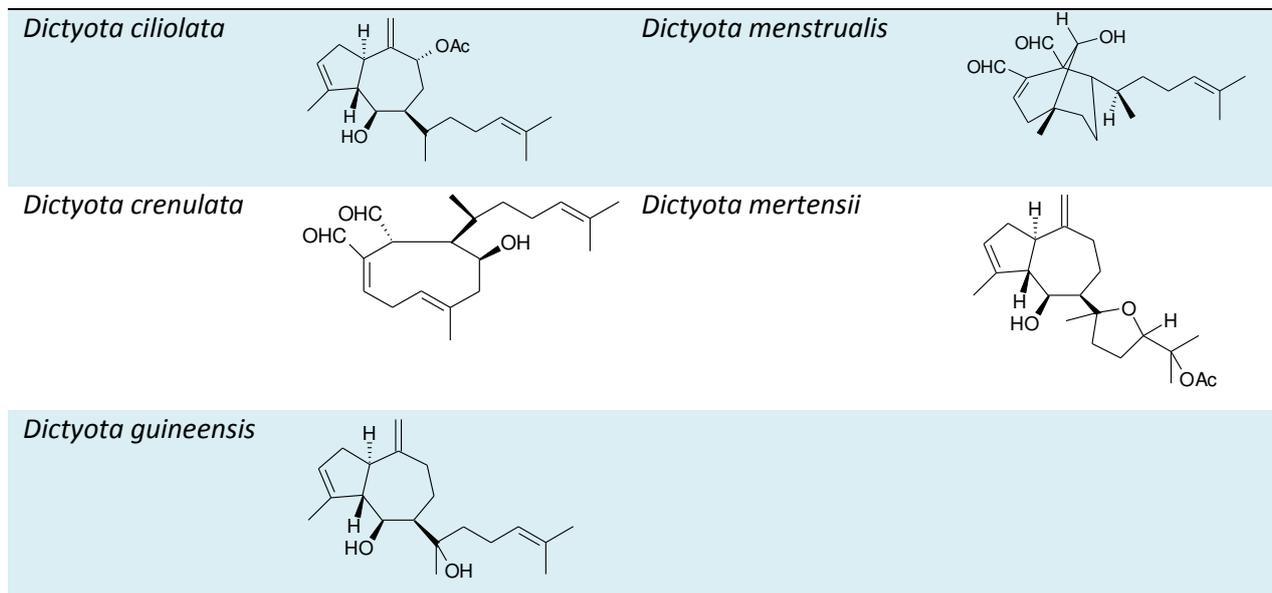
espécies foram agrupadas segundo a sua capacidade de produzir os diferentes tipos de diterpenos. A Figura 11 apresenta uma proposta biogenética resumida dos diterpenos produzidos pelas espécies. Essas propostas, a ocorrência nas espécies, a análise estrutural e o uso de índices taxonômicos foram muito importante para a compreensão da taxonomia e da evolução do gênero.<sup>6,42</sup>

A partir das análises, as espécies foram agrupadas em três grupos. As espécies do grupo A produzem diterpenos derivados da primeira ciclização do precursor, o geraniol geraniol, entre os carbonos 1 e 10. Todos os diterpenos com esqueletos derivados do germacrano prenilado. A partir da contração do anel do germacrano prenilado são formados os xenianos e seus derivados (grupo III) (Quadro 2).



**Figura 11.** Proposta biogenética resumida dos diterpenos que ocorrem em algas do grupo Dictyota

**Quadro 2.** Espécies de algas pardas do gênero *Dictyota* pertencentes ao grupo taxonômico A que produzem diterpenos derivados do germacrano prenilado



O grupo taxonômico B é formado pelas espécies que produzem diterpenos derivados das ciclizações entre os carbonos 1, 11 e 1, 14 a partir do geranyl geraniol. São algas da costa brasileira cujos diterpenos, principalmente dolabellanos, são encontrados em grande abundância, representando mais de 5% da massa seca da alga. Formam esse grupo as espécies *Dictyota pfaffii* e *Dictyota dolabellana*, espécie nova estabelecida no Brasil baseada em critérios químicos e morfológicos.<sup>43</sup>

