

Cyanobacteria: a review of potential nutritional and biotechnological aspects Cianobactérias: uma revisão sobre potencial nutricional e alguns aspectos biotecnológicos

Wemerson de Castro Oliveira¹, Cristiane Alves de Oliveira², Maria Emilene Martino Campos-Galvão¹, Vanessa Cristina de Castro¹, Antonio Galvão do Nascimento¹

SUMMARY

Cyanobacteria are used in human nutrition since ancient times, with very high biotechnological, therapeutical and nutrition potential. The aim of this article was to review the main nutritional aspects related to the cyanobacteria that justify its introduction in food. The studies analyzed dealt especially with the cyanobacterium *Spirulina* and highlighted the high content of essential amino acids and lipids, vitamins and minerals, and antioxidants. It is concluded that the cyanobacteria represent an excellent nutritional supplement and a potential source for use in the prevention and treatment of various diseases. It is suggested that more microalgae should be surveyed in order to expand the knowledge and application possibilities.

Keywords: Antioxidant, minerals, lipids, carbohydrates, proteins

RESUMO

As cianobactérias são utilizadas na alimentação humana desde a antiguidade, apresentando altíssimo potencial biotecnológico, terapêutico e nutricional. O objetivo deste artigo foi rever os principais aspectos nutricionais relacionados às cianobactérias que justificam sua introdução na alimentação humana. Os estudos analisados versam especialmente sobre a cianobactéria *Spirulina* e destacam, sobretudo, o alto conteúdo de aminoácidos e lipídios essenciais, vitaminas e minerais, além de compostos antioxidantes. Conclui-se que as cianobactérias representam um excelente complemento alimentar e uma fonte potencial para emprego na prevenção e no tratamento de várias enfermidades. Sugere-se que mais microalgas sejam pesquisadas a fim de ampliar os conhecimentos e as possibilidades de aplicação.

Palavras-chave: Antioxidante, minerais, lipídios, carboidratos, proteínas

¹ Universidade Federal de Viçosa – UFV

² Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Wemerson wemersoncb@yahoo.com.br – contato para correspondência

Cristiane crisoliveira_ufv@yahoo.com.br

Maria emilene emilenemc@yahoo.com.br

Vanessa vanessariso@yahoo.com.br

Antônio agnascimento@ufv.br

1. INTRODUÇÃO

Por definição, cianobactérias, anteriormente denominadas algas verdes-azuis, são organismos cosmopolitas, procariotos, Gram-negativos, unicelulares e fotoautotróficos, que realizam fotossíntese do tipo aeróbica como as plantas, podendo assumir formas uni, multicelulares ou filamentosas (STEWART, 1980; HERRERO, 2010). Certas espécies de cianobactérias diferenciam uma pequena fração de suas células formando os heterocistos, local de fixação aeróbica de nitrogênio. As cianobactérias são um grupo diversificado de organismos encontrados em diferentes habitats. Elas armazenam materiais de reserva que são fontes de pigmentos, lipídios, vitaminas e proteínas (RASTOGI & SINHA, 2009).

As cianobactérias apresentam altíssimo potencial biotecnológico, sendo utilizadas para obtenção de inúmeros produtos, tais como fármacos, marcadores fluorescentes, biopigmentos, enzimas, antioxidantes, exopolissacarídeos usados como gelificantes, emulsificantes, flocculantes e hidratantes, além de diversos nutrientes, como vitaminas, minerais, lipídios, carboidratos e proteínas (OTERO & VINCENZINI, 2003; CEPOI et al., 2009).

Outras possíveis aplicações incluem: inibição da replicação viral (LOPES, 2011); atividade anticancerígena (BERTOLIN et al., 2009); redução da hipercolesterolemia (HAMIDAH et al., 2009), efeito antidiabetogênico (CINGI et al., 2008); melhora do sistema imune (BELAY et al., 1993) e regulação da resposta alérgica (PEREZ et al., 2007); aumento da absorção intestinal de vitaminas e minerais (BELAY et al., 1993); aumento dos lactobacilos intestinais (Perez et al., 2007); auxílio ao tratamento contra obesidade (BECKER et al., 1986); e redução da nefrotoxicidade e hepatotoxicidade por metais pesados e medicamentos (MOHAN et al., 2006).

A incidência muito elevada de novos compostos biologicamente ativos produzidos por cianobactérias indica que estas são uma fonte rica de produtos naturais potencialmente úteis (MOORE, 1996). Mais de 40 espécies diferentes produzem mais de 120 produtos naturais (metabólitos secundários) com atividades anti-HIV, anticancerígena, antifúngica, antimalárica e antimicrobiana (BURJA et al., 2001).

Quando comparadas com outros microrganismos como bactérias, leveduras e fungos, observa-se uma falta de informação detalhada sobre o cultivo de cianobactérias, assim como de microalgas em geral, principalmente

em consequência de seu cultivo não convencional. Portanto, representam uma fonte ainda pouco explorada para uso como proteína unicelular, para a produção de agentes bioativos que possam ter aplicação médica, compostos bioquímicos específicos, além de outros propósitos (PINOTTI & SEGATO, 1991).

O interesse pelo uso de microalgas em geral, como uma fonte proteica não convencional, para alimentação humana e ração animal, assim como para outros objetivos, tem aumentado, como resultado das necessidades de um suprimento de alimento cada vez maior, problemas crescentes de controle de despejos e deficiências cada vez maiores de recursos energéticos. Nesta revisão procuramos rever os principais aspectos relacionados ao potencial nutricional das cianobactérias, que justificam sua aplicação na alimentação humana.

2. CIANOBACTÉRIAS COMO ALIMENTO

A biomassa microbiana usada como alimento fonte de proteínas vai ao encontro da atual preocupação mundial pela implementação de estratégias agrícolas mais produtivas e menos impactantes (MARCHESAN et al., 2007). No caso específico das cianobactérias, elas se mostram extremamente interessantes pela produtividade superior a qualquer outro sistema agrícola (PULZ & GROSS, 2004). Além da maior produtividade, do menor impacto ambiental e do menor espaço exigido, os cultivos microbianos são de mais fácil manipulação e controle, não estando sujeitos às alterações ambientais. As cianobactérias, especificamente, são mais fáceis de serem manipuladas que as macroalgas (KAWAI et al., 2006).

A utilização das cianobactérias como alimento, provavelmente, remonta a períodos anteriores à história escrita, destacando-se algumas espécies do gênero *Nostoc*, na Ásia, e *Spirulina* na África pelos Kanembous e no México pelos Astecas (BERTOLDI et al., 2008). Quando os espanhóis conquistaram o México, descobriram que os astecas coletavam esta microalga no lago Texcoco e a consumiam na forma de molho à base de cereais, conhecido como *chimolli* ou molho asteca. Na África, a comunidade étnica dos Kanembous colhia a *Spirulina* no lago Chad, desidratavam-na e moldavam-na em tabletes para a venda no mercado local. Os Kanembous também preparavam o dihé, um molho à base de *Spirulina*, salsa e pimenta, utilizado para acompanhar preparações à base de milho, carnes e peixes, sendo consumido em setenta por cento das refeições kanembous (BERTOLDI et al., 2008; HABIB et al., 2008).

A cianobactéria *Spirulina* foi utilizada em programas espaciais, sendo

recomendada pela National Aeronautics and Space Administration (NASA) como suplemento alimentar primário durante as missões (KARKOS et al., 2008). Atualmente a *Spirulina* possui status GRAS - Generally Recognized As Safe - (GANTAR & SVIRČEV, 2008), sendo a cianobactéria mais estudada em todo o mundo. No Brasil, pesquisas estão sendo conduzidas para sua utilização como aditivo alimentar em diferentes produtos (PEREZ et al., 2007; MORAIS et al., 2009) e ainda na merenda escolar, devido a um projeto de pesquisadores do Sul, com parcerias entre os setores público e privado (MORAIS et al., 2009).

Além da *Spirulina*, outras cianobactérias vêm sendo testadas em laboratório, para produção de biomassa, como *Anabaena*, *Nostoc*, *Tolypotrix*, *Anacystis nidulans* e cepas não tóxicas de *Microcystis* e *Oscillatoria* (PINOTTI & SEGATO, 1991). É importante ressaltar que algumas espécies de cianobactérias produzem compostos tóxicos, com potencial para causar efeitos deletérios em seres humanos e animais; por isso estudos prévios e o estabelecimento do status GRAS são essenciais antes de qualquer recomendação de consumo, além da obtenção da biomassa de fontes certificadas.

Para Belay et al. (1993), o consumo de *Spirulina* necessário para suprir as necessidade diárias de aminoácidos essenciais em um adulto seria de 25 g/dia ou 2 ½ colheres sopa (HENRIKSON, 1989; BELAY et al., 1993). Estudos clínicos recentes indicam que uma ingestão de cerca de 10g/dia (1 colher de sopa) por seis meses não induziu efeitos adversos (YAMANI et al., 2009). Outros trabalhos sugerem como níveis máximos de ingestão 30g e 50g (BECKER et al., 1986; SLOTTON et al., 1989). Uma preocupação em relação à ingestão de biomassa microbiana é o alto teor de ácidos nucleicos que no caso de *Spirulina* é de no máximo 6% (ARAÚJO et al., 2003), sendo superior a alimentos como fígado, no entanto, este valor é inferior aos outros organismos unicelulares (FALQUET, 1997).

De acordo com a Anvisa, a ingestão máxima de purinas de fontes não convencionais deve ser de 2 g (Brasil, 2008); considerando que *Spirulina* teria 6 % de ácidos nucleicos, a quantidade máxima dessa cianobactérias que poderia ser ingerida seria 30g, o que equivale a 3 colheres de sopa.

A cianobactéria *Spirulina* pode ser caracterizada como um alimento funcional, por estar relacionada com a redução do risco de doenças, e também como um nutracêutico, já que este se relaciona diretamente com a prevenção e o tratamento de doenças. A caracterização como nutracêutico explica o fato de

alguns estudos apontarem que pequenas quantidades ingeridas já assegurem respostas biológicas significativas.

3. CIANOBACTÉRIA COMO FONTE DE NUTRIENTES

3.1. Carboidratos

De maneira geral, a biomassa seca de *Spirulina* é constituída de 15-25% de carboidratos, incluindo polissacarídeos intra e extracelulares, polióis e carboidratos simples, sendo que estes últimos estão presentes em pequenas quantidades. O carboidrato de maior relevância do ponto de vista nutricional é o mesoinositol fosfato, o que confere à *Spirulina* a característica de ser excelente fonte de fósforo, com conteúdo oito vezes maior do que a carne e centenas de vezes maior que os vegetais com alto teor. Essa característica poderia ser preocupante pelo efeito descalcificante do excesso de fósforo, no entanto, *Spirulina* é também considerada excelente fonte de cálcio quando comparada aos produtos lácteos (HABIB et al., 2008). Ainda assim, é preciso um controle mais apurado da ingestão desta cianobactéria por indivíduos com insuficiência renal podendo, sua ingestão, inclusive, ser desaconselhada, não somente pelo alto teor de fósforo, mas também porque a sobrecarga de cálcio pode contribuir para a calcificação vascular excessiva observada em pacientes com insuficiência renal.

A parede celular da *Spirulina* é similar à de bactérias gram-positivas, consistindo no polissacarídeo glicosamina e em ácido murâmico, associados a peptídeos, não contendo celulose como as macroalgas. Segundo Habib (2008), apesar de não digerível, esta parede celular é frágil, o que faz com que o conteúdo celular esteja facilmente acessível às enzimas digestivas (HABIB et al., 2008).

Os polissacarídeos extracelulares ou exopolissacarídeos (EPS), sintetizados por cianobactérias, podem ser facilmente recuperados e possuem alto potencial de utilização pela indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia como estabilizantes, emulsificantes e espessantes (DE PHILIPPIS & VINCENZINI, 1998). Além das propriedades nutricionais e biotecnológicas, certos polissacarídeos oriundos de cianobactérias apresentam propriedades biomédicas, pois estimulam sistemas de reparo do DNA (FALQUET, 1997) e possuem propriedades imuno-estimuladoras e imunoreguladoras (EVETS, 1994), podendo inibir vários tipos de tumores e vírus (DE PHILIPPIS & VINCENZINI, 1998). Apesar do referido potencial, poucas empresas fazem o uso dos EPS no momento atual, estando a

maioria das pesquisas em fase de desenvolvimento.

Apesar de alguns autores atribuírem o efeito hipoglicemiante observado após a ingestão de biomassa de *Spirulina* ao teor de fibras presente, é importante salientar que esta cianobactéria contém apenas 2% de fibra total (RAMÓN et al., 2005), o que não a configura como um alimento fonte de fibra, portanto, mais estudos devem ser realizados. É preciso também que se categorize o teor de fibras da *Spirulina*, pois não foram localizados estudos que façam menção à porção que compõe a fibra dietética.

