

## Microalgas e saúde: uma breve revisão

### Microalgae and health: a short-review

DOI:10.34117/bjdv7n6-544

Recebimento dos originais: 24/05/2021

Aceitação para publicação: 24/06/2021

#### **Tatiele C. do Nascimento**

Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Santa Maria

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Endereço: Avenida Roraima, 1000, 97105-900 - Camobi, Santa Maria –RS, Brasil

E-mail: tatielecasagrande@gmail.com

#### **Eduardo Jacob-Lopes**

Doutor em Engenharia Química pela Universidade Estadual de Campinas

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Endereço: Avenida Roraima, 1000, 97105-900 - Camobi, Santa Maria –RS, Brasil

E-mail: jacoblopes@pq.cnpq.br

#### **Leila Q. Zepka**

Doutora em Ciência de Alimentos pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria –UFSM

Endereço: Avenida Roraima, 1000, 97105-900 - Camobi, Santa Maria –RS, Brasil

E-mail: zepkaleila@yahoo.com.br

#### **RESUMO**

Nos últimos anos tem se revelado uma tendência na busca de alimentos que apresentem, capacidades que vão além da nutrição básica. Nesse sentido a biomassa microalgal torna-se uma alternativa promissora. Sua diversidade metabólica aliado ao seu elevado potencial biotecnológico permite a obtenção de diversos bioprodutos incluindo ácidos graxos, aminoácidos e carotenoides com atividades biológicas capazes de modular positivamente a saúde humana. Em face disto, visando avançar o conhecimento científico sobre a aplicação desta biofonte como um alimento/ingrediente funcional essa revisão descreve os principais aspectos relacionados aos biocompostos produzidos por esses microrganismos bem como seu impacto em termos de saúde.

**Palavras-Chave:** Microalgas, Biomassa, Bioprodutos, Ácidos Graxos, Aminoácidos, Carotenoides, Estrutura, Bioatividade, Antioxidante, Dislipidemia, Anti-Inflamatório.

#### **ABSTRACT**

In recent years, there has been a trend in searching for foods with capabilities beyond basic nutrition. In this sense, microalgae biomass becomes a promising alternative. Its metabolic diversity combined with its high biotechnological potential allows the obtainment of several bioproducts, including fatty acids, amino acids, and carotenoids, with biological activities capable of positively modulating human health. Given this, aiming to advance scientific knowledge about the application of microalgae as a

functional food/ingredient, this review describes the main aspects of the biocompounds produced by these microorganisms and their impact on human health.

**Keywords:** Microalgae, Biomass, Bioproducts, Fatty Acids, Amino Acids, Carotenoids, Structure, Bioactivity, Antioxidant, Dyslipidaemias, Anti-Inflammatory.

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por hábitos alimentares saudáveis, é uma tendência global que impulsiona consideravelmente a procura por alternativas naturais para promoção da saúde (Holban & Grumezescu, 2018; Fanzo et al., 2020). Nesta circunstância, as microalgas são consideradas uma alternativa promissora, uma vez que apresentam uma gama de biocompostos capazes de modular positivamente a saúde humana, incluindo a prevenção, manutenção e tratamento de agravos à saúde (Borowitzka, 2018; Lupette & Benning, 2020; Tang et al., 2020). Entre outros componentes, destacam-se a proteína (incluindo aminoácidos essenciais e peptídeos bioativos) ácidos graxos, e os carotenoides (Rodrigues 2015; Maroneze 2016; Matos 2017; Afify, Baroty, Baz, Baky, & Murad, 2018; Jacob-Lopes et al., 2019; Nörnberg et al. 2021).

A biomassa de *Spirulina* e *Chlorella* são os produtos à base de microalgas mais conhecidos mundialmente, são comercializadas como suplemento proteico, em pó a granel, em cápsulas, em pasta, e ocasionalmente são encontradas adicionadas em produtos alimentícios (Barkia & Saari, 2019; Lafarga, 2019). Em paralelo, compostos isolados como o  $\beta$ -caroteno obtido da *Dunaliella salina*, ácido docosa-hexaenóico (DHA), de *Cryptocodinium cohnii*, óleos unicelulares, de *Ulkenia* sp., *Schizochytrium* sp., e ésteres de astaxantina por *Haematococcus pluvialis* também são comercializados (Jacob-Lopes et al., 2019).