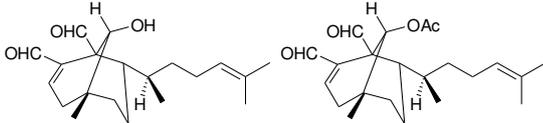
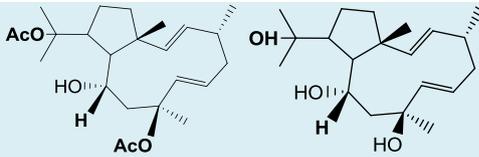
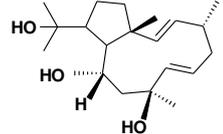
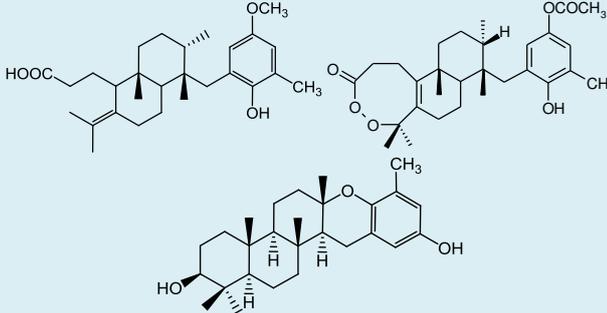
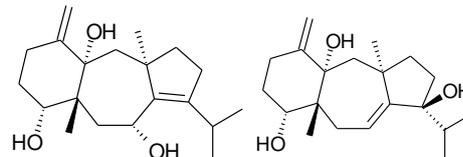
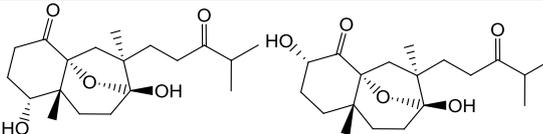
O grupo C é constituída de algas cujos diterpenos são originados da mesma forma que os anteriores, porém com estereoquímica diferente nos centros quirais. A não ocorrência dos dois tipos nas mesmas espécies foi um argumento importante para o estabelecimento do grupo C como distinto

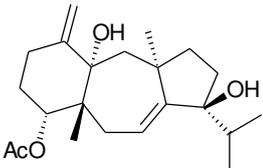
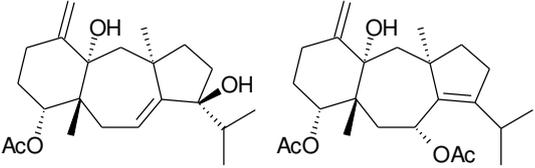
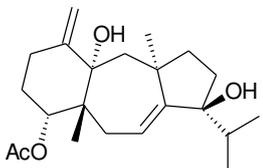
do grupo B. As algas desse grupo pertencem ao gênero *Canistrocarpus* e sintetizam dolastanos e secodolastanos.<sup>38,44-46</sup>

Muitos artigos sobre a atividade biológica dos diterpenos dessas algas foram publicados. A parceria entre o ALGAMAR e outros grupos de pesquisa foi crucial para o estabelecimento dessas atividades. O Quadro 3 apresenta exemplos de produtos naturais de algas pardas e suas respectivas atividades biológicas. Como nas algas verdes, há vários artigos de atividades biológicas de extratos de algas pardas.<sup>56-58</sup>

Sem dúvida, os produtos naturais de algas pardas marinhas têm um grande potencial para diversas atividades biológicas, sendo o grupo de macroalga mais estudado no Brasil em relação à química de produtos naturais.

**Quadro 3.** Espécies de algas pardas investigadas e seus respectivos locais de coleta, produtos naturais isolados, especificações e referências dos artigos. HIV-1 = vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida tipo 1, SIDA ou AIDS, HSV-1 = vírus da herpes simplex humano tipo 1

Espécie investigada	Local de coleta	Produtos Naturais testados	Especificações <sup>referência</sup>
<b>a) ANTIVIRAIS</b>			
<i>Dictyota menstrualis</i>	Búzios, RJ		Diterpenos contra o vírus HIV-1 e HSV-1 <sup>16,47-49</sup>
<i>Dictyota paffii</i>	Atol das Rocas, RN		Diterpenos contra o vírus HSV-1 <sup>16,49</sup>
<i>Dictyota paffii</i>	Atol das Rocas, RN		Diterpenos contra os vírus HIV-1 e HSV-1 <sup>49-53</sup>
<i>Stypodium zonale</i>	Búzios, RJ		Diterpenos contra o vírus HSV-1 <sup>54</sup>
<i>Canistrocarpus cervicornis</i>	Búzios, RJ		Diterpenos contra o vírus HSV-1 <sup>55</sup>
<b>b) contra a atividade do veneno de cobra <i>Lachesis muta</i></b>			
<i>Canistrocarpus cervicornis</i>	Búzios, RJ		Neutraliza as atividades hemolítica, proteolítica, hemorrágica e obstrutiva do veneno de cobra. <sup>59</sup>

<i>Canistrocarpus cervicornis</i>	Angra dos Reis, RJ		Neutraliza a atividade hemolítica e obstrutiva do veneno de cobra. <sup>60,61</sup>
<b>c) inibição da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase</b>			
<i>Canistrocarpus cervicornis</i> (como <i>Dictyota cervicornis</i> )	Angra dos Reis, RJ		Inibiram a atividade da enzima <sup>62</sup>
<b>a) anti-leishmania</b>			
<i>Canistrocarpus cervicornis</i>	Angra dos Reis, RJ		Atuam contra <i>Leishmania amazonensis</i> <sup>63</sup>

## 5. Produtos Naturais de algas vermelhas marinhas

O estudo de produtos naturais marinhos de algas vermelhas apresenta algumas peculiaridades em relação às demais algas. Embora constitua um grande número de espécie, mas com biomassa bem menor que a biomassa das algas pardas, algumas são cultivadas na costa de inúmeros países, inclusive no Brasil, que podem servir de fonte para a obtenção de produtos.