3.2. Lipídios e Ácidos Graxos essenciais

As cianobactérias também contêm quantidades significantes de lipídeos e algumas são ricas em ácidos graxos essenciais como os ácidos linoleico (18:2 ω 6) e γ -linolênico (18:3 ω 3) (LI & WATANABE, 2001). Nos seres humanos, o γ -linolênico é sintetizado a partir do ácido linoleico proveniente da dieta, mas fontes extras desse ácido graxo são necessárias para compensar a deficiência da síntese induzida por doenças ou envelhecimento (DUBACQ & QUOC, 1993). A cianobactéria *Spirulina platensis* é considerada uma fonte potencial do γ -linolênico, o qual representa cerca de 20% do total de ácidos graxos presentes (COHEN et al., 1987; DESHNIUM et al., 2000). Algumas espécies de cianobactérias possuem grandes quantidades (25 a 60 % do total) de ácidos graxos poli-insaturados (HOLTON & BLECKER, 1970; KENYON et al., 1972; SINGH et al., 2002).

As cianobactérias sintetizam lipídeos sob condições ambientais adequadas, sendo uma excelente fonte de matéria-prima para a produção de biodiesel (DENG et al., 2009) podendo ser ainda utilizadas como alimento e fármacos. A quantidade de óleo produzido pela microalga varia conforme a composição bioquímica da microalga e espécie, e também está relacionada ao tipo de cultivo utilizado. Por exemplo, as microalgas *Tetraselmis suecicae*, *Botryococcus braunii*, possuem diferentes concentrações de lipídios, 15 e 75%, respectivamente (KHAN et al., 2009). Diversos fatores podem influenciar a produção de lipídios e ácidos graxos por cianobactérias, como a intensidade luminosa, a temperatura e os nutrientes adicionados. Dentre os nutrientes que podem influenciar a produção de lipídios e ácidos graxos, estão as fontes de nitrogênio e de enxofre, as quais são utilizadas pelas cianobactérias na síntese de aminoácidos e ácidos graxos. Piorreck e colaboradores (1984) verificaram que cianobactérias cultivadas em baixas concentrações de nitrogênio tiveram seu conteúdo lipídico incrementado sem,

no entanto, alterar o perfil lipídico e de ácidos graxos. Muradyan e colaboradores (2004) constataram que a concentração em ácidos graxos triplicou com aumento da concentração de 2 a 10% de CO₂ nos cultivos de *Dunaliella salina*.

Sharathchandra & Rajashekhar (2011) estudaram 13 espécies de cianobactérias e mostraram que 50 a 65 % dos ácidos graxos encontrados eram insaturados. Os principais ácidos graxos encontrados foram o ácido palmítico (C16:0), variando de 5 a 45% do total de ácidos graxos, o ácido oleico (C18:1) e o ácido linoleico (C18:2) em concentrações acima de 50 %. Também foram encontrados o ácido palmitoleico (C16:1), o láurico (C12:0), o tridecanoico (C13:0), o mirístico (C14:0), o heptadecanoico (C17:0) e o esteárico (C18:0) em quantidades menores que 10 %.

No trabalho de Diraman e colaboradores (2009) foram reportados teores de ácidos graxos poli-insaturados em *Spirulina platensis* de até 78% (n-3 e n-6). A cianobactéria é uma fonte muito rica de ácido gama linolênico (GLA), podendo representar até 51% dos ácidos graxos totais, sendo, portanto, considerada uma das mais importantes fontes desse ácido graxo (DIRAMAN et al., 2009). O Ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) na biomassa de *Spirulina platensis* também podem ocorrer em valores expressivos como 7,70% e 2,88%, respectivamente (DIRAMAN et al., 2009). Além disso, *Spirulina* também possui baixo conteúdo de colesterol (32,5mg/100g) (HABIB et al., 2008). Novas pesquisas têm salientado a relevância dos lipídeos oriundos de cianobactérias. Rasmussen e colaboradores (2008) demonstraram que lipídeos extraídos de *Nostoc commune* podem diminuir a expressão de genes envolvidos na biossíntese de colesterol e ácidos graxos.

3.3. Proteínas e Aminoácidos

Ao considerar a informação disponível sobre as possíveis propriedades tóxicas ou quaisquer outros efeitos adversos das diferentes cianobactérias testadas até agora como fontes de proteína para consumo humano, pode-se afirmar que nenhuma destas apresentou qualquer efeito negativo. Todos os testes, incluindo os estudos em seres humanos, não revelaram qualquer evidência que restrinja a utilização de proteínas provenientes de cianobactérias devidamente processadas (CHAMORRO, 1980). Por isso, alguns estudos demonstraram que cianobactérias como *Spirulina* e *Nostoc* têm sido usadas como fontes de proteínas e vitaminas na alimentação humana e animal (CIFERRI, 1983; KAY & BARTON, 1991; GAO,

1998; TAKENAKA et al., 1998).

As cianobactérias constituem uma fonte alternativa de proteínas, fato já estudado em condições experimentais e industriais; trata-se de uma fonte proteica de custos mais reduzidos do que a proteína de origem animal. A maior parte dos trabalhos de avaliação do conteúdo proteico foi conduzida com *Spirulina*, mas diversos estudos têm sido realizados com espécies do gênero *Oscillatoria* (QUEIROZ et al., 2009). A *Spirulina* contém teor proteico superior a qualquer outra fonte natural de alimento e concentração de aminoácidos essenciais acima do padrão sugerido pela FAO/1985 - Food and Agriculture Organization of the United Nations - (BERTOLDI et al., 2008).

A qualidade nutricional de uma proteína é determinada basicamente pelo conteúdo, proporção e disponibilidade dos seus aminoácidos. Análises químicas de proteína extraída de cianobactérias demonstraram que esta contém todos os aminoácidos em concentrações adequadas para consumo humano ou por animais quando comparada com alguns itens alimentares básicos convencionais e sendo um padrão de referência de uma proteína bem equilibrada, recomendado pela OMS / FAO, com exceção dos aminoácidos que contêm enxofre (cisteína e metionina) (PINOTTI & SEGATO, 1991; BECKER, 2004; BECKER, 2007).

Apesar de seu alto teor de proteína nutritiva, as cianobactérias ainda não ganharam importância significativa como substituto de alimentos ou como próprio alimento. Os principais obstáculos são a consistência do pó da biomassa seca, a sua cor verde escuro e seu cheiro de peixe, o que limita a incorporação deste material em produtos alimentares convencionais. Segundo Becker (2007), uma série de experimentos foi realizada para modificar ou combinar biomassa de cianobactérias com alimentos conhecidos, através da aplicação de vários métodos, tais como o aquecimento, cozimento e mistura, como, por exemplo, incluir biomassa seca de cianobactérias em preparações de pão ou macarrão. No entanto, apenas pequenas quantidades puderam ser adicionadas antes do aparecimento de uma maior consistência na massa, de gosto desagradável e de uma cor acastanhada pouco atraente. Um outro problema do uso de cianobactérias na alimentação humana surgiu por causa de barreiras sócioetnológicas e restrições alimentares muito conservadoras contra ingredientes desconhecidos. Por último, mas não menos importante, os custos de produção de cianobactérias ainda são muito altos para competir com fontes de proteína convencionais (BECKER, 2007).

Já o uso de cianobactérias na alimentação animal é bem mais fundamentado. Um grande número de avaliações toxicológicas e nutricionais mostrou a viabilidade de biomassa de cianobactérias como um suplemento alimentar ou valioso substituto para fontes de proteínas convencionais (farinha de soja, farinha de peixe, farelo de arroz, etc.) na ração animal. Estima-se que cerca de 30% da produção mundial de algas seja vendida para a aplicação da alimentação animal (BECKER, 2007). Tendo em vista a importância de cianobactérias como fonte de alimento, muito pouca pesquisa foi realizada e publicada sobre o assunto até o momento. No que concerne à digestibilidade, o fato de as cianobactérias não possuírem celulose em sua parede celular, como as microalgas eucarióticas, favorece o aproveitamento, sendo que após 18 horas, mais de 85% da proteína é digerida e assimilada (HABIB et al., 2008).

3.4. Minerais

A composição química bruta de diferentes estirpes de microalgas em diferentes condições de crescimento tem sido avaliada e os resultados mostraram o grande potencial da sua aplicação em áreas diversificadas (JANSSON & NORTHEN, 2010; RICHA et al., 2011). Além de algumas aplicações na indústria de alimentos já citadas nesse artigo, a utilização de minerais produzidos pelas cianobactérias por meio de um processo denominado biomineralização vem ganhando destaque (JANSSON & NORTHEN, 2010).

Uma das formas de obtenção de energia de cianobactérias é por meio da energia solar, fotossíntese, que pode resultar na conversão de dióxido de carbono em carbonato de cálcio recalcitrante (JANSSON & NORTHEN, 2010). Uma estratégia para reduzir as emissões de dióxido de carbono (CO₂) de combustíveis fósseis e, portanto, atenuar as alterações climáticas, incluindo a economia de energia, o desenvolvimento de biocombustíveis renováveis e captura e armazenamento de carbono (CCS) (JANSSON & NORTHEN, 2010).

A biomineralização de CO₂ por precipitação de carbonato de cálcio (CaCO₃) é um fenômeno comum na água do mar, na água doce e nos ecossistemas terrestres, sendo um processo fundamental no ciclo global do carbono (RIDGWELL & ZEEBE, 2005). Muitas cianobactérias são halofílicas e, portanto, promissoras para a produção de biocombustíveis ou CCS quando cultivadas em águas marinhas, águas de drenagem salinas ou na salmoura da indústria petrolífera ou ainda em locais de injeção de CO₂, poupando reservas de água doce, além de

potencial aplicação em outras áreas (JANSSON & NORTHEN, 2010).

Cianobactérias constituem o maior, mais diversificado grupo dentre os procariontes que executam fotossíntese oxigênica, responsável por melhorar a saúde do solo e, conseqüentemente matéria prima de qualidade. A utilidade prática destes organismos como fonte de fixação biológica do nitrogênio em arrozais tem sido reconhecida. Existem porém poucos relatos sobre a sua capacidade de solubilizar fósforo mineral e outros minerais, importante atributo destas bactérias diazotróficas (YANDIGERI, MEENA, et al., 2011; YANDIGERI, YADAV, et al., 2011).

As microalgas do genero *Chlorella* ganham destaque pela potencial aplicação comercial, principalmente na produção de alimentos (BERMEJO et al., 2008). A composição do meio frequentemente utilizado para a cultura de *Chlorella* sp. contém ferro na forma de sulfato de ferro. Como todos os micronutrientes, o ferro é necessário em apenas pequenas concentrações. No entanto, o ferro é um dos mais importantes nutrientes químicos necessários para o crescimento de *Chlorella* sp. Nos últimos anos, a importância do ferro no crescimento da microalga foi estudada por muitos investigadores (BERMEJO et al., 2008; YANDIGERI, MEENA, et al., 2011; YANDIGERI, YADAV, et al., 2011).

3.5. Vitaminas

No que diz respeito aos teores vitamínicos, o β -caroteno compreende 80% do conteúdo de carotenóides da *Spirulina*. Um estudo com 5000 crianças indianas que receberam uma dose diária de 1 grama de *Spirulina*, demonstrou diminuição da deficiência crônica de vitamina A de 80% para 10%, após 5 meses de tratamento (FALQUET, 1997). Este carotenoide, extraído de microalgas, já vem sendo aplicado comercialmente como corante natural, antioxidante, provitamina A e em testes contra doenças degenerativas como o câncer. As cianobactérias marinhas estão sendo fontes potenciais para a produção em larga escala de vitaminas, tais como vitaminas B e E (PLAVŠIĆ et al., 2002).

Dentre as diversas vitaminas sintetizadas pelas cianobactérias, a B₁₂ se destaca sendo produzidas por diversas espécies de cianobactérias. É reportado que as espécies *Anabaena flos-aquae*, *Chroococcus minutus*, *Oscillatoria jatorvensis*, *Spirulina* spp. e *Nostoc* spp. são produtoras da vitamina B₁₂. As *Oscillatoria jatorvensis* e *Spirulina* spp. além de produzir a vitamina B₁₂, também produzem outras vitaminas como pantotenato e a *Nostoc* spp. com a produção

de B₁, biotina e ácido nicotínico (CARLUCCI & BOWES, 1970; SHAH & VAIDYA, 1977; GRIECO & DESROCHERS, 1978), no entanto ainda são necessários mais estudos para caracterizar a biodisponibilidade da vitamina B12 produzida por cianobactérias.

4. PIGMENTOS E ANTIOXIDANTES

A cor é uma característica importante dos alimentos e muitas vezes é manipulada pelas seguintes razões: (1) para substituir cor perdida durante o processamento, (2) para melhorar a cor já presente, (3) para minimizar as variações de lote (4) para fornecer uma cor diferente à dos alimentos *in natura* (Mortensen, 2006; Aberoumand, 2011). Os corantes alimentares podem ser divididos em quatro categorias: (1) cores naturais, (2) cores de mesma natureza, (3) corantes sintéticos e (4) cores inorgânicos. Sendo as cores naturais, pigmentos obtidos por organismos vivos (MORTENSEN, 2006; ABEROUMAND, 2011).

A manipulação da cor dos alimentos é importante para atingir uma meta das indústrias, torná-los mais atraentes. Cada vez mais, os produtores de alimentos estão se voltando para as cores dos alimentos naturais, uma vez que certos aditivos de cor artificiais têm demonstrado problemas de saúde negativos após o seu consumo (ABEROUMAND, 2011). Na maioria das vezes, os corantes são extraídos a partir de material vegetal, mas outras fontes, tais como insetos, algas, cianobactérias e fungos têm sido usados. Após extração dos corantes os mesmos são concentrados, utilizando água ou álcoois (ABEROUMAND, 2011).