Por outro lado, outras espécies e suas frações, vêm sendo exploradas visando a expansão do portfólio de produtos baseados em microalgas para aplicações direcionadas a saúde e alimentação (Klejdus, et al., 2009; Fernandez et al., 2017; Matos, 2017; Barkia & Saari, 2019; Jacob-Lopes et al., 2019; Fernandes et al., 2021). Embora a gama de biocompostos produzidos seja ampla, os ácidos graxos, a proteína (incluindo aminoácidos e peptídeos) e os carotenoides estão entre os mais consolidados.

Referindo-se aos ácidos graxos, a capacidade destes microrganismos em sintetizar compostos ômega ( $\omega$ ) 3 e 6, confirma sua aplicabilidade, especialmente na indústria de alimentos funcionais (Becker, 2004; Perez-Garcia et al., 2011). De acordo com Colussi

et al. (2017), a inclusão de ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) e poli-insaturados (PUFAs) na dieta, reduz o colesterol total (CT) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como impulsiona o conteúdo de lipoproteína de alta densidade (HDL). Dessa forma a incorporação de biomassa microalgal na alimentação humana pode contribuir para a prevenção de dislipidemias (Chacon-Lee & Gonzalez-Marino, 2010; Jacob-Lopes et al., 2019).

Além de suas funções nutricionais reconhecidas, os aminoácidos presentes na proteína microalgal, também têm apresentado importante papel na atividade anti-inflamatória e no equilíbrio do estresse oxidativo, entretanto o mecanismo de ação ainda é pouco conhecido (Tajiri & Shimizu, 2013; Lu et al., 2014; Tanaka et al., 2016). Acredita-se que a administração desses compostos aumenta expressão de algumas enzimas antioxidantes, inferindo maior efeito protetor (Katayama & Mine, 2007). Uma relação entre estrutura-atividade foi usada para explicar as propriedades antioxidantes da maioria dos aminoácidos (Agyei et al., 2015). Além disso, estudos realizados por Afify, Baroty, Baz, Baky, e Murad (2018) demonstraram efeitos antioxidantes associados a peptídeos derivados de proteína microalgal.

Em termos de carotenoides naturais, as microalgas são consideradas fábricas celulares ideais pois são capazes de sintetizar misturas complexas de carotenoides incluindo desde estruturas encontradas em plantas superiores como a luteína e  $\beta$ -caroteno até carotenoides específicos com habilidades bioativas potencializadas como a equinenona e cantaxantina (Novoveska et al., 2019; Jacob-Lopes et al., 2019; Nörnberg et al., 2021). A ingestão destes biocompostos tem sido fortemente associada a efeitos benéficos à saúde atribuídos principalmente às suas propriedades antioxidantes (Chen, Xie, Yang, Chen, & Sun, 2018). Estudos têm mostrado que estas estruturas moleculares são capazes de reduzir a peroxidação lipídica celular, possibilitando a redução do estresse oxidativo, ainda atuam na regulação do crescimento celular, modulação da expressão gênica e resposta imune (Stahl & Sies, 2003; Rodrigues et al., 2015; Chen, Xie, Yang, Chen, & Sun, 2018).

Em face disto, visando avançar o conhecimento científico sobre aplicação da biomassa microalgal para fins alimentares e saúde essa revisão descreve os principais aspectos relacionados aos principais biocompostos produzidos por microalgas bem como suas propriedades bioativas e impacto a nível biológico.

## 2 MICROALGAS

O termo microalgas engloba microrganismos algais com clorofila e outros pigmentos fotossintéticos, inclui organismos procarióticos (cianobactérias) e eucarióticos (demais microalgas) capazes de crescer em diversos ambientes aquáticos, tolerando condições extremas de temperatura, salinidade, pH e intensidade de luz (Khan et al., 2018). Como consequência dessa versatilidade metabólica, as microalgas possuem habilidades especiais para produzir várias biomoléculas com potencial bioativo (Singh et al., 2020).