As principais algas produzidas experimentalmente no Brasil são espécies de *Gracilaria* e *Hypnea*. Recentemente, a alga *Kappaphycus alvarezii*, originária das Filipinas e introduzida no Brasil em 1995, teve seu cultivo liberado pelo IBAMA para a região entre a Baía de Sepetiba, RJ, e Ilha Bela, SP.<sup>64</sup>

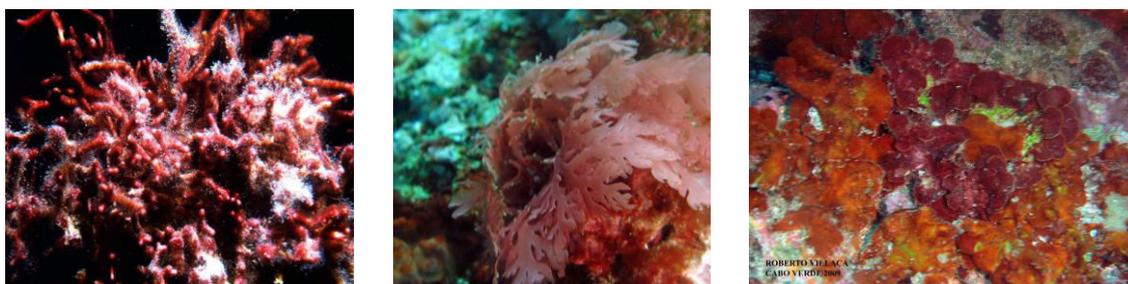
Os produtos naturais de algas vermelhas caracterizam-se pela grande abundância de substâncias com atividade biológica. São principalmente substâncias halogenadas de várias classes químicas, de halometanos a triterpenóides.

As espécies de *Plocamium* e *Laurencia* estão entre as mais estudadas de algas vermelhas e caracterizam-se pela produção de mono e sesquiterpenos halogenados, respectivamente. No Brasil, as espécies desses gêneros foram as mais estudadas.

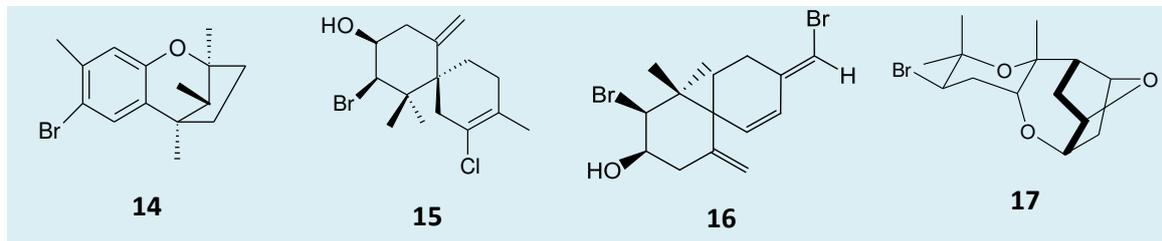
No Brasil, os produtos naturais das espécies do gênero *Laurencia* são os mais estudados, em particular, os sesquiterpenos (14-17)<sup>65-81</sup> e acetogeninas (Figura 14). Esses estudos abrangem o isolamento e identificação dos produtos naturais, diversas atividades biológicas, o seu papel ecológico e o uso como marcadores taxonômicos.



**Figura 12.** Cultivo da alga vermelha *Kappaphycus alvarezii* na Baía de Ilha Grande, costa sul do Estado do Rio de Janeiro. Fotos obtidas em <http://www.algaebase.org>



**Figura 13.** Fotos de rodófitas dos gêneros *Galaxaura*, *Plocamium* e *Peyssonniella* cedidas por Roberto Villaça



**Figura 14.** Sesquiterpenos isolados das algas vermelhas *Laurencia caduciramulosa* (**14**) de *L. dendroidea* (**15**), de *L. filiformis* (**16**) e de *L. aldingensis* (**17**), todas coletadas na costa brasileira

Os produtos naturais das espécies de *Laurencia* coletadas na costa brasileira apresentam várias atividades biológicas, como antitripanossômica,<sup>73</sup> antileishmania,<sup>74,79</sup> antiviral contra o vírus HSV-1, antifúngica,<sup>75</sup> citotóxica<sup>77</sup> e antihelmíntica<sup>65</sup>. Uma das atividades mais interessantes de utilização industrial estabelecida para um produto natural de alga vermelha foi a de anti-incrustante do elatol (**15**), produto majoritário de *Laurencia dendroidea*.