Uma variedade de compostos bioativos, tais como, cianotoxinas, aminoácidos micosporina-like (MAAs, ficobiliproteínas (PBPs) e hormônios vegetais têm sido relatados em diferentes grupos de cianobactérias (RICHA et al., 2011). Estes compostos apresentam atividades biológicas que variam de antioxidantes, antibióticos, produção de pigmentos, anticancerígenos, antivirais a ação anti-inflamatória. Em particular, as PBPs são biomoléculas promissoras para aplicação biotecnológica, inclusive como produtoras de pigmentos (MÜLLER et al., 2003; RICHA et al., 2011).

Ficobiliproteínas (PBPs) apresentam pigmentos de cores brilhantes, solúveis em água, constituídas por macromoléculas denominadas ficobilissomas que são compostos proteicos que absorvem luz (RICHA et al., 2011). Fazem parte dos ficobilissomas proteínas oligoméricas compostas de ficoeritrina (λ_{Max} 540-570 nm) com coloração rosa/vermelho; ficocianina (λ_{Max} 610-620nm), coloração azul

e alofocianina (λ_{Max} 650-655nm), coloração verde-azulada, que desempenham um papel importante nos processos fotossintéticos das cianobactérias e algas vermelhas. Dada a essa característica de absorção de diferentes comprimentos de onda, resultando em diferentes colorações, os PBPs são amplamente utilizados como ingredientes de corantes naturais para alimentos e cosméticos (RICHA et al., 2011).

Dentre os pigmentos naturais, ressaltam-se os carotenoides devido às suas propriedades e funções. Além de atuarem como corantes, possuem outras funções fisiológicas como atividade provitamínica A, fortalecimento do sistema imunológico e redução do risco de doenças degenerativas como câncer, doenças cardiovasculares, catarata e degeneração macular (MÜLLER et al., 2003).

Na busca de alimentos atrativos e seguros, a aplicação de cianobactérias tem alcançado mercado nas indústrias de alimentos, com destaque para a produção dos pigmentos carotenoides: astaxantina, phycocyanina e β -caroteno (MORTENSEN, 2006; CHACÓN-LEE & GONZÁLEZ-MARIÑO, 2010). As espécies de cianobactérias *Spirulina platensis*, *Chlorella vulgaris*, *Dunaliella salina*, *Haematococcus pluvialis*, *Porphyridium cruentum*, *Isochrysis galbana*, *Scenedesmus almeriensis*, *Phaeodactylum tricornutum*, *Anabaena* e *Dunaliella bardawil* são as mais utilizadas para essa finalidade (CHACÓN-LEE & GONZÁLEZ-MARIÑO, 2010).

Existem hoje fábricas bem estabelecidas para a produção de microalgas e cianobactérias em diferentes partes do mundo, principalmente para a produção de carotenoides; como em Taiwan (*Chlorella*), Tailândia (*Spirulina*), EUA (*Spirulina*, *Dunaliella*, *Haematococcus*), Austrália (*Dunaliella*, *Chlorella*), Israel (*Dunaliella*), República Tcheca (*Scenedesmus*) e México (*Spirulina*). Instalações menores estão operando ou estão sendo implantadas na Índia, China, Vietnã, Chile, França, Espanha e África do Sul (MÜLLER et al., 2003).

As cianobactérias também têm sido destaque nas indústrias de alimentos pela produção de compostos antioxidantes (RICHA et al., 2011). Dentre as espécies utilizadas para essa finalidade destacam-se *Spirulina platensis*, *Chlorella vulgaris*, *Dunaliella salina*, *Synechococcus* sp., *Nostoc elliposporum*, *Chlamydomonas nivalis*, *Porphyridium cruentum*, *Phaeodactylum tricornutum* (CHACÓN-LEE & GONZÁLEZ-MARIÑO, 2010).

Reações de oxidação e redução são essenciais no metabolismo normal de todos os organismos, mas quando há um desbalanço entre a produção de radicais livres e os mecanismos de defesa antioxidante, ocorre o chamado “estresse

oxidativo”. Os radicais livres em excesso podem ser originados por defeitos na respiração mitocondrial, metabolismo do ácido araquidônico, ativação-inibição de sistemas enzimáticos ou por fatores exógenos, como poluição, hábito de fumar ou ingerir álcool, ou ainda, por uma nutrição inadequada (NÚÑEZ-SELLÉS, 2005). Além disso, os processos inflamatórios também envolvem espécies reativas de oxigênio, originadas pela ativação de leucócitos durante a degranulação (SOUZA et al., 2007).

O excesso de radicais livres no organismo é combatido por antioxidantes produzidos pelo corpo ou absorvidos da dieta. Os antioxidantes agem, interagindo com os radicais livres antes que estes possam reagir com as moléculas biológicas, evitando que ocorram as reações em cadeia ou prevenindo a ativação do oxigênio a produtos altamente reativos (RATNAM et al., 2006).

Já foi levantada a hipótese de que alguns compostos antioxidantes sintéticos largamente utilizados na indústria podem promover o desenvolvimento de células tumorais (BOTTERWECK et al., 2000), o que tem levado ao aumento da demanda por antioxidantes naturais, principalmente provenientes de plantas. De fato, as folhas das plantas vasculares e os talos das algas contêm numerosas substâncias antioxidantes, já que nas células dos organismos fotossintéticos, os mecanismos antioxidantes são mais fortemente desenvolvidos, em comparação com outras células. Nestes organismos, as membranas fotossintéticas, os tilacoides, são alvos primários para os efeitos deletérios oxidativos, por conterem lipídeos não saturados como elementos estruturais majoritários (MATSUKAWA et al., 1997). Além do mais, o processo de fotossíntese leva à formação de espécies reativas de oxigênio, o que determina a necessidade de criação de mecanismos antioxidantes mais desenvolvidos (CEPOI et al., 2009). Portanto, várias estratégias de proteção devem ter sido desenvolvidas nessas células.

Desta forma, o uso de cianobactérias pode se mostrar mais vantajoso do que as plantas como fontes de antioxidantes por apresentarem produtividade superior a qualquer outro sistema agrícola (PULZ & GROSS, 2004). Além disso, as microalgas como um todo, estão sempre submetidas a rápidas variações de intensidade de luz e concentrações de O_2 e CO_2 e, assim, sua sobrevivência depende de uma resposta muito eficiente ao estresse oxidativo. Por estas razões, estes organismos podem representar uma importante fonte de substâncias antioxidantes naturais, tanto para as indústrias alimentícias como para o setor farmacêutico (MATSUKAWA et al., 1997).

Além disso, vários trabalhos têm avaliado a atividade antioxidante de microalgas diante dos diferentes modelos toxicológicos, incluindo as cianobactérias *Spirulina* (JAIME et al., 2005) e *Nostoc* (CEPOI et al., 2009).

A ação antioxidante por meio da eliminação de radicais livres é dada por ficocianobilina, anexadas aos PBPs de diferentes cianobactérias (RICHA et al., 2011). Recentemente, o potencial clínico de *Spirulina*, como fonte de ficocianobilina foi investigado e verificou-se que a ficocianorubina, cuja forma reduzida é a depicocianobilina, é um antioxidante importante e pode ser um potencial agente terapêutico no tratamento de doenças oxidativas induzidas pelo estresse. Ficocianorubina pode inibir a formação de radicais superóxido por NADPH oxidase e desempenhar outras funções de proteção através da redução da produção de EROS (Espécies Reativas de Oxigênio) no corpo (RICHA et al., 2011).

Os efeitos negativos da radiação UV-B sobre as cianobactérias são sempre mediadas por espécies reativas de oxigênio (HE & HÄDER, 2002; BABU et al., 2003; WENDEHENNE et al., 2004; AGARWAL et al., 2005). Entre os sistemas antioxidantes desenvolvidos pelas cianobactérias sob irradiação estão as moléculas antioxidantes, como carotenoides, tocoferóis, compostos fenólicos, ácido ascórbico, glutatona reduzida e enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD); catalase (CAT) e peroxidase (POD) (APEL & HIRT, 2004; GONG et al., 2005). Também ocorreriam migrações para escapar da radiação, e da ativação de sistemas de reparo do DNA; além da síntese de pigmentos de triagem para radiação ultravioleta, tais como scytoneminas e micosporinas e os aminoácidos “micosporine like” (MAAs) (SINHA et al., 2003). Mais recentemente, demonstrou-se que também seriam responsáveis pela defesa antioxidante das cianobactérias, seus pigmentos acessórios: aloficocianina, ficocianina (MADHYASTHA et al., 2009) e ficoeritrina (CANO-EUROPA et al., 2010).

5. CIANOBACTINAS

Cianobactinas é uma família de pequenos peptídeos cíclicos de síntese ribossomal, encontrados em aproximadamente 30% de todas as cianobactérias (Agarwal et al., 2012). Estas moléculas têm apresentado potencial farmacológico importante como atividade anti-malária, anti-tumoral e reversão da resistência a fármacos (Leikoski et al., 2010). Podem apresentar também potencial anti-mitótico por afetarem a polimerização da proteína tubulina de agentes

infeciosos (Kodani et al., 1998), e ainda podem ser consideradas candidatas a antibióticos. Propriedades anti-virais igualmente têm sido testadas, com sucesso para infecções por HIV, herpes simplex de combate, citomegalovírus humano e contra os vírus da gripe (Larsen et al., 1994).

As cianobactinas começam como pequenas proteínas sintetizadas no ribossomo, posteriormente, sofrem uma variedade de modificações pós-traducionais (McIntosh et al., 2013) através da clivagem proteolítica e/ou ciclização “cabeça-cauda” de precursores protéicos (Donia et al., 2008). Ao contrário de outros produtos macrocíclicos naturais as cianobactinas sofrem ciclização através do esqueleto dorsal dos peptídeos e não através da cadeia lateral dos aminoácidos (Agarwal et al., 2012). Alguns autores, no entanto, sugerem que uma via não ribossomal pode ser uma rota alternativa para a biossíntese destes compostos (Sivonen et al., 2010).

O número de cianobactinas reportadas tem aumentado rapidamente e as novas sequências de genomas codificadas têm acelerado a descoberta de novos produtos (Leikoski et al., 2012). São conhecidas mais de 100 cianobactinas naturais isoladas a partir de cianobactérias em ambientes terrestres, marinhos ou de água doce, mas outros organismos como esponjas, moluscos e ascídios também podem apresentar cianobactinas, nestes últimos a síntese ocorre por meio da simbiose com cianobactérias. Através de análises estruturais tem sido demonstrado que as cianobactinas encontradas nos demais invertebrados marinhos são também originárias de simbiose com cianobactérias (Donia e Schmidt, 2011).

As enzimas participantes da biossíntese de cianobactinas podem ser úteis como catalisadores para a produção de novos peptídeos cíclicos no futuro. A recente descoberta da via biossintética das cianobactinas amplia nosso conhecimento sobre seu potencial como produtores de metabólitos desejados. De acordo com Sivonen et al., (2010) o conhecimento das vias biossintéticas e das enzimas envolvidas na biossíntese de cianobactinas terá grande potencial biotecnológico, já que os clusters apresentam pequeno tamanho e há possibilidade de expressão de clusters inteiros em hospedeiros heterólogos, modulando desta maneira a produção de novos peptídeos. Além disso, as enzimas destas vias poderiam ser utilizadas como catalisadores na síntese química de compostos de interesse (Sivonen et al., 2010).

Dentre as cianobactinas descritas está a Aeruciclâmica sintetizada por *Microcystis aeruginosa* que possui atividade anti-malária; a Dendroamida

sintetizada por *Stigonema dendroideum* capaz de reverter a resistência a fármacos; a Venturamida sintetizada pelo gênero *Oscillatoria* com forte atividade seletiva anti-malária e a Nostociclâmica produzida por *Nostoc* com atividade alelopática inibitória sobre *Anabaena* (Sivonen et al., 2010). Desta forma as cianobactinas são valiosas fontes de novos compostos bioativos com capacidade de fármacos (Leikoski et al., 2010).