Referindo-se ao sistema de cultivo, o mais comum é o crescimento autotrófico, contudo, um número considerável destes microrganismos possui imensa versatilidade metabólica, que possibilita o cultivo em condições heterotróficas (Wen & Chen, 2003; Jereosin & Pumas, 2021). Enquanto em configurações heterotróficas, a produção de biomassa ocorre por conversão de compostos orgânicos na ausência de luz, em sistemas fotossintéticos, a biomassa é obtida por conversão de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) na presença energia luminosa (Queiroz et al., 2007).

Simultaneamente esses microrganismos oferecem uma alternativa às formas convencionais dos tratamentos de águas residuais, devido à sua alta eficiência na remoção de poluentes (Queiroz et al., 2007), bem como a possibilidade de valorização dos resíduos agroindustriais através da biossíntese de produtos de valor agregado (Queiroz et al., 2002; Jacob-Lopes et al., 2007, Rodrigues et al., 2014; Santos et al., 2016; Fernandes et al., 2017).

Até a data, cerca de 72.500 espécies de microalgas já foram catalogadas, a classificação taxonômica atual divide esses organismos em 16 classes diferentes, sendo as mais abundantes na natureza as diatomáceas (Bacillariophyceae), as algas verdes (Chlorophyceae) e as douradas (Chrysophyceae). No entanto, junto com as algas verdes e as diatomáceas, as cianobactérias (Cyanophyceae) são as mais exploradas como insumos intermediários e produtos finais de processos relacionados à bioenergia, alimentação e farmacêuticos (Borowitzka, 2018).

Em termos de saúde/alimentação, as espécies *Arthrospira platensis* (Spirulina) e a *Chlorella* são as mais conhecidas, pois têm uma composição nutricional valiosa, e são consideradas seguras para ingestão humana (Barkia & Saari, 2019; Jacob-Lopes et al., 2019; Koyande et al., 2019). Entre outras espécies pesquisadas a *Scenedesmus obliquus*, uma alga verde eucariótica, reconhecidamente robusta é altamente utilizada em escalas laboratoriais e plantas pilotos (Maroneze et al., 2016; Vendruscolo et al., 2018; Wang et

al., 2019; Vendruscolo et al., 2019). Em consequência do perfil bioquímico atrativo, aliado a inexistência de toxicidade demonstrada até a data para este gênero, esta clorofícea tem se mostrado uma alternativa promissora para fins de promoção ou manutenção de saúde humana (Becker, 1984; Enzing et al., 2014; Afify, Baroty, Baz, Baky, & Murad, 2018).

### 3 ESTRUTURA E PROPRIEDADE BIOATIVA DOS BIOCOMPOSTOS MICROALGAIS

Biomoléculas com propriedades bioativas vêm desempenhando papéis biológicos cada vez mais importantes em função de suas habilidades antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, hipocolesterolêmica, entre outras (Tang et al., 2020). Esses efeitos biológicos vêm impulsionando a exploração/investigação de novas fontes potenciais. Desse modo, a aplicabilidade terapêutica dos biocompostos microalgais tem colocado essa biofonte em evidência. Na sequência estão descritos os principais aspectos estruturais e propriedades bioativas dos metabólitos microalgais aplicáveis na promoção da saúde humana.

#### 3.1 ÁCIDOS GRAXOS

Várias espécies de microalgas produzem quantidades significativas de lipídios, incluindo PUFAs ômega-3 ( $\omega$ -3), tais como os ácidos  $\alpha$ -linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) e  $\omega$ -6, como os ácidos linoleico (AL),  $\gamma$ -linolênico (AGL) e araquidônico (ARA) (Jacob-Lopes et al., 2019; Lupette & Benning, 2020). Estruturalmente, são ácidos carboxílicos com uma longa cadeia alifática de carbono (> 18 carbonos), 2-6 ligações duplas numeradas pela posição de carbono ( $\Delta$ ) a partir do grupo carboxila (ALA: 18: 3 $\Delta$ 9,12,15  $\omega$ -3; EPA: 20: 5 $\Delta$ 5,8,11,14, 17  $\omega$ -3; DHA: 22: 6 $\Delta$ 4,7,10,13,16,19  $\omega$ -3; AL: 18: 2 $\Delta$ 6,12  $\omega$ -6; AGL: 18: 3 $\Delta$ 6,9,12  $\omega$ -6; ARA: 20: 4 $\Delta$ 5,8,11,14  $\omega$ -6) (Gunstone, 2003; Aldred et al., 2009; Lupette e Benning, 2020).