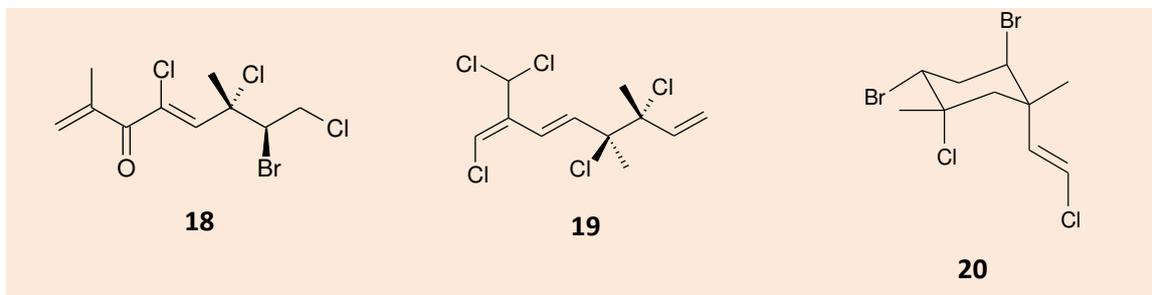
Estudos realizados no Brasil estabeleceram também o papel ecológico do

produto majoritário de *Laurencia dendroidea*<sup>67,83</sup> (como *L. obtusa* no artigo) e de *Laurencia microcladia*<sup>72</sup> como defesa química frente a diferentes herbívoros, como o ouriço do mar.

Os produtos naturais das algas vermelhas do gênero *Plocamium* também foram estudados no Brasil. Monoterpenos cíclicos ou acíclicos, na maioria poli-halogenados caracterizam essas algas, de onde pode ser isolado o monoterpeno plocamenona (**18**) (Figura 15), um dos mais potentes produtos naturais mutagênicos conhecidos até hoje.<sup>84-86</sup>

Monoterpenos halogenados foram isolados no Brasil de *Plocamium brasiliense*<sup>87-88</sup> e apresentaram importância taxonômica e

atividade antiviral contra o vírus HSV-1 (e.g. **19-20**) (Figura 15).



**Figura 15.** Monoterpenos halogenados isolados das algas vermelhas do gênero *Plocamium*

A partir de outros gêneros menos prolíferos na síntese de produtos naturais, foram obtidos bromofenóis sulfatados de *Osmundaria obtusiloba*,<sup>89</sup> substâncias aromáticas, inclusive uma inédita sulfatada de *Bostrychia tenella* e *Bostrychia radicans*<sup>90-91</sup>, neurotoxinas de *Galaxaura marginata*,<sup>92-93</sup> e outras.

Algas cultivadas na costa brasileira foram pouco estudadas. No entanto, os extratos apolares de *Gracilaria domingensis* e *Gracilaria birdiae*, contendo carotenoides, ácidos graxos, colesterol e sitosterol apresentaram atividade antioxidante. Em outro estudo, os extratos polares dessas algas apresentaram atividade antioxidante.<sup>95</sup>

## 6. Conclusões e Perspectivas no Brasil

Dos micro-organismos às algas e animais, quase a totalidade dos filos encontra-se nos oceanos. Esses seres vivos guardam substâncias desconhecidas que atuam na comunicação entre espécimes, na defesa contra herbívoros e predadores, entre espécies competidoras, na reprodução ou simplesmente como produtos de reserva ou sobras de seu metabolismo. Uma substância que atue como mediador químico para um organismo pode ser também a esperança para o tratamento ou cura de doenças<sup>96</sup>.

As algas marinhas bentônicas da costa brasileira apresentam um grande número de produtos naturais das mais variadas classes de substâncias que podem servir de importante ferramenta para o entendimento das interações ecológicas no meio marinho, como auxiliares na delimitação de espécies e gêneros e como protótipos para avaliação de drogas.

O Brasil com uma costa de 8.698 km e portador de grande diversidade biológica não deve ficar de fora dos avanços que os estudos de prospecção química das algas bentônicas podem fornecer.

### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Oliveira, E. C.; Silva, B. N. T.; Amancio, C. E. Algas Marinhas: das origens ao futuro. *Sci. Am.* **2009**, Ser. Oceanos 2, 70. [Link]
- <sup>2</sup> Lee, R. E. *Phycology*. Cambridge University Press:New York, 2008. [CrossRef]
- <sup>3</sup> Wynne, M. J. *Nova Hedwigia* **2005**, 129, 1. [CrossRef]
- <sup>4</sup> Pedrini, A. G.; *Macroalgas (Chlorophyta) e gramas marinhas (Magnoliophyta) do Brasil*, 1a. ed., Technical Books:Rio de Janeiro, 2011.
- <sup>5</sup> Santos, M. G. M.; Lagrota, M. H. C.; Miranda, M. M. F. S.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Wigg, M. D. *Bot. Mar.* **1999**, 42, 227. [CrossRef]

- <sup>6</sup> Vallim, M. A.; De Paula, J. C.; Pereira, R. C.; Teixeira, V. L. *Biochem. Syst. Ecol.* **2005**, *33*, 1. [[CrossRef](#)]
- <sup>7</sup> Galgani, I.; Pesando, D.; Porthe-Nibelle, J.; Fossat, B.; Girard, J. P. *J. Biochem. Toxicol.* **1996**, *11*, 243. [[CrossRef](#)]
- <sup>8</sup> Paul, V. J.; Fenical, W. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **1986**, *34*, 157. [[Link](#)]
- <sup>9</sup> Teixeira, V. L.; Rocha, F. D.; Houghton, P. J.; Kaplan, M. A. C.; Pereira, R. C. *Fitoterapia* **2008**, *78*, 35. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Rocha, F. D.; Soares, A. S.; Houghton, P. J.; Pereira, R. C.; Kaplan, M. A. C.; Teixeira, V. L. *Phytother. Res.* **2007**, *21*, 170. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Souza, E. T.; de Queiroz, A. C.; de Miranda, G. E. C.; Lorenzo, V. P.; da Silva, E. F.; Freire-Dias, T. L. M.; Cupertino-Silva, Y. K.; Melo, G. M. A.; Santos, B. V. O.; Chaves, M. C. O.; Alexandre-Moreira, M. S. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 115. [[CrossRef](#)]
- <sup>12</sup> Lima, L. M. S.; Alor, R.; Uriostegui, R.; Murray, S. N.; Pereira, R. C. *Bot. Mar.* **2008**, *51*, 21. [[CrossRef](#)]
- <sup>13</sup> Mendes, G. S.; Soares, A. R.; Martins, F. O., de Albuquerque, M. C. M., Costa, S. S., Yoneshigue-Valentin, Y., Gustinari, L. M. S., Santos, N., Romanos, M. T. V. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* **2010**, *52*, 3. [[CrossRef](#)]
- <sup>14</sup> Güven, K. C.; Percot, A.; Sezik, E. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> Schwede, J. G.; Cordellina II, J. H.; Grode, S. H.; James Jr., T. R.; Blackman, A. J. *Phytochemistry* **1986**, *26*, 155. [[CrossRef](#)]
- <sup>16</sup> Pinto, A. M. V.; Leite, J. P. G.; Ferreira, W. J.; Cavalcanti, D. N.; Villaça, R. C.; Giongo, V.; Teixeira, V. L.; Paixão, I. C. N. P. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 813. [[CrossRef](#)]
- <sup>17</sup> Bitencourt, M. A. O.; Dantas, G. R.; Lira, D. P.; Barbosa-Filho, J. M.; de Miranda, G. E. C.; Santos, B. V. O.; Souto, J. T. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Da Matta, C. B. B.; de Souza, E. T.; de Queiroz, A. C.; de Lira, D. P.; de Araújo, M. V.; Cavalcante-Silva, L. H. A.; de Miranda, G. E. C.; Araújo-Júnior, J. X.; Barbosa-Filho, J. M.; Santos, B. V. O.; Alexandre-Moreira, M. S. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> De Souza, E. T.; de Lira, D. P.; de Queiroz, A. C.; da Silva, D. J. C.; de Aquino, A. B.; Mella, E. A. C.; Lorenzo, V. P.; de Miranda, G. E. C.; de Araújo-Júnior, J. X.; Chaves, M. C. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F.; Santos, B. V. O.; Alexandre-Moreira, M. S. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Novoa, A. V.; Andrade-Wartha, E. R. S.; Linares, A. F.; Silva, A. M. O.; Genovese, M. I.; González, A. E. B.; Vuorela, P.; Costa, A.; Mancini-Filho, J. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 53. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> Raymundo, M. S.; Horta, P.; Fett, R. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2004**, *40*, 495. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Kajiwara, T.; Hatanaka, A.; Kodama, K.; Ochi, S.; Fujimura, T. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1805. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Schnitzler, I.; Boland, W.; Hay, M. E. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 1715. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Pereira, R. C.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L.; Kelecom, A. *Insula* **1989**, *19*, 349. [[Link](#)]
- <sup>25</sup> Teixeira, V. L.; Kelecom, A.; Gottlieb, O. R. *Quím. Nova* **1990**, *13*, 293. [[Link](#)]
- <sup>26</sup> Teixeira, V. L. Em *Biologia Marinha*; Pereira, R. C.; Soares-Gomes, A., Eds.; Interciência: Rio de Janeiro, 2009, cap. 19.
- <sup>27</sup> Fleury, B. G.; Pitombo, L. F.; Teixeira, V. L.; Kelecom, A. *Quím. Nova* **1996**, *19*, 37. [[Link](#)]
- <sup>28</sup> Bianco, E. M.; Teixeira, V. L.; Pereira, R. C. *Braz. J. Oceanogr.* **2010**, *58*, 213. [[CrossRef](#)]
- <sup>29</sup> Barbosa, J. P.; Teixeira, V. L.; Pereira, R. C. *Bot. Mar.* **2004**, *47*, 147. [[CrossRef](#)]
- <sup>30</sup> Barbosa, J. P.; Fleury, B. G.; da Gama, B. A. P.; Teixeira, V. L.; Pereira, R. C. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 549. [[CrossRef](#)]
- <sup>31</sup> Da Gama, B. A. P.; Carvalho, A. G. V.; Weidner, K.; Soares, A. R.; Coutinho, R.; Fleury, B. G.; Teixeira, V. L.; Pereira, R. C. *Bot. Mar.* **2008**, *51*, 191. [[CrossRef](#)]