6. COMPOSTOS BIOATIVOS COM PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Nos últimos anos, as cianobactérias ganharam muita atenção como uma rica fonte de compostos bioativos e têm sido consideradas como um dos grupos mais promissores de organismos que os produzem (BHADURY & WRIGHT, 2004; DAHMS et al., 2006). Os primeiros estudos foram realizados com cianobactérias marinhas na década de 1970, por Richard E. Moore, na Universidade do Havaí, mostrando que as cianobactérias são fontes ricas de metabólitos secundários (CARDELLINA & MOORE, 2010), representando um inexplorado recurso biológico para uma gama de diversidade desses metabólitos (ISHIBASHI et al., 1986). Estes metabólitos incluem substâncias antibacteriana, antifúngica, antiviral, anticâncer, antiplasmódica, algicida, agentes imunossupressores e anti-inflamatório (KOEHN et al., 1992; GERWICK et al., 1994; PATTERSON et al., 1994; PAPKE et al., 1997; KAJIYAMA et al., 1998; PAPENDORF, 1998; JAKI et al., 2000; VILLA & GERWICK, 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Compostos bioativos de cianobactérias

Origem	Compostos	Bioatividade
<i>Calothrix</i> sp. <i>Fischerella muscicola</i> <i>Lyngbya majuscula</i>	Calothrixin	Anti-malárico
	Fischerellin	Antifúngico, herbicida
	Apratoxin A	Citotoxicidade em tumores
	Malyngolide	Antibacteriana
	Lyngbyatoxins	Ativador de PKC
	Debromoaplysiatoxin	Inflamatória
	Curacina A	Conjunto de inibidores de microtubulina
<i>Lyngbya</i> sp. <i>L. lagerheimii</i> <i>Oscillatoria raai</i> <i>Oscillatoria agardhii</i>	Kalkitoxin	Bloqueador do canal de sódio
	Polipeptídeo cíclico	Atividade anti-HIV
	Palauamide	Citotóxico
	Sulfolipídeo	Atividade anti-HIV
	Sulfoglicolipídeo acetilado	Antiviral
<i>Phormidium tenue</i>	Agardhipeptin	Inibidor enzimático, hepatóxico
	Galactosildiácilglicerol	Antialgal e anti-HIV
<i>Phormidium</i> spp.	Enzimas termoestáveis	Catalise de reações

<i>Soirulina platensis</i>	Spirulan	Antiviral
	Ácido gama-linolênico	Antecedor do ácido araquidônico
	Vitamina B e E	Antioxidante e co-enzimas
<i>Symploca</i> sp.	Micromide	Citotóxico
<i>S. hydnoides</i>	Symplostatin	Citotóxico
<i>Hyella caespitose</i>	Carazostatin	Antifúngico
<i>Nodularina</i> sp.	Diarrhetic toxin	Citotóxico
<i>Nostoc spongiaeforme</i>	Nostocina A	Antialgal
<i>N. commune</i>	Nostocina	Antifúngica
<i>Nostoc</i> sp.	Nostociclâmica	Antifúngica
	Cryptophycins	Citotóxico
<i>N. linckia</i>	Cyanobacterin LU-1	Antialgal
<i>N. ellipsoforum</i>	Cyanovirin	Anti-HIV, antivírus
<i>N. insulare</i>	Norharmane	Antibacteriana
<i>N. sphaericum</i>	Indolocarbazoles	Antiviral
<i>N. commune</i>	Microsporine	Antibiótico
<i>Anabaena circinalis</i>	Anatoxina-a	Inflamatória
<i>Aulosira fertilissima</i>	Aulosirazole	Anticancerígeno
<i>Scytonema hofmanni</i>	Cianobactericina	Antialgal
<i>S. ocellatum</i>	Tolitoxina	Antifúngica
	Fitoalexina	
<i>S. pseudohofmanni</i>	Scytophycins	Antifúngica
<i>Synechocystis trididemni</i>	Didemnin	Anticancerígeno, antiviral e imunossupressivo
<i>Tolypothrix tenuis</i>	Toiocamicina	Antifúngica
<i>T. tjipanansensis</i>	Tjipanazoles	Antifúngica
<i>T. nodosa</i>	Tolyporphin	Antibiótico
<i>Fischerella muscicola</i>	Fisherellin	Antialgal, antifúngica
<i>Hapalosiphon fontinalis</i>	Hapalindole	Antifúngica
<i>Gomphosphaeria aponina</i>	Aponin	Antialgal
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Kawaguchipectin B	Antibacteriana
	Aeruginosin	Inibidor enzimático, citotóxico
<i>Synechocystis</i> sp.	Naienones A-C	Antitumoral
<i>Synechococcus elongates</i>	Enzima termoestáveis	Catalise de reações
<i>Thermosynechococcus elongatus</i>	Quinase polifosfato	Produção de dipeptídeos
BP-1	termoestável	Citotóxico
<i>Westiellopsis proliferans</i>	Westiellamide	

Fonte: ABED et al. (2009) com modificações; (MOORE et al., 1989; PRINSEP et al., 1992; RINEHART et al., 1994; STRATMANN et al., 1994; BÖHM et al., 1995; MOORE, 1996; SANO e KAYA, 1996; HARRIGAN et al., 1998; ISSA, 1999; QUILLIAM, 1999; SRIVASTAVA et al., 1999; DEY et al., 2000; LUESCH et al., 2002; WILLIAMS et al., 2003; WILLIAMS et al., 2004)

Os metabólitos secundários derivados de vias biossintéticas mistas são uma rica fonte de compostos bioativos (NUNNERY et al., 2010) e a capacidade de produzir tais moléculas bioativas é devido ao estilo de vida adquirido por esses procariotos que vai além da vida microscópica e, portanto, necessitam de um arsenal de substâncias de defesa para repelir predadores (NAGLE & PAUL, 1999). A maioria dos compostos bioativos isolados tende a ser lipopeptídeos, isto é, consistem em um fragmento de aminoácidos ligado a uma porção de ácido graxo. Além dos lipopeptídeos, outros compostos isolados pertencem a grupos de policetídeos, amidas, alcaloides, ácidos graxos e indoles (ABARZUA et al., 1999; BURJA et al., 2001).

As cianobactérias também têm sido reconhecidas como uma importante fonte de novas classes de compostos farmacologicamente ativos úteis em diagnósticos (PRASANNA et al., 2010), em aplicações terapêuticas no tratamento de câncer e de doenças relacionadas com o HIV (HENRIKSON, 1989; SMITH et al., 1994).

Abed e colaboradores (2009) (Tabela 1) e Nagarajan e colaboradores (2012), em levantamento bibliográfico, listaram vários compostos bioativos produzidos por cianobactérias, o potencial farmacológico e toxicológico desses metabolitos, demonstraram a gama de variedades e funções exercidas por compostos do metabolismo secundários desses micro-organismos.

Um número de compostos anti-infecciosos que apresentam atividade contra doenças negligenciadas também foram identificadas e incluem viridamides A e B, galinamide A, dragonamide E e o almiramides (NUNNERY et al., 2010). Uma série de metabólitos secundários de formas de vida marinha demonstrou potente atividade anti-inflamatória e antiparasitária. As cianobactérias marinhas têm contribuído para esse reconhecimento, como, por exemplo, a produção de anti-inflamatório bis-bromoindoles por *Rivularia* sp. (BAKER, 1984; VILLA & GERWICK, 2010) e anti-parasitários lipopeptídeos viridamides A e B por *Oscillatoria nigroviridis* (LUKE et al., 2008).

Muitos destes compostos combinam características estruturais dos peptídeos com seções de lipídeos e sofrem modificações como oxidações, metilações e halogenações, tornando-se mais funcionais (TIDGEWELL K. et al.).

Outro composto bioativo sintetizado por cianobactérias são os fitohormônios. Já foi reportado que a auxina é sintetizada por diversas espécies de cianobactérias, como *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Calothrix*, *Chlorogloeopsis*, *Cylindrospermum*, *Gloeotheca*, *Nostoc*, *Plectonema*, *Synechocystis* (SELYAKH &

SEMENOVA; MOHAN & MUKERJI, 1979; SERGEEVA et al., 2002); a giberelinas por *Anabaenopsis* e *Cylindrospermum* (MOHAN & MUKERJI, 1979); e citocininas por *Anabaena*, *Chlorogloeopsis* e *Calothrix* (SELYAKH & SEMENOVA, 1979).

As cianobactérias continuam sendo exploradas e os metabólitos avaliados em um número crescente de áreas biológicas, tais como a inflamação e neurociências, e estão cada vez mais se tornando fontes excepcionais na descoberta de novas drogas. Isso tem permitido o crescimento da aplicação biotecnológica desses metabolitos, uma vez que, tem aumentado o conhecimento de como estas moléculas são feitas, bioquímica e geneticamente (JONES et al., 2009; JONES et al., 2010).

7. CIANOTOXINAS

Uma característica marcante das cianobactérias é a sua capacidade de produzir certos metabólitos secundários denominados genericamente de cianotoxinas (CARMICHAEL, 1992). São conhecidos aproximadamente 150 gêneros de cianobactérias, dentre as quais 40 estão relacionados com a produção de toxinas (MOLICA e AZEVEDO, 2009). As cianotoxinas são caracterizadas por sua ação rápida ou lenta. A rápida causa a morte de mamíferos por parada respiratória após poucos minutos de exposição, sendo identificadas como alcalóides ou organofosforados neurotóxicos. Já os peptídeos ou alcalóides hepatotóxicos atuam mais lentamente (CHORUS e BARTRAM, 1999). Elas são endotoxinas por serem, geralmente, liberadas apenas quando acontece o rompimento da célula. Uma espécie de cianobactéria pode produzir mais de um tipo de toxina e dentro de uma mesma espécie podem existir cepas produtoras e cepas não produtoras de toxinas (SOARES, 2009).

De acordo com suas estruturas químicas, as cianotoxinas podem ser incluídas em três grandes grupos: os peptídeos cíclicos, os alcalóides e os lipopolissacarídeos. As duas principais classes de cianotoxinas até agora caracterizadas pela suas ações farmacológicas são as neurotoxinas e hepatotoxinas (MOLICA e AZEVEDO, 2009). Alguns gêneros de cianobactérias podem produzir as dermatotoxinas, que são toxinas irritantes ao contato, sendo essas toxinas identificadas como lipopolissacarídeos (LPS), endotoxinas pirogênicas (CHORUS e BARTRAM, 1999).

As neurotoxinas levam a óbito os animais vertebrados em razão de uma parada respiratória, geralmente bastante rápida (minutos a poucas horas), através de diferentes mecanismos fisiológicos (MOLICA e AZEVEDO, 2009), e estas podem ser divididas em três sub-grupos anatoxina-a, anatoxina-a(S) e saxitoxinas (Tabela 2).

O tipo mais comum de intoxicação envolvendo cianobactérias é ocasionado por hepatotoxinas, que apresentam uma ação mais lenta, podendo causar morte num intervalo de poucas horas a poucos dias. Incluem as hepatotoxinas peptídicas e a cilindrospermopsina, sendo essa última um alcalóide hepatotóxico. As hepatotoxinas peptídicas podem ser caracterizadas em heptapeptídeos cíclicos e pentapeptídeos (FROSCIO, HUMPAGE *et al.*, 2001) (Tabela 2).

Tabela 2. Tipos e características de toxinas em cianobactérias

Tipos	Grupos	Ação	DL ₅₀ toxina µg.Kg ⁻¹	Sintomas	Cianobactéria	Referências
Neurotoxinas						
Anatoxina-a	alcalóide	Bloqueador neuromuscular pós-sináptico de receptores nicotínicos e colinérgicos	200*	Desequilíbrio, fasciculação muscular, respiração ofegante e convulsões	<i>Aphanizomenon</i> , <i>Astrophira</i> , <i>Cylindrospermum</i> , <i>Oscillatoria</i> , <i>Phormidium</i> , <i>Planktothrix</i> , <i>Anabaena</i> , <i>Raphidiopsis</i>	Carmichael (1992); Carmichael (1994) Falconer (1998); Mahmood e Carmichael (1986); Carmichael (1994); Falconer (1998);
Anatoxina-a(S)	Organofosforado natural	Inibe a ação da acetilcolinesterase, impedindo a degradação da acetilcolina ligada aos receptores	20	Salivação, fasciculação muscular pós-morte	<i>Anabaena spiroides</i>	Molica <i>et al.</i> (2005). Carmichael (1994); Chorus e Bartram (1999); Lagos <i>et al.</i> (1999); Wang <i>et al.</i> (2003); Su <i>et al.</i> (2004); Sant'Anna <i>et al.</i> (2008); Molica e Azevedo (2009);
Saxitoxinas	Alcalóides carbamatos (saxitoxina e neosaxitoxina, G-toxinas e C-toxinas)	Inibem a condução nervosa por bloqueio dos canais de sódio e cálcio, afetando a permeabilidade ao potássio	10 (Saxitoxina)	Tontura, adormecimento da boca e extremidades, fraquezas muscular, náusea, vômito, sede e taquicardia	<i>Cylindrospermopsis</i> ; <i>Planktolyngbya</i> cf. <i>reilingii</i> ; <i>Raphidiopsis brookii</i> ; <i>Anabaena circinalis</i> ; <i>Aphanizomenon issatschenkoi</i>	
Hepatotoxinas						
Microcistinas	Heptapeptídeos cíclicos	Desorganização do citoesqueleto dos hepatócitos – hemorragia intra-hepática; Inibidores de proteínas fosfatases tipo 1 e 2A (eucaritotos) – promotores de tumores	50 – 1.200	Choque hemorrágico ou falência hepática; tumores em diversos tecidos	<i>Microcystis aeruginosa</i> ; <i>Aphanocapsa cumulus</i> ; <i>Radiocystis fernandoi</i> ; <i>Microcystis panniformis</i> ; <i>Microcystis viridis</i> ; <i>Microcystis wesenbergii</i>	Chorus e Bartram (1999); Domingos <i>et al.</i> (1999); Matthiense <i>et al.</i> (2000); Froscio <i>et al.</i> (2001); Vieira <i>et al.</i> (2003); Bittencourt-Oliveira <i>et al.</i> (2005); Sant'Anna <i>et al.</i> (2008);
Nodularinas	Pentapeptídeos cíclicos	Desorganização do citoesqueleto dos hepatócitos – hemorragia intra-hepática; Inibidores de proteínas fosfatases tipo 1 e 2A (eucaritotos) – promotores de tumores	50 - 200	-	<i>Nodularinas spumigena</i>	Sivonen <i>et al.</i> (1989); Hooser <i>et al.</i> (1991); Fujiki (1992); Carmichael (1994); Lambert <i>et al.</i> (1994); Rinehart <i>et al.</i> (1994); Ohtani <i>et al.</i> (1992); Harada <i>et al.</i> (1994); Terao <i>et al.</i> (1994); Banker <i>et al.</i> (1997); Seawright <i>et al.</i> (1999)
Cilindrospermopsina	Alcalóides hepatotóxico	Inibição de síntese proteica	6.000 - 200	-	<i>Cylindrospermopsis raciborskii</i> ; <i>Umezakia natans</i> ; <i>Aphanizomenon ovalisporum</i> ; <i>Raphidiopsis curvata</i> ; <i>Anabaena bergii</i> ; <i>Anabaena lapponica</i> ; <i>Aphanizomenon flos-aquae</i> ; <i>Lyngbya wollei</i> ; <i>Aphanizomenon gracile</i>	Li <i>et al.</i> (2001); Schembri <i>et al.</i> (2001); Preußel <i>et al.</i> (2006); Spoof <i>et al.</i> (2006); Rucker <i>et al.</i> (2007); Seifert <i>et al.</i> (2007);

* Toxina purificada - injeção intraperitoneal em camundongos.