Óleos obtidos a partir destes microrganismos atraem atenção em todo o mundo, tanto para aplicações de fins nutricionais ou terapêuticos quanto energéticos (Wijffels & Barbosa, 2010). A adequabilidade desses óleos para tais aplicações, está relacionada a suas proporções relativas de ácidos graxos saturados (SFAs), MUFAs e PUFAs. Em linhas gerais, torna-se promissor para produção de biocombustíveis o óleo que apresentar predominância de SFAs (Knothe, 2009). Por outro lado, quando apresentar elevado conteúdo de PUFAs, o óleo de microalgas é aplicável para fins nutricionais ou

terapêuticos (Uauy et al., 2003). Em algumas espécies esses ácidos graxos podem representar cerca de 25 a 60% do total da fração lipídica (Becker, 2004).

Especialmente os ácidos graxos  $\omega$ -3 apresentam efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico, atuam na regulação dos níveis plasmáticos de CT, HDL e LDL (Fernández et al., 2011; Schwingshackl & Hoffmann, 2012; Couch et al., 2017). Adicionalmente, exibem capacidade antioxidante, antibacteriana, antiviral, desintoxicante, de estimulação cerebral e de imunidade (Jacob-Lopes et al., 2019; Singh, 2020). Em geral, essas estruturas lipofílicas, sobretudo as de cadeia muito longa, são essenciais para a integridade e funcionalidade de todas as membranas celulares (Lupette & Benning, 2020).

### 3.2 AMINOÁCIDOS

A produção de proteína através da biomassa microalgal fornece uma fonte economicamente viável que atende aos padrões nutricionais requeridos (Matos et al., 2017). A proteína das microalgas, assim como todas as proteínas existentes, consiste em subunidades de aminoácidos. É o teor destes aminoácidos bem como a sua proporção, disponibilidade e variabilidade que determinam a qualidade nutricional da proteína formada (Becker, 2007; Matos, 2019).

De acordo com Becker (2004), o padrão de aminoácidos da grande maioria das microalgas, se equipara as fontes convencionais incluindo o padrão de referência recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Desse modo viabiliza a utilização desta biofonte como produtos nutracêuticos ou inclusão em preparações alimentícias como um ingrediente funcional (Raposo et al., 2013).

O setor de pesquisa e desenvolvimento tem movido esforços para descobrir novas fontes sustentáveis de proteínas, principalmente em função das provisões feitas pela Organização das Nações Unidas (ONU/FAO) a cerca de uma futura escassez proteica (Wu et al., 2014; Weindl et al., 2020). Aliado a estas provisões, a proteína de microalgas torna-se uma opção atraente, uma vez que pode alcançar 70% do peso seco com todos os aminoácidos essenciais presentes (Becker, 2007; Matos et al., 2017). O teor proteico associado ao balanço de aminoácidos ratifica o elevado valor biológico desta biofonte (Zepka et al., 2010; Jacob-Lopes 2019).

Alguns aminoácidos e peptídeos presentes na biomassa, além de exibirem importante papel na regulação nutricional podem assumir funções bioativas no organismo (Ejike et al., 2017). Embora o mecanismo ainda seja pouco compreendido, em partes tem

sido associado a estrutura química. De acordo com Agyei et al. (2015), enquanto o grupo imidazol presente na histidina auxilia na quelação de metais e na eliminação de espécies reativas, os aminoácidos hidrofóbicos auxiliam na solubilidade dos peptídeos na fase apolar e inibem a peroxidação na interface água-lipídeo. Os aminoácidos ácidos melhoram as ligações metálicas e os aromáticos permitem a quelação de íons metálicos pró-oxidantes enquanto a cisteína atua indiretamente como um precursor da síntese de glutathione (antioxidante endógeno). Além disso, a conformação tridimensional permite que os aminoácidos das proteínas ingeridas promovam mudanças estruturais nas enzimas antioxidantes endógenas, aumentando sua atividade e conseqüentemente a proteção indireta contra a peroxidação lipídica (Wang et al., 2016).