- <sup>32</sup> Ortiz-Ramirez, F. A.; Vallim, M. A.; Cavalcanti, D. N.; Teixeira, V. L. *Lat. Am. J. Aquat. Res.* **2012**, *41*, in press.
- <sup>33</sup> Cavalcanti, D. N.; de Oliveira, M.-A. R.; De-Paula, J. C.; Barbosa, L. S.; Fogel, T.; Pinto, M. A.; Paixão, I. C. N. P.; Teixeira, V. L. *J. Appl. Phycol.* **2011**, *23*, 873. [CrossRef]
- <sup>34</sup> Soares, A. R.; da Gama, B. A. P.; da Cunha, A. P.; Teixeira, V. L.; Pereira, R. C. *Mar. Biotechnol.* **2008**, *10*, 158. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>35</sup> Freitas, O. S. P.; Oliveira, A. S.; De-Paula, J. C.; Pereira, R. C.; Cavalcanti, D. N.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 13.
- <sup>36</sup> De-Paula, J. C.; Cassano, V.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 135.
- <sup>37</sup> De-Paula, J. C.; Bueno, L. B.; Cavalcanti, D. N.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Molecules* **2008**, *13*, 1253. [CrossRef]
- <sup>38</sup> De Oliveira, A. S.; Cavalcanti, D. N.; Bianco, E. M.; De-Paula, J. C.; Pereira, R. C.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1469.
- <sup>39</sup> Ortiz-Ramirez, F. A.; Cavalcanti, D. N.; Villaça, R. C.; De-Paula, J. C.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1879.
- <sup>40</sup> De-Paula, J. C.; Cavalcanti, D. N.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 736. [CrossRef]
- <sup>41</sup> Teixeira, V. L. Em *Macroalgas: uma introdução à taxonomia*; Pedrini, A. G., ed.; Technical Books:Rio de Janeiro, 2010, cap.6.
- <sup>42</sup> Teixeira, V. L.; Kelecom, A. *Sci. Total. Environ.* **1988**, *75*, 271. [CrossRef]
- <sup>43</sup> De-Paula, J. C.; Bueno, L. B.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Teixeira, V. L. *Bot. Mar.* **2007**, *50*, 288. [CrossRef]
- <sup>44</sup> Teixeira, V. L.; Tomassini, T.; Fleury, B. G.; Kelecom, A. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 570. [CrossRef]
- <sup>45</sup> Teixeira, V. L.; Tomassini, T.; Kelecom, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 263. [CrossRef]
- <sup>46</sup> Kelecom, A.; Teixeira, V. L. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2907. [CrossRef]
- <sup>47</sup> Pereira, H. S.; Leão-Ferreira, L. R.; Moussatché, N.; Teixeira, V. L.; Cavalcanti, D. N.; da Costa, L. J.; Diaz, R.; Frugulhetti, I. C. P. *Antiviral Res.* **2004**, *64*, 69. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>48</sup> Pereira, H.S.; Leão-Ferreira, L. R.; Moussatché, N.; Teixeira, V. L.; Cavalcanti, D. N.; Costa, L. J.; Diaz, R.; Frugulhetti, I. C. P. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1019. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>49</sup> Abrantes, J. L.; Barbosa, J.; Cavalcanti, D. N.; Pereira, R. C.; Fontes, C. L. F.; Teixeira, V. L.; Souza, T. L. M.; Paixão, I. C. N. P. *Planta Med.* **2010**, *76*, 339. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>50</sup> Barbosa, J. P.; Pereira, R. C.; Abrantes, J. L.; Cirne-Santos, C. C.; Rebello, M. A.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Teixeira, V. L. *Planta Med.* **2004**, *70*, 856. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>51</sup> Cirne-Santos, C. C.; Teixeira, V. L.; Castello-Branco, L. R.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Bou-Habib, D. C. *Planta Med.* **2006**, *72*, 295. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>52</sup> Cirne-Santos, C. C.; Souza, T. M. L.; Teixeira, V. L.; Fontes, C. F. L.; Rebello, M. A.; Castello-Branco, L. R. R.; Abreu, C. M.; Tanuri, A.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Bou-Habib, D. C. *Antiviral Res.* **2008**, *77*, 64. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>53</sup> Garrido, V.; Teixeira, G. A. P. B.; Teixeira, V. L.; Ocampo, P.; Ferreira, W. J.; Cavalcanti, D. N.; Campos, S. M. N.; Pedruzzi, M. M. B.; Olaya, P.; Cirne-Santos, C. C.; Giongo, V.; Paixão, I. C. P. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 209. [CrossRef]
- <sup>54</sup> Soares, A. R.; Abrantes, J. L.; Souza, T. M. L.; Fontes, C. F. L.; Pereira, R. C.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Teixeira, V. L. *Planta Med.* **2007**, *73*, 1221. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>55</sup> Vallim, M. A.; Barbosa, J. E.; Cavalcanti, D. N.; De-Paula, J. C.; da Silva, V. A. G. G.;