Em estudos com tribos indígenas, já foi relatado que a toxina BMAA (β -methylamino-L-alanine), uma neurotoxina de cianobactérias, detectada por exemplo em frutos do mar, mariscos e águas, pode ser um fator importante para a gênese das doenças neurodegenerativas. A toxina BMAA atravessa a barreira sangue-cérebro, em ratos, e no cérebro fica presa a proteínas formando um reservatório para a libertação lenta ao longo do tempo. O trabalho de Chiu et al. (2012), propõe que a BMAA pode estimular a apoptose em neurônios, além de lesionar o DNA e promover a geração de espécies reativas de oxigênio.

A exposição alimentar crônica a BMAA criara um reservatório neurotóxico nos tecidos cerebrais dos indígenas Chamorros que, após um intervalo de tempo, levava a um colapso neuronal. Em adição, pacientes com Alzheimer que vieram a óbito apresentaram BMAA em seus cérebros, o mesmo não foi verificado em indivíduos utilizados como controles nestes estudos. Com relação às doenças neurodegenerativas, apesar das pesquisas virem se concentrando em causas genéticas, apenas 5-10% dos casos de Esclerose Lateral Amiotrófica, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson são devido a mutações genéticas hereditárias, demonstrando que as causas ambientais podem ser mais importantes nesta determinação, no entanto é importante lembrar que a vulnerabilidade também pode refletir uma interação gene-ambiente. Mais estudos estão sendo conduzidos com base na hipótese de relação entre BMAA e doenças neurodegenerativas (HOLTCAMP, 2012).

Em 2005, Cox et al. testando 30 amostras de laboratório de cianobactérias relataram que 95% dos gêneros testados apresentaram BMAA. A popularidade que os suplementos alimentares que contenham cianobactérias vem atingindo, leva a preocupação com a presença de toxinas e a necessidade de um rigoroso controle de qualidade. No trabalho de Rellán et al., (2009) 39 amostras de suplementos dietéticos foram analisadas quanto a presença da neurotoxina Anatoxina-a, os resultados indicaram que 3 amostras (7,7%) continham a toxina em concentrações variando de 2,50 a 33 microgramas/grama. No entanto, como o único parâmetro toxicológico disponível para Anatoxina-a em mamíferos é a LC50 para ratos de 250 microgramas/quilograma, não foi possível determinar o risco preciso para a saúde humana e animal relacionado ao consumo dos suplementos analisados no trabalho.

As hepatotoxinas microcistinas podem entrar na cadeia alimentar aquática através da acumulação em vários organismos incluindo zooplâncton,

macroinvertebrados e vertebrados (MARTINS E VASCONCELOS, 2009). Estudos com peixes comestíveis em reservatórios demonstraram que ocorre transferência de toxinas para os tecidos do animal. No estudo de Pawlik-Skowrońska et al., (2013) o peixe *Abramis brama* continha em seus tecidos quantidades relativamente altas de diferentes variantes de microcistina. O conteúdo de cianotoxinas no tecido decresceu na seguinte ordem: brânquias > fígado > músculos. As microcistinas são as cianotoxinas com maior ocorrência em todo mundo (Molica e Azevedo, 2009) e sua presença em peixes também causou anemia e choque hipovolêmico, danos aos eritrócitos foram sugeridos como a causa básica (ZHOU et al., 2012).

Em estudo utilizando a toxina Cilindrospermopsina em peixe foi evidenciado que a expressão gênica e a atividade das enzimas Glutathione Peroxidase e Glutathione-S-transferase são afetadas contribuindo para danos oxidativos (PUERTO et al., 2011).

Tem sido demonstrado que a técnica de preparo pode interferir significativamente no teor da cianotoxina no alimento, por exemplo, conteúdos de Microcistina foram reduzidos no músculo dos peixes após a ebulição, ou cocção em forno de microondas, embora o efeito de outros processos de cozedura tradicionais, tais como fritura em óleo, assar ou grelhar não tenham sido demonstrados. Cabe aqui a ressalva de que a Microcistina é resistente a temperatura de ebulição por várias horas, havendo a necessidade de mais estudos para averiguar o efeito da técnica de preparo no teor de cianotoxinas nos alimentos (GUTIÉRREZ-PRAENA et al., 2013).

Suplementos alimentares contendo *Spirulina* têm sido considerados seguros do ponto de vista toxicológico. Welker e Vasconcelos (2007) utilizando a técnica de PCR para identificação de genes relacionados à produção de microcistina e a técnica de MALDI TOF-MS para detecção das toxinas, verificaram que alguns produtos alimentícios, especialmente provenientes de coletas de *Anabaena flos-aquae* do ambiente natural, foram positivos para os genes e para as toxinas. No entanto, para as amostras de *Spirulina* e de *Nostoc flagelliforme*, não obtiveram resultados positivos para nenhuma das duas análises. Neste trabalho a característica do ambiente de origem, como no caso de *Spirulina*, que é cultivada em tanques com pHs mais elevados (9-10), inibiria o crescimento de outros microrganismos e também de outras cianobactérias. Já *Nostoc flagelliforme* é coletada em regiões desérticas com baixa diversidade de cianobactérias, o que impediria a contaminação por outras espécies produtoras de toxinas (Welker e

Vasconcelos 2007).

Esses dados demonstram a necessidade de que os suplementos alimentares de cianobactérias para humanos e animais passem por rigorosos controles de qualidade, incluindo testes de rotina para detecção da presença de toxinas em peixes cultivados em reservatórios, moluscos para o mercado comercial, investigação de locais onde há “florações” de cianobactérias em águas, entre outras medidas (HOLTCAMP, 2012).

8. CONCLUSÃO

As cianobactérias, nos últimos anos, devido aos avanços das pesquisas vêm ganhando muita atenção devido a sua potencial aplicação na biotecnologia. Elas são utilizadas para diferentes finalidades desde seu emprego na aquicultura, tratamento de águas residuais até nas indústrias de alimentos e farmacêutica. Diante do número de trabalhos de relevância analisados, o potencial biotecnológico, terapêutico e, principalmente, nutricional das cianobactérias torna-se inquestionável. Os trabalhos disponíveis na literatura versam principalmente sobre *Spirulina* e seus componentes, que possuem uma diversidade de atividades, fazendo dela, além de um excelente suplemento alimentar, uma fonte potencial para emprego na prevenção e no tratamento de várias enfermidades. Estudos com outras cianobactérias devem ser realizados com o intuito de ampliar os conhecimentos e as possibilidades de descobertas de novos compostos de interesse biotecnológico e de aplicação na dieta humana.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABARZUA, S.; JAKUBOWSKI, S.; ECKERT, S.; FUCHS, P. Biotechnological Investigation for the Prevention of Marine Biofouling II. Blue-Green Algae as Potential Producers of Biogenic Agents for the Growth Inhibition of Microfouling Organisms. *Botanica Marina*. v. 42. n. 51999. p. 459.

ABED, R. M. M.; DOBRETISOV, S.; SUDESH, K. Applications of cyanobacteria in biotechnology. *Journal of Applied Microbiology*, v. 106, n. 1, p. 1-12, 2009. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03918.x>>.

ABEROMAND, A. A review article on edible pigments properties and sources as natural biocolorants in foodstuff and food industry. *World Journal of Dairy & Food Sciences*, v. 6, n. 1, p. 71-78, 2011.

AGARWAL, S.; SAIRAM, R. K.; SRIVASTAVA, G. C.; TYAGI, A.; MEENA, R. C. Role of ABA, salicylic acid, calcium and hydrogen peroxide on antioxidant enzymes induction in wheat seedlings. *Plant Science*, v. 169, n. 3, p. 559-570, 2005. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168945205001603>>.

APEL, K.; HIRT, H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annual Review of Plant Biology*, v. 55, n. 1, p. 373-399, 2004. Disponível em:<<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141701>>.

ARAÚJO, K. G. D. L.; FACCHINETTI, A. D.; SANTOS, C. P. D. Influência da ingestão de biomassas de *Spirulina* (*Arthrospira* sp.) sobre o peso corporal e consumo de ração em ratos. *Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 23, 2003.

BABU, T. S.; AKHTAR, T. A.; LAMPI, M. A.; TRIPURANTHAKAM, S.; DIXON, D. G.; GREENBERG, B. M. Similar Stress Responses are Elicited by Copper and Ultraviolet Radiation in the Aquatic Plant *Lemna gibba*: Implication of Reactive Oxygen Species as Common Signals. *Plant and Cell Physiology*, v. 44, n. 12, p. 1320-1329, 2003. Disponível em:<<http://pcp.oxfordjournals.org/content/44/12/1320.abstract>>.

BAKER, J. Seaweeds in pharmaceutical studies and applications. *Hydrobiologia*, v. 116-117, n. 1, p. 29-40, 1984. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF00027635>>.

BANKER, R.; CARMELI, S.; HADAS, O.; TELTSCH, B.; PORAT, R.; SUKENIK, A. Identification of cylindrospermopsin in *Aphanizomenon ovalisporum* (cyanophyceae) isolated from lake kinneret, israel. *Journal of Phycology*, v. 33, n. 4, p. 613-616, 1997.

BECKER, E. W. Micro-algae as a source of protein. *Biotechnology Advances*, v. 25, n. 2, p. 207-210, 2007. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073497500600139X>>.

BECKER, E. W.; JAKOBER, B.; LUFT, D.; SCHMULLING, R. Clinical and biochemical evaluations of the alga *Spirulina* with regard to its application in the treatment of obesity. A double-blind cross-over study. *Nutrition Reports International*, v. 33, n. 4, p. 565-574, 1986.

BECKER, W. 18 Microalgae in Human and Animal Nutrition. *Handbook of Microalgal culture: Biotechnology and applied phycology*, p. 312, 2004.

BELAY, A.; OTA, Y.; MIYAKAWA, K.; SHIMAMATSU, H. Current knowledge on potential health benefits of *Spirulina*. *Journal of Applied Phycology*, v. 5, n. 2, p. 235-241, 1993.

BERMEJO, P.; PIÑERO, E.; VILLAR, Á. M. Iron-chelating ability and antioxidant properties of phycocyanin isolated from a protean extract of *Spirulina platensis*. *Food Chemistry*, v. 110, n. 2, p. 436-445, 2008. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814608002070>>.

BERTOLDI, F. C.; SANT'ANNA, E.; BARCELOS OLIVEIRA, J. L. REVISÃO: BIOTECNOLOGIA. *Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, v. 26, n. 1, 2008.

BERTOLIN, T. E.; PILATTI, D.; GIACOMINI, A. C. V. V.; BAVARESCO, C. S.; COLLA, L. M.; COSTA, J. A. V. Effect of microalga *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*) on hippocampus lipoperoxidation and lipid profile in rats with induced hypercholesterolemia. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 52, p. 1253-1259, 2009. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132009000500024&nrm=iso>.

BHADURY, P.; WRIGHT, P. Exploitation of marine algae: biogenic compounds for potential antifouling applications. *Planta*, v. 219, n. 4, p. 561-578, 2004. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/s00425-004-1307-5>>.

BITTENCOURT-OLIVEIRA, M. D. C.; KUJBIDA, P.; CARDOZO, K. H. M.; CARVALHO, V. M.; MOURA, A. D. N.; COLEPICCOLO, P.; PINTO, E. A novel rhythm of microcystin biosynthesis is described in the cyanobacterium *Microcystis panniformis* Komárek et al. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 326, n. 3, p. 687-694, 2005.

BÖHM, G. A.; PFLEIDERER, W.; BÖGER, P.; SCHERER, S. Structure of a novel oligosaccharide-mycosporine-amino acid ultraviolet A/B sunscreen pigment from the terrestrial cyanobacterium *Nostoc commune*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 15, p. 8536-8539, 1995.