- Teixeira, V. L.; Paixão, I. C. N. P. *J. Med. Plant. Res.* **2010**, *4*, 2379. [[Link](#)]
- <sup>56</sup> Soares, A. R.; Robaina, M. C. S.; Mendes, G. S.; Silva, T. S. L.; Gestinari, L. M. S.; Pamplona, O. S.; Yoneshigue-Valentin, Y.; Kaiser, C. R.; Romanos, M. T. V. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 714. [[CrossRef](#)]
- <sup>57</sup> Moura, L. A.; Ortiz-Ramirez, F. A.; Cavalcanti, D. N.; Ribeiro, S. M.; Muricy, G.; Teixeira, V. L.; Fuly, A. L. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>58</sup> Queiroz, T. M.; Machado, N. T.; Furtado, F. F.; Oliveira-Filho, A. A.; Alustau, M. C.; Figueiredo, C. S.; Miranda, G. E. C.; Barbosa-Filho, J. M.; Braga, V. A.; Medeiros, I. A. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>59</sup> Domingos, T. F. S.; Vallim, M. A.; Carvalho, C.; Sanchez, E. F.; Teixeira, V. L.; Fuly, A. L. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 234. [[CrossRef](#)]
- <sup>60</sup> Moura, L. A.; Sanchez, E. F.; Bianco, E. M.; Pereira, R. C.; Teixeira, V. L.; Fuly, A. L. *Biomed. Prev. Nutr.* **2011**, *1*, 61. [[CrossRef](#)]
- <sup>61</sup> Moura, L. A.; Bianco, E. M.; Pereira, R. C.; Teixeira, V. L.; Fuly, A. L. *J. Thromb. Thrombolysis.* **2011**, *31*, 235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>62</sup> Garcia, D. G.; Bianco, E. M.; dos Santos, M. C. B.; Pereira, R. C.; Faria, M. V. C.; Teixeira, V. L.; Burth, P. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>63</sup> dos Santos, A. O.; Britta, E. A.; Bianco, E. B.; Ueda-Nakamura, T.; Dias Filho, B. P.; Pereira, R. C.; Nakamura, C. V. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>64</sup> Cavalli, R. O.; Ferreira, J. F. *Cienc. Cult.* **2010**, *62*, 38. [[Link](#)]
- <sup>65</sup> Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Momburu, A. W.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Coll, J.; Fujii, M. T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552. [[CrossRef](#)]
- <sup>66</sup> De Carvalho, L. R.; Fujii, M. T.; Roque, N. F.; Kato, M. J.; Lago, J. H. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2637. [[CrossRef](#)]
- <sup>67</sup> Pereira, R. C.; da Gama, B. A. P.; Teixeira, V. L.; Yoneshigue-Valentin, Y. *Braz. J. Biol.* **2003**, *63*, 665. [[CrossRef](#)]
- <sup>68</sup> De Carvalho, L. R.; Fujii, M. T.; Roque, N. F.; Lago, J. H. G. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>69</sup> Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Momburu, A. W.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Fujii, M. T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>70</sup> Antunes, B. L.; Fleury, B. G.; Fujii, M. T.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1653.
- <sup>71</sup> Cassano, V.; De-Paula, J. C.; Fujii, M. T.; da Gama, B. A. P.; Teixeira, V. L. *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, *36*, 223. [[CrossRef](#)]
- <sup>72</sup> Lhullier, C.; Donnangelo, A.; Caro, M.; Palermo, J. A.; Horta, P. A.; Falkenberg, M.; Schenkel, E. P. *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, *37*, 254. [[CrossRef](#)]
- <sup>73</sup> Veiga-Santos, P.; Pelizzaro-Rocha, K. J.; Santos, A. O.; Ueda-Nakamura, T.; Dias-Filho, B. P.; Silva, S. O.; Sudatti, D. B.; Bianco, E. M.; Pereira, R. C.; Nakamura, C. V. *Parasitology* **2010**, *137*, 1661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>74</sup> Dos Santos, A. O.; Veiga-Santos, P.; Ueda-Nakamura, T.; Dias-Filho, B. P.; Sudatti, D. B.; Bianco, E. M.; Pereira, R. C.; Nakamura, C. V. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>75</sup> Stein, E. M.; Colepicolo, P.; Afonso, F. A. K.; Fujii, M. T. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 290. [[CrossRef](#)]
- <sup>76</sup> Paradas, W. C.; Salgado, L. T.; Sudatti, D. B.; Crapez, M. A.; Fujii, M. T.; Coutinho, R.; Pereira, R. C.; Amado Filho, G. M. *Biofouling* **2010**, *26*, 277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>77</sup> Stein, E. M.; Andregueti, D. X.; Rocha, C. S.; Fujii, M. T.; Baptista, M. S.; Colepicolo, P.; Indig, G. L. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 239. [[CrossRef](#)]
- <sup>78</sup> Fujii, M. T.; Cassano, V.; Stein, E. M.; Carvalho, L. R. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 268. [[CrossRef](#)]
- <sup>79</sup> Machado, F. L. S.; Pacienza-Lima, W.; Rossi-Bergmann, B.; Gestinari, L. M. S.; Fujii, M.