BOTTERWECK, A. A. M.; VERHAGEN, H.; GOLDBOHN, R. A.; KLEINJANS, J.; VAN DEN BRANDT, P. A. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. **Food and Chemical Toxicology**, v. 38, n. 7, p. 599-605, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691500000429>>.

BRASIL, A. VII Lista dos novos ingredientes aprovados – Comissões Tecnocientíficas de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos. 2008.

BURJA, A. M.; BANAGS, B.; ABOU-MANSOUR, E.; GRANT BURGESS, J.; WRIGHT, P. C. Marine cyanobacteria—a prolific source of natural products. **Tetrahedron**, v. 57, n. 46, p. 9347-9377, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001009310>>.

CANO-EUROPA, E.; ORTIZ-BUTRÓN, R.; GALLARDO-CASAS, C.; BLAS-VALDIVIA, V.; PINEDA-REYNOSO, M.; OLVERA-RAMÍREZ, R.; FRANCO-COLIN, M. Phycobiliproteins from *Pseudanabaena tenuis* rich in c-phycoerythrin protect against HgCl₂-caused oxidative stress and cellular damage in the kidney. **Journal of Applied Phycology**, v. 22, n. 4, p. 495-501, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10811-009-9484-z>>.

CARDELLINA, J. H. I.; MOORE, B. S. Editorial: Richard E. Moore (1933–2007). **Journal of Natural Products**, v. 73, p. 301-302, 2010.

CARLUCCI, A. F.; BOWES, P. M. Production of vitamin B12, thiamine, and biotin by phytoplankton1. **Journal of Phycology**, v. 6, n. 4, p. 351-357, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8817.1970.tb02406.x>>.

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

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

CEPOI, L.; RUDI, L.; MISCU, V.; COJOCARI, A.; CHIRIAC, T.; SADOVNIC, D. Antioxidative activity of ethanol extracts from *Spirulina platensis* and *Nostoc linckia* measured by various methods. **Analele Universitatii din Oradea, Fascicula Biologie**, n. 2, p. 43-48, 2009. Disponível em: <<http://www.bioresearch.ro/bioresearch/2009-2/043-48%20Cepoi.pdf>>.

CHACÓN-LEE, T. L.; GONZÁLEZ-MARIÑO, G. E. Microalgae for “Healthy” Foods—Possibilities and Challenges. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 9, n. 6, p. 655-675, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00132.x>>.

CHAMORRO, G. Etude toxicologique de l’algue *Spirulina* plante pilote productrice de protéines (*Spirulina* de Sosa Texcoco S.A.) UF/MEX/78/048, UNIDO/10.387;. 1980.

CHIU, A. S.; GEHRINGER, M. M.; BRAIDY, N.; GUILLEMIN, G. J.; WELCH, J.H.; NEILAN, B.A. Excitotoxic potential of the cyanotoxin β -methyl-amino-L-alanine (BMAA) in primary human neurons. **Toxicol**, v. 60, p. 1159–1165, 2012.

CHORUS, I.; BARTRAM, J. Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management. Spon Press, 1999.

CIFERRI, O. *Spirulina*, the edible microorganism. **Microbiological reviews**, v. 47, n. 4, p. 551, 1983.

CINGI, C.; CONK-DALAY, M.; CAKLI, H.; BAL, C. The effects of spirulina on allergic rhinitis. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 265, n. 10, p. 1219-23, 2008.

COHEN, Z.; VONSHAK, A.; RICHMOND, A. Fatty acid composition of *Spirulina* strains grown under various environmental conditions. **Phytochemistry**, v. 26, n. 8, p. 2255-2258, 1987. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942200846944>>.

COX, PA, et al. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 102, n. 14, p. 5074-5078, 2005.

DAHMS, H.-U.; YING, X.; PFEIFFER, C. Antifouling potential of cyanobacteria: a mini-review. **Biofouling**, v. 22, n. 5, p. 317-327, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/08927010600967261>>.

DE PHILIPPIS, R.; VINCENZINI, M. Exocellular polysaccharides from cyanobacteria and their possible applications. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 22, n. 3, p. 151-175, 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.1998.tb00365.x>>.

DENG, X.; LI, Y.; FEI, X. Microalgae: a promising feedstock for biodiesel. **African Journal of Microbiology Research**, v. 3, n. 13, p. 1008-1014, 2009.

DESHNIUM, P.; PAITHOONRANGSARID, K.; SUPHATRAKUL, A.; MEESAPYODSUK, D.; TANTICHAROEN, M.; CHEEVADHANARAK, S. Temperature-independent and-dependent expression of desaturase genes in filamentous cyanobacterium *Spirulina platensis* strain C1 (*Arthrospira* sp. PCC 9438). **FEMS microbiology letters**, v. 184, n. 2, p. 207-213, 2000.

DEY, B.; LERNER, D. L.; LUSSO, P.; BOYD, M. R.; ELDER, J. H.; BERGER, E. A. Multiple antiviral activities of cyanovirin-N: blocking of human immunodeficiency virus type 1 gp120 interaction with CD4 and coreceptor and inhibition of diverse enveloped viruses. **Journal of virology**, v. 74, n. 10, p. 4562-4569, 2000.

DIRAMAN, H.; KORU, E.; DIBEKLIOGLU, H. Fatty acid profile of *Spirulina platensis* used as a food supplement. 2009.

DOMINGOS, P.; RUBIM, T.; MOLICA, R.; AZEVEDO, S.; CARMICHAEL, W. First report of microcystin production by picoplanktonic cyanobacteria isolated from a northeast Brazilian drinking water supply. **Environmental toxicology**, v. 14, n. 1, p. 31-35, 1999.

DUBACQ, J. P.; QUOC, K. P. Biotechnology of *Spirulina* lipids: a source of gamma-linolenic acid. In: *Spiruline, algue de vie*. **Bulletin de l’Institut océanographique**, v. 12, p. 59-64, 1993.

EVETS, L. Grodenski State Medical Univ. Russian Federation Committee of Patents and Trade. Patent (19) RU. 1994; (11)2005486. Russia., 1994.

- FALCONER, I. R. *Algal toxins and human health Quality and Treatment of Drinking Water II*: Springer, 1998. p. 53-82.
- FALQUET, J. The nutritional aspects off Spirulina. **Ant Technology**, 1997.
- FROSCIO, S. M.; HUMPAGE, A. R.; BURCHAM, P. C.; FALCONER, I. R. Cell-free protein synthesis inhibition assay for the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin. **Environmental toxicology**, v. 16, n. 5, p. 408-412, 2001.
- FUJIKI, H. Is the inhibition of protein phosphatase 1 and 2A activities a general mechanism of tumor promotion in human cancer development? **Molecular carcinogenesis**, v. 5, n. 2, p. 91-94, 1992.
- GANTAR, M.; SVIRČEV, Z. Microalgae and cyanobacteria: food for thought1. **Journal of Phycology**, v. 44, n. 2, p. 260-268, 2008. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8817.2008.00469.x>>.
- GAO, K. Chinese studies on the edible blue-green alga, Nostoc flagelliforme: a review. **Journal of Applied Phycology**, v. 10, n. 1, p. 37-49, 1998. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1008014424247>>.
- GERWICK, W.; ROBERTS, M.; PROTEAU, P.; CHEN, J.-L. Screening cultured marine microalgae for anticancer-type activity. **Journal of Applied Phycology**, v. 6, n. 2, p. 143-149, 1994. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF02186068>>.
- GONG, H.; ZHU, X.; CHEN, K.; WANG, S.; ZHANG, C. Silicon alleviates oxidative damage of wheat plants in pots under drought. **Plant Science**, v. 169, n. 2, p. 313-321, 2005. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168945205000579>>.
- GRIECO, E.; DESROCHERS, R. Production de vitamine B12 par une algue bleue. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 24, n. 12, p. 1562-1566, 1978. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1139/m78-250>>.
- GUTIÉRREZ-PRAENA, D.; JOS, A.; PICHARDO, S.; MORENO, I. M.; CAMEÁN, A. M. Presence and bioaccumulation of microcystins and cylindrospermopsin in food and the effectiveness of some cooking techniques at decreasing their concentrations: A review **Food and Chemical Toxicology**, v. 53, p. 139–152, 2013.
- HABIB, M. A. B.; PARVIN, M.; HUNTINGTON, T. C.; M.R., H. A review on culture, production and use of Spirulina as food humans and feeds for domestic animals and fish. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**, p. 1034:1-33, 2008.
- HAMIDAH, A.; RUSTAM, Z. A.; TAMIL, A. M.; ZARINA, L. A.; ZULKIFLI, Z. S.; JAMAL, R. Prevalence and parental perceptions of complementary and alternative medicine use by children with cancer in a multi-ethnic Southeast Asian population. **Pediatr Blood Cancer**, v. 52, n. 1, p. 70-4, 2009. Disponível em:<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.21798/pdf>>.
- HARADA, K.-I.; OHTANI, I.; IWAMOTO, K.; SUZUKI, M.; WATANABE, M. F.; WATANABE, M.; TERAQ, K. Isolation of cylindrospermopsin from a cyanobacterium *Umezakia natans* and its screening method. **Toxicon**, v. 32, n. 1, p. 73-84, 1994.
- HARRIGAN, G. G.; LUESCH, H.; YOSHIDA, W. Y.; MOORE, R. E.; NAGLE, D. G.; PAUL, V. J.; MOOBERRY, S. L.; CORBETT, T. H.; VALERIO, F. A. Symplostatin 1: A Dolastatin 10 Analogue from the Marine Cyanobacterium *Symploca h ydnoides*. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 9, p. 1075-1077, 1998.
- HE, Y.-Y.; HÄDER, D.-P. UV-B-induced formation of reactive oxygen species and oxidative damage of the cyanobacterium *Anabaena* sp.: protective effects of ascorbic acid and N-acetyl-L-cysteine. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 66, n. 2, p. 115-124, 2002. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134402002312>>.
- HENRIKSON, R. Earth food Spirulina. San Rafael, California, USA, Ronore, Enterprises, Inc, Laguna Beach, CA,. 1989.
- HERRERO, E. F. A. Compartmentalized function through cell differentiation in filamentous cyanobacteria. **Nature Reviews Microbiology** v. 8, p. 39-49, 2010. Disponível em:<<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/pdf/nrmicro2242.pdf>>.
- HOLTCAMP, W. The emerging science of BMAA: do cyanobacteria contribute to neurodegenerative disease? **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 3, p. 110, 2012.
- HOLTON, R. W.; BLECKER, H. H. Fatty acids of blue-green algae *Properties and Products of Algae*: Springer, 1970. p. 115-127.
- HOOSER, S.; BEASLEY, V.; WAITE, L.; KUHLENSCHMIDT, M.; CARMICHAEL, W.; HASCHEK, W. Actin filament alterations in rat hepatocytes induced in vivo and in vitro by microcystin-LR, a hepatotoxin from the blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. **Veterinary Pathology Online**, v. 28, n. 4, p. 259-266, 1991.
- ISHIBASHI, M.; MOORE, R. E.; PATTERSON, G. M. L.; XU, C.; CLARDY, J. Scytophycins, cytotoxic and antimycotic agents from the cyanophyte *Scytonema pseudohofmanni*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 26, p. 5300-5306, 1986. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1021/jo00376a047>>.
- ISSA, A. A. Antibiotic production by the cyanobacteria *Oscillatoria angustissima* and *Calothrix parietina*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 8, n. 1, p. 33-37, 1999.
- JAIME, L.; MENDIOLA, J. A.; HERRERO, M.; SOLER-RIVAS, C.; SANTOYO, S.; SEÑORANS, F. J.; CIFUENTES, A.; IBÁÑEZ, E. Separation and characterization of antioxidants from *Spirulina platensis* microalga combining pressurized liquid extraction, TLC, and HPLC-DAD. **Journal of Separation Science**, v. 28, n. 16, p. 2111-2119, 2005. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1002/jssc.200500185>>.
- JAKI, B.; HEILMANN, J.; STICHER, O. New Antibacterial Metabolites from the Cyanobacterium *Nostoc commune* (EAWAG 122b). **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 9, p. 1283-1285, 2000. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1021/np000033s>>.
- JANSSON, C.; NORTHEN, T. Calcifying cyanobacteria—the potential of biomineralization for carbon capture and storage. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 21, n. 3, p. 365-371, 2010. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166910000595>>.
- JONES, A. C.; GU, L.; SORRELS, C. M.; SHERMAN, D. H.; GERWICK, W. H. New tricks from ancient algae: natural products biosynthesis in marine cyanobacteria. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 13, n. 2, p. 216-223, 2009. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593109000167>>.
- JONES, A. C.; MONROE, E. A.; EISMAN, E. B.; GERWICK, L.; SHERMAN, D. H.; GERWICK, W. H. The unique mechanistic transformations involved in the biosynthesis of modular natural products from marine cyanobacteria. **Natural product reports**, v. 27, n. 7, p. 1048-1065, 2010.

- KAJIYAMA, S.-I.; KANZAKI, H.; KAWAZU, K.; KOBAYASHI, A. Nostifungicidine, an antifungal lipopeptide from the field-grown terrestrial blue-green algae *Nostoc commune*. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 3737–3740, 1998.
- KARKOS, P.; LEONG, S.; KARKOS, C.; SIVAJI, N.; ASSIMAKOPOULOS, D. Spirulina in Clinical Practice: Evidence-Based Human Applications. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**, 2008.
- KAWAI, L. A.; PINOTTI, M. H. P.; CELLIGOI, M. A. P. C. Produção de exopolissacarídeos pela cianobactéria *Nostoc sp* em diferentes concentrações de nitrogênio e glicose. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 27, n. 1, p. 33-39, 2006.
- KAY, R. A.; BARTON, L. L. Microalgae as food and supplement. **Critical Reviews in Food Science & Nutrition**, v. 30, n. 6, p. 555-573, 1991.
- KENYON, C. N.; RIPPKA, R.; STANIER, R. Y. Fatty acid composition and physiological properties of some filamentous blue-green algae. **Archiv für Mikrobiologie**, v. 83, n. 3, p. 216-236, 1972. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF00645123>>.
- KHAN, S. A.; RASHMI; HUSSAIN, M. Z.; PRASAD, S.; BANERJEE, U. C. Prospects of biodiesel production from microalgae in India. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 13, n. 9, p. 2361-2372, 2009. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364032109000860>>.
- KOEHN, F. E.; LONGLEY, R. E.; REED, J. K. Microcolins A and B, New Immunosuppressive Peptides from the Blue-Green Alga *Lyngbya majuscula*. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 5, p. 613-619, 1992. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1021/np50083a009>>.
- LAGOS, N.; ONODERA, H.; ZAGATTO, P. A.; D.; A.; AZEVEDO, S. M. F. O.; OSHIMA, Y. The first evidence of paralytic shellfish toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*, isolated from Brazil. **Toxicon**, v. 37, p. 1359-1373, 1999.
- LAMBERT, T.; HOLMES, C.; HRUDEY, S. Microcystin class of toxins: health effects and safety of drinking water supplies. **Environmental Reviews**, v. 2, n. 2, p. 167-186, 1994.
- LI, R.; CARMICHAEL, W. W.; BRITTAIN, S.; EAGLESHAM, G. K.; SHAW, G. R.; LIU, Y.; WATANABE, M. M. First report of the cyanotoxins cylindrospermopsin and deoxycylindrospermopsin from *Raphidiopsis curvata* (Cyanobacteria). **Journal of Phycology**, v. 37, n. 6, p. 1121-1126, 2001.
- LI, R.; WATANABE, M. M. Fatty acid profiles and their chemotaxonomy in planktonic species of *Anabaena* (Cyanobacteria) with straight trichomes. **Phytochemistry**, v. 57, n. 5, p. 727-731, 2001. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942201000826>>.
- LOPES, V., SCHMIDTKE, M., HELENA FERNANDES, M, MARTINS, R, VASCONCELOS, V. Cytotoxicity in L929 fibroblasts and inhibition of herpes simplex virus type 1 Kupka by estuarine cyanobacteria extracts. **Toxicology in Vitro**, v. 25, n. 4, p. 944 - 950, 2011. Disponível em:<<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79955476228&partnerID=40&md5=a594e9fbced8d8b09abae9a9161b2d95>>.
- LUESCH, H.; YOSHIDA, W. Y.; MOORE, R. E.; PAUL, V. J. New apratoxins of marine cyanobacterial origin from Guam and Palau. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 10, n. 6, p. 1973-1978, 2002.
- LUKE, S. T.; ENGENE, N.; UREÑA, L. D.; ROMERO, L. I.; ORTEGA-BARRÍA, E.; GERWICK, L.; GERWICK, W. H. Viridamides A and B, Lipodepsipeptides with Antiprotozoal Activity from the Marine Cyanobacterium *Oscillatoria nigro-viridis*. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 9, p. 1544-1550, 2008. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1021/np800110e>>.
- MADHYASTHA, H. K.; SIVASHANKARI, S.; VATSALA, T. M. C-phycoyanin from *Spirulina fusciformis* exposed to blue light demonstrates higher efficacy of in vitro antioxidant activity. **Biochemical Engineering Journal**, v. 43, n. 2, p. 221-224, 2009. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369703X08003525>>.
- MAHMOOD, N. A.; CARMICHAEL, W. W. The pharmacology of anatoxin-a (s), a neurotoxin produced by the freshwater cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* NRC 525-17. **Toxicon**, v. 24, n. 5, p. 425-434, 1986.
- MARCHESAN, E.; SANTOS, F. M. D.; AVILA, L. A. D.; CAMARGO, E. R.; MARTIN, T. N.; BRENZONI, E. O. Desempenho do arroz irrigado em resposta à utilização de cianobactérias fixadoras de nitrogênio-DOI: 10.4025/actasciagron. v29i1. 67. **Acta Scientiarum. Agronomy**, v. 29, n. 1, p. 63-68, 2007.
- MARTINS, J. C.; VASCONCELOS, V. M. Microcystin dynamics in aquatic organisms. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 12, p. 65–82, 2009.
- MATSUKAWA, R.; DUBINSKY, Z.; KISHIMOTO, E.; MASAKI, K.; MASUDA, Y.; TAKEUCHI, T.; CHIHARA, M.; YAMAMOTO, Y.; NIKI, E.; KARUBE, I. A comparison of screening methods for antioxidant activity in seaweeds. **Journal of Applied Phycology**, v. 9, n. 1, p. 29-35, 1997. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1007935218120>>.
- MATTHIENSEN, A.; BEATTIE, K. A.; YUNES, J. S.; KAYA, K.; CODD, G. A. [D-Leu¹] Microcystin-LR, from the cyanobacterium *Microcystis* RST 9501 and from a *Microcystis* bloom in the Patos Lagoon estuary, Brazil. **Phytochemistry**, v. 55, n. 5, p. 383-387, 2000.
- MOHAN M.; K.G., M. Some biologically active extracellular products of blue-green algae. **Phykos**, v. 18, n. 2, p. 73-82, 1979.
- MOHAN, I.; KHAN, M.; SHOBHA, J.; NAIDU, M.; PRAYAG, A.; KUPPUSAMY, P.; KUTALA, V. Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity by *Spirulina* in rats. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 58, n. 6, p. 802-808, 2006. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/s00280-006-0231-8>>.
- MOLICA, R. J.; OLIVEIRA, E. J.; CARVALHO, P. V.; COSTA, A. N.; CUNHA, M. C.; MELO, G. L.; AZEVEDO, S. M. Occurrence of saxitoxins and an anatoxin-a (s)-like anticholinesterase in a Brazilian drinking water supply. **Harmful Algae**, v. 4, n. 4, p. 743-753, 2005.
- MOLICA, R.; AZEVEDO, S. Ecofisiologia de cianobactérias produtoras de cianotoxinas. **Oecologia Brasiliensis**, v. 13, n. 2, p. 229-246, 2009.
- MOORE, R. E. Cyclic peptides and depsipeptides from cyanobacteria: A review. **Journal of Industrial Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 134-143, 1996. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF01570074>>.
- MOORE, R. E. Cyclic peptides and depsipeptides from cyanobacteria: A review. **Journal of Industrial Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 134-143, 1996. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF01570074>>.

MOORE, R. E.; BORNEMANN, V.; NIEMCZURA, W. P.; GREGSON, J. M.; CHEN, J. L.; NORTON, T. R.; PATTERSON, G. M.; HELMS, G. L. Puwainaphycin C, a cardioactive cyclic peptide from the blue-green alga *Anabaena* BQ-16-1. Use of two-dimensional carbon-13-carbon-13 and carbon-13-nitrogen-15 correlation spectroscopy in sequencing the amino acid units. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 16, p. 6128-6132, 1989.

MORAIS, M. G. D.; MIRANDA, M. Z. D.; COSTA, J. A. V. Biscoitos de chocolate enriquecidos com *Spirulina platensis*: características físico-químicas, sensoriais e digestibilidade. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 17, n. 3, p. 323-328, 2009.

MORTENSEN, A. Carotenoids and other pigments as natural colorants. **Pure and Applied Chemistry**, v. 78, n. 8, p. 1477-1491, 2006.

MÜLLER, M. C.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.; LOURENÇO, S. O. Carotenóides da cianobactéria *Synechocystis pevalekii* produzida em condições normais e sob limitação de nutrientes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 4, 2003.

MURADYAN, E. A.; KLYACHKO-GURVICH, G. L.; TSOGLIN, L. N.; SERGEYENKO, T. V.; PRONINA, N. A. Changes in Lipid Metabolism during Adaptation of the *Dunaliella salina* Photosynthetic Apparatus to High CO₂ Concentration. **Russian Journal of Plant Physiology**, v. 51, n. 1, p. 53-62, 2004. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1023/B%3ARUPP.0000011303.11957.48>>.

NAGARAJAN, M.; MARUTHANAYAGAM, V.; SUNDARARAMAN, M. A review of pharmacological and toxicological potentials of marine cyanobacterial metabolites. **Journal of Applied Toxicology**, v. 32, n. 3, p. 153-185, 2012. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1002/jat.1717>>.

NAGLE, D. G.; PAUL, V. J. Production of secondary metabolites by filamentous tropical marine cyanobacteria: ecological functions of the compounds. **Journal of Phycology**, v. 35, n. 6, p. 1412-1421, 1999. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1046/j.1529-8817.1999.3561412.x>>.

NÚÑEZ-SELLÉS, A. J. Antioxidant therapy: myth or reality? **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 699-710, 2005.

NUNNERY, J. K.; MEVERS, E.; GERWICK, W. H. Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 21, n. 6, p. 787-793, 2010. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166910001886>>.

OHTANI, I.; MOORE, R. E.; RUNNEGAR, M. T. Cylindrospermopsin: a potent hepatotoxin from the blue-green alga *Cylindrospermopsis raciborskii*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 20, p. 7941-7942, 1992.

OTERO, A.; VINCENZINI, M. Extracellular polysaccharide synthesis by *Nostoc* strains as affected by N source and light intensity. **Journal of Biotechnology**, v. 102, n. 2, p. 143-152, 2003. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168165603000221>>.

PAPENDORF, O., KONIG, G.M., WRIGHT, A.D. Hirridin B and 2,4-dimethoxy-6 heptadecylphenol, secondary metabolites from the cyanobacterium *Phormidium ectocarpi* with antiplasmodial activity. **Phytochemistry**, v. 49, p. 2383-2386, 1998.

PAPKE, U.; GROSS, E. M.; FRANCKE, W. Isolation, identification and determination of the absolute configuration of Fischerellin B. A new algicide from the freshwater cyanobacterium *Fischerella muscicola* (Thuret). **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 3, p. 379-382, 1997. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403996022848>>.

PATTERSON, G. L.; LARSEN, L.; MOORE, R. Bioactive natural products from blue-green algae. **Journal of Applied Phycology**, v. 6, n. 2, p. 151-157, 1994. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF02186069>>.

PAWLIK-SKOWROŃSKA, B.; KALINOWSKA, R.; SKOWROŃSKI, T. Cyanotoxin diversity and food web bioaccumulation in a reservoir with decreasing phosphorus concentrations and perennial cyanobacterial blooms. **Harmful Algae**, 2013.

PEREZ, K. J.; GUARIENTI, C.; BERTOLIN, T. E.; COSTA, J. A. V.; COLLA, L. M. Viabilidade de bactérias lácticas em iogurte adicionado de biomassa da microalga *Spirulina platensis* durante o armazenamento refrigerado. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 18, n. 1, p. 77-82, 2007. Disponível em:<<http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/view/137/146>>.

PINOTTI, M. H. P.; SEGATO, R. Cianobactérias: importância econômica. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 12, n. 4, p. 275-280, 1991.

PIORRECK, M.; BAASCH, K.-H.; POHL, P. Biomass production, total protein, chlorophylls, lipids and fatty acids of freshwater green and blue-green algae under different nitrogen regimes. **Phytochemistry**, v. 23, n. 2, p. 207-216, 1984. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942200803040>>.

PLAVŠIĆ, M.; TERZIC, S.; AHEL, M.; VAN DEN BERG, C. M. G. Folic acid in coastal waters of the Adriatic Sea. **Marine and Freshwater Research**, v. 53, n. 8, p. 1245-1252, 2002. Disponível em:<<http://www.publish.csiro.au/paper/MF02044>>.

PRASANNA, R.; SOOD, A.; JAISWAL, P.; NAYAK, S.; GUPTA, V.; CHAUDHARY, V.; JOSHI, M.; NATARAJAN, C. Rediscovering cyanobacteria as valuable sources of bioactive compounds (Review). **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 46, n. 2, p. 119-134, 2010. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1134/S0003683810020018>>.

PREUBEL, K.; STÜKEN, A.; WIEDNER, C.; CHORUS, I.; FASTNER, J. First report on cylindrospermopsin producing *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanobacteria) isolated from two German lakes. **Toxicon**, v. 47, n. 2, p. 156-162, 2006.

PRINSEP, M. R.; MOORE, R. E.; LEVINE, I. A.; PATTERSON, G. M. Westiellamide, a bistratamide-related cyclic peptide from the blue-green alga *Westiellopsis prolifica*. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 1, p. 140-142, 1992.