- T.; De-Paula, J. C.; Costa, S. S.; Lopes, N. P.; Kaiser, C. R.; Soares, A. R. *Planta Med.* **2011**, *77*, 733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>80</sup> Gressler, V.; Stein, E. M.; Dörr, F.; Fujii, M. T.; Colepicolo, P.; Pinto, E. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2011**, *21*, 248. [[CrossRef](#)]
- <sup>81</sup> Sudatti, D. B.; Fujii, M. T.; Rodrigues, S. V.; Turra, A.; Pereira, R. C. *Mar. Biol.* **2011**, *158*, 1439. [[CrossRef](#)]
- <sup>82</sup> Da Gama, B. A. P.; Pereira, R. C. *Ciência Hoje* **1995**, *19*, 16. [[Link](#)]
- <sup>83</sup> Pereira, R. C.; Teixeira, V. L. *Quím. Nova* **1999**, *22*, 369. [[CrossRef](#)]
- <sup>84</sup> Stierle, D. B.; Sims, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 153. [[CrossRef](#)]
- <sup>85</sup> Kladi, M.; Vagias, C.; Roussis, V. *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 337. [[CrossRef](#)]
- <sup>86</sup> Jongaramruong, J. *Naresuan University Journal* **2008**, *16*, 157. [[Link](#)]
- <sup>87</sup> Vasconcelos, M. A.; Ferreira, W. J.; Pereira, R. C.; Cavalcanti, D. N.; Teixeira, V. L. *Biochem. Syst. Ecol.* **2010**, *38*, 119. [[CrossRef](#)]
- <sup>88</sup> Ferreira, W. J.; Amaro, R.; Cavalcanti, D. N.; de Rezende, C. M.; da Silva, V. A.; Barbosa, J. E.; Paixão, I. C.; Teixeira, V. L. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1167. [[PubMed](#)]
- <sup>89</sup> De Carvalho, L. R.; Guimarães, S. M. P. B.; Roque, N. F. *Rev. Bras. Bot.* **2006**, *29*, 453. [[CrossRef](#)]
- <sup>90</sup> De Felício, R.; Debonisi, H. M.; Yokoya, N. S. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 837. [[CrossRef](#)]
- <sup>91</sup> Mouad, A. M.; Martins, M. P.; Debonisi, H. M.; de Oliveira, A. L. L.; de Felício, R.; Yokoya, N. S.; Fujii, M. T.; de Menezes, C. B. A.; Fantinatti-Garboggini, F.; Porto, A. L. M. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1506. [[CrossRef](#)]
- <sup>92</sup> Rozas, E. E.; Freitas, J. C. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2008**, *18*, 160. [[CrossRef](#)]
- <sup>93</sup> Rozas, E. E.; Freitas, J. C. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2008**, *18*, 53. [[CrossRef](#)]
- <sup>94</sup> Guaratini, T.; Lopes, N. P.; Marinho-Soriano, E.; Colepicolo, P.; Pinto, E. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 724. [[CrossRef](#)]
- <sup>95</sup> Souza, B. W.; Cerqueira, M. A.; Martins, J. T.; Quintas, M. A.; Ferreira, A. C.; Teixeira, J. A.; Vicente, A. A. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *59*, 5589. [[PubMed](#)]
- <sup>96</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Ciência e Tecnologia. *Caracterização do estado da arte em Biotecnologia Marinha no Brasil*: Brasília, 2010. [[Link](#)]