PUERTO, M.; JOS, A.; PICHARDO, S.; GUTIE´RREZ-PRAENA, D.; CAMEA´N, A. M. Acute effects of pure cylindrospermopsin on the activity and transcription of antioxidant enzymes in tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed by gavage. **Ecotoxicology**, v. 20, p. 1852-1860, 2011.

PULZ, O.; GROSS, W. Valuable products from biotechnology of microalgae. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 65, n. 6, p. 635-648, 2004.

- QUEIROZ, M. I.; TREPTOW, R. D. O.; KOETZ, P. R. Caracterização sensorial do odor da aphanothece microscópica nãgeli desidratada. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 16, n. 1, 2009.
- QUILLIAM, M. A. Phycotoxins. **Journal of AOAC International**, v. 82, n. 3, p. 773, 1999.
- RAMÓN, L. A.; THALÍA, C. B.; JORGE, C. M.; GERMÁN, C. M.; AIDA, M. S.; G.C., V. La importancia de Spirulina en la alimentación acuícola. **Contactos**, v. 57, p. 13-6., 2005.
- RASMUSSEN, H. E.; BLOBAUM, K. R.; PARK, Y.-K.; EHLERS, S. J.; LU, F.; LEE, J.-Y. Lipid Extract of Nostoc commune var. sphaeroides Kützing, a Blue-Green Alga, Inhibits the Activation of Sterol Regulatory Element Binding Proteins in HepG2 Cells. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 3, p. 476-481, 2008. Disponível em:<<http://jn.nutrition.org/content/138/3/476.abstract>>.
- RASTOGI, R. P.; SINHA, R. P. Biotechnological and industrial significance of cyanobacterial secondary metabolites. **Biotechnology Advances**, v. 27, n. 4, p. 521-539, 2009. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073497500900055X>>.
- RATNAM, D. V.; ANKOLA, D. D.; BHARDWAJ, V.; SAHANA, D. K.; KUMAR, M. N. V. R. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, v. 113, n. 3, p. 189-207, 2006. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365906002057>>.
- RELLÁN, S.; OSSWALD, J.; SAKER, M.; GAGO-MARTINEZ, A.; VASCONCELOS, V. First detection of anatoxin-a in human and animal dietary supplements containing cyanobacteria. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, p. 2189-2195, 2009.
- RICHA, R. P.; RASTOGI, S.; KUMARI, K. L.; SINGH, V. K.; KANNAUJIYA, G.; SINGH, M.; KESHERI, R. P. Biotechnological Potential of Mycosporine-like Amino Acids and Phycobiliproteins of Cyanobacterial. **Biotechnology, Bioinformatics and Bioengineering**, v. 1, n. 2, p. 159-171, 2011.
- RIDGWELL, A.; ZEEBE, R. E. The role of the global carbonate cycle in the regulation and evolution of the Earth system. **Earth and Planetary Science Letters**, v. 234, n. 3-4, p. 299-315, 2005. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012821X05001883>>.
- RINEHART, K. L.; NAMIKOSHI, M.; CHOI, B. W. Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). **Journal of Applied Phycology**, v. 6, n. 2, p. 159-176, 1994.
- RINEHART, K. L.; NAMIKOSHI, M.; CHOI, B. W. Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). **Journal of Applied Phycology**, v. 6, n. 2, p. 159-176, 1994.
- RÜCKER, J.; STÜKEN, A.; NIXDORF, B.; FASTNER, J.; CHORUS, I.; WIEDNER, C. Concentrations of particulate and dissolved cylindrospermopsin in 21 *Aphanizomenon*-dominated temperate lakes. **Toxicon**, v. 50, n. 6, p. 800-809, 2007.
- SANO, T.; KAYA, K. Oscillapeptin G, a tyrosinase inhibitor from toxic *Oscillatoria agardhii*. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 1, p. 90-92, 1996.
- SANT'ANNA, C. L.; AZEVEDO, M. T. D. P.; WERNER, V. R.; DOGO, C. R.; RIOS, F. R.; DE CARVALHO, L. R. Review of toxic species of Cyanobacteria in Brazil. **Algological Studies**, v. 126, n. 1, p. 251-265, 2008.
- SCHEMBRI, M. A.; NEILAN, B. A.; SAINT, C. P. Identification of genes implicated in toxin production in the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*. **Environmental toxicology**, v. 16, n. 5, p. 413-421, 2001.
- SEAWRIGHT, A. A.; NOLAN, C. C.; SHAW, G. R.; CHISWELL, R. K.; NORRIS, R. L.; MOORE, M. R.; SMITH, M. J. The oral toxicity for mice of the tropical cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska). **Environmental toxicology**, v. 14, n. 1, p. 135-142, 1999.
- SEIFERT, M.; MCGREGOR, G.; EAGLESHAM, G.; WICKRAMASINGHE, W.; SHAW, G. First evidence for the production of cylindrospermopsin and deoxy-cylindrospermopsin by the freshwater benthic cyanobacterium, *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) Speziale and Dyck. **Harmful Algae**, v. 6, n. 1, p. 73-80, 2007.
- SELYAKH, I. O.; SEMENOVA, L. R. Problems of Ecology and Physiology of Microorganisms, Moscow: Dialog MGU, 2000: 94.
- SERGEEVA, E.; LIAIMER, A.; BERGMAN, B. Evidence for production of the phytohormone indole-3-acetic acid by cyanobacteria. **Planta**, v. 215, n. 2, p. 229-238, 2002.
- SHAH, A. K.; VAIDYA, B. S. Detection of vitamin B12 and pantothenic acid in cell exudates of blue-green algae. **Biologia Plantarum**, v. 19, n. 6, p. 426-429, 1977. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF02922978>>.
- SHARATHCHANDRA, K.; RAJASHEKHAR, M. Total lipid and fatty acid composition in some freshwater cyanobacteria. **J Algal Biomass Util**, v. 2, p. 83-97, 2011.
- SINGH, S. C.; SINHA, R. P.; HADER, D. P. Role of lipids and fatty acids in stress tolerance in cyanobacteria. **Acta protozoologica**, v. 41, n. 4, p. 297-308, 2002.
- SINHA, R. P.; AMBASHT, N. K.; SINHA, J. P.; HÄDER, D.-P. Wavelength-dependent induction of a mycosporine-like amino acid in a rice-field cyanobacterium, *Nostoc commune*: role of inhibitors and salt stress. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 2, n. 2, p. 171-176, 2003.
- SIVONEN, K.; HIMBERG, K.; LUUKKAINEN, R.; NIEMELÄ, S.; POON, G.; CODD, G. Preliminary characterization of neurotoxic cyanobacteria blooms and strains from Finland. **Toxicity Assessment**, v. 4, n. 3, p. 339-352, 1989.
- SLOTTON, D.; GOLDMAN, C.; FRANKE, A. Commercially grown Spirulina found to contain low levels of mercury and lead. **Nutrition reports international**, v. 40, n. 6, p. 1165-1172, 1989.
- SMITH, C. D.; ZHANG, X.; MOOBERRY, S. L.; PATTERSON, G. M. L.; MOORE, R. E. Cryptophycin: A New Antimicrotubule Agent Active against Drug-resistant Cells. **Cancer Research**, v. 54, n. 14, p. 3779-3784, 1994. Disponível em:<<http://cancerres.aacrjournals.org/content/54/14/3779.abstract>>.
- SOARES, R. M. Toxicology of cyanotoxins: on the microcystins. **Oecologia Australis**, v. 13, n. 2, p. 259-271, 2009.
- SOUZA, M. C. R. D.; MARQUES, C. T.; DORE, C. M. G.; SILVA, F. R. F. D.; ROCHA, H. A. O.; LEITE, E. L. Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds. **Journal of Applied Phycology**, v. 19, n. 2, p. 153-160, 2007. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/s10811-006-9121-z>>.

SPOOF, L.; BERG, K. A.; RAPALA, J.; LAHTI, K.; LEPISTÖ, L.; METCALF, J. S.; CODD, G. A.; MERILUOTO, J. First observation of cylindrospermopsin in *Anabaena lapponica* isolated from the boreal environment (Finland). **Environmental toxicology**, v. 21, n. 6, p. 552-560, 2006.

SRIVASTAVA, V. C.; MANDERSON, G.; BHAMIDIMARRI, R. Inhibitory metabolites production by the cyanobacterium *Fischerella muscicola*. **Microbiological research**, v. 153, n. 4, p. 309-317, 1999.

STEWART, W. D. P. Some Aspects of Structure and Function in N Fixing Cyanobacteria. **Annual Review of Microbiology**, v. 34, n. 1, p. 497-536, 1980. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.mi.34.100180.002433>>.

STRATMANN, K.; BELLI, J.; JENSEN, C. M.; MOORE, R. E.; PATTERSON, G. M. Aulosirazole, a novel solid tumor selective cytotoxin from the blue-green alga *Aulosira fertilissima*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 6279-6281, 1994.

SU, Z.; SHEETS, M.; ISHIDA, H.; LI, F.; BARRY, W. H. Saxitoxins blocks L-type Ica. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 308, p. 324-329, 2004.

TAKENAKA, H.; YAMAGUCHI, Y.; SAKAKI, S.; WATARAI, K.; TANAKA, N.; HORI, M.; SEKI, H.; TSUCHIDA, M.; YAMADA, A.; NISHIMORI, T.; MORINAGA, T. Safety evaluation of *Nostoc flagelliforme* (nostocales [sic], Cyanophyceae) as a potential food. **Food and Chemistry Toxicology**, v. 36, p. 1073-1077, 1998.

TERAO, K.; OHMORI, S.; IGARASHI, K.; OHTANI, I.; WATANABE, M.; HARADA, K.; ITO, E.; WATANABE, M. Electron microscopic studies on experimental poisoning in mice induced by cylindrospermopsin isolated from blue-green alga *Umezakia natans*. **Toxicol**, v. 32, n. 7, p. 833-843, 1994.

TIDGEWELL K.; CLARK B.T.; GERWICK, W. H. The natural products chemistry of cyanobacteria. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 8. Edited by Moore B, Crews P. Pergamon Press; 2010, in press.

VIEIRA, J. M. D. S.; AZEVEDO, M. T. D. P.; AZEVEDO, S. M. F. D. O.; HONDA, R. Y.; CORRÊA, B. Microcystin production by *Radiocystis fernandoi* (Chroococcales, Cyanobacteria) isolated from a drinking water reservoir in the city of Belém, PA, Brazilian Amazonia region. **Toxicol**, v. 42, n. 7, p. 709-713, 2003.

VILLA, F. A.; GERWICK, L. Marine natural product drug discovery: Leads for treatment of inflammation, cancer, infections, and neurological disorders. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 32, n. 2, p. 228-237, 2010. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08923970903296136>>.

WANG, J.; SALATA, J. J.; BENNETT, P. B. Saxitoxin is a gating modifier of HERG K⁺ channels. **The Journal of general physiology**, v. 121, n. 6, p. 583-598, 2003.

WELKER, S. M.; VASCONCELOS, V. M. Multiplex PCR for the detection of toxigenic cyanobacteria in dietary supplements produced for human consumption Martin L. **Applied Genetics and Molecular Biotechnology**, v.73, p.1136-1142, 2007.

WENDEHENNE, D.; DURNER, J.; KLESSIG, D. F. Nitric oxide: a new player in plant signalling and defence responses. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 7, n. 4, p. 449-455, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369526604000585>>.

WILLIAMS, P. G.; YOSHIDA, W. Y.; MOORE, R. E.; PAUL, V. J. Micromide and guamamide: cytotoxic alkaloids from a species of the marine cyanobacterium *Symploca*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 1, p. 49-53, 2004.

WILLIAMS, P. G.; YOSHIDA, W. Y.; QUON, M. K.; MOORE, R. E.; PAUL, V. J. The structure of palauamide, a potent cytotoxin from a species of the marine cyanobacterium *Lyngbya*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 12, p. 1545-1549, 2003.

YAMANI, E.; KABA-MEBRI, J.; MOUALA, C.; GRESENGUET, G.; REY, J. Use of spirulina supplement for nutritional management of HIV-infected patients: study in Bangui, Central African Republic. **Revue Médecine Tropicale**, v. 69, n. 1, p. 66-70, 2009.

YANDIGERI, M.; MEENA, K.; SRINIVASAN, R.; PABBI, S. Effect of Mineral Phosphate Solubilization on Biological Nitrogen Fixation by Diazotrophic Cyanobacteria. **Indian Journal of Microbiology**, v. 51, n. 1, p. 48-53, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12088-011-0081-x>>.

YANDIGERI, M.; YADAV, A.; SRINIVASAN, R.; KASHYAP, S.; PABBI, S. Studies on mineral phosphate solubilization by cyanobacteria *Westiellopsis* and *Anabaena*. **Microbiology**, v. 80, n. 4, p. 558-565, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1134/S0026261711040229>>.

ZHOU, W.; LIANG, H.; ZHANG, X. Erythrocyte damage of crucian carp (*Carassius auratus*) caused by microcystin-LR: in vitro study. **Fish Physiology and Biochemistry**, v. 38, p. 849-858, 2012.

Received 03 June 2013
Accepted 19 August 2013