### 3.3 CAROTENOIDES

Os carotenoides são compostos lipossolúveis produzidos como metabólitos secundários em microalgas (Novoveska et al., 2019). Dos 1.183 carotenoides naturais categorizados (Yabuzaki, 2017), cerca de 200 foram encontrados em microalgas (Egeland et al., 2011). Entre eles,  $\beta$ -caroteno, luteína, zeaxantina,  $\alpha$ -caroteno, violaxantina, equinenona, mixoxantofila, astaxantina e cantaxantina são frequentemente relatados (Rodrigues et al., 2014; Haque, Dutta, Thimmanagari, & Chiang, 2016; Fernandes, Petry, Mercadante, Jacob-Lopes, & Zepka, 2020; Nörnberg et al., 2021).

A estrutura básica desses tetraterpenos consiste em um esqueleto linear e simétrico com uma série de ligações duplas conjugadas (LDCs), denominado cromóforo de absorção de luz (Rodríguez-Amaya, 2001). Esses compostos são geralmente agrupados em carotenos e xantofilas, enquanto os carotenos são formados apenas por carbono e hidrogênio (por exemplo,  $\beta$ -caroteno), as xantofilas contêm oxigênio na estrutura (por exemplo, luteína) (Fernandes et al., 2018).

Atualmente a principal aplicação dos carotenoides microalgais é na indústria alimentícia como pigmento (especialmente  $\beta$ -caroteno e astaxantina), no entanto, devido às suas propriedades bioativas, aplicações farmacêuticas e nutracêuticas são possibilitadas (Jacob-Lopes et al., 2019). Entre outras atividades bioativas, a capacidade antioxidante dessa classe de biocompostos se destaca (Mercadante, 2008). De acordo com Rodrigues et al., (2012), os potenciais efeitos antioxidantes desses compostos estão intimamente relacionados à sua estrutura química, o número de LDCs que compõem o cromóforo é a característica mais influente na capacidade do carotenoide de reduzir espécies reativas de oxigênio.

Em função disso, sugere-se que os extratos microalgais apresentam maior atividade antioxidante em relação as fontes convencionais, pois enquanto 11 LDCs é a maior extensão poliênica presente nas plantas superiores, a equinenona e cataxantina apresentam 12 e 13 LDCs, respectivamente e não possuem equivalentes no reino vegetal (Rodrigues et al., 2015). Essa relação entre a extensão do sistema de LDCs e a atividade antioxidante pode ser explicada pelo mecanismo de ação preferencial dos carotenoides, a doação de elétrons da cadeia poliênica.

Além deste, outros mecanismos de desativação de radicais são conhecidos, tais como a eliminação do oxigênio singleto, onde o carotenoide reage com a espécie reativa dando origem a produtos de oxidação ou libera energia do estado excitado do oxigênio singleto fazendo com que ele volte a sua forma fundamental (Kusama et al, 2015). O mecanismo antioxidante pode ocorrer ainda através da formação de aduto e transferência de hidrogênio (Poliak et al., 2018).

Em decorrência do efeito protetor exercido nas células, estes compostos são associados com a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas tais como o câncer, doenças cardiovasculares, catarata e degeneração macular (Rodriguez-Amaya, 2015).

### 3.4 OUTROS BIOCOMPOSTOS EMERGENTES

A exploração de outros compostos como a fração clorofilada e polissacarídica da microalga embora seja considerada emergente ainda é tímida e por isso foram abordadas de forma resumida nesta revisão. Alguns trabalhos que apresentam apontamentos abrangentes são sugeridos (Fernandes et al., 2017; Chen & Roca, 2018; Bernaertes et al. 2019; Fernandes et al., 2020; Sarkar et al., 2020; Fernandes et al., 2021).

Na célula microalgal os polissacarídeos assumem diferentes funções, como de armazenamento, de função estrutural e exopolissacarídeos que são frequentemente excretados no meio como parte de processos fisiológicos normais ou em condições de estresse (Bernaertes et al., 2018). Este último, ao contrário daqueles da parede celular e de armazenamento, têm estruturas muito complexas, incluindo inúmeros monossacarídeos diferentes e vários substituintes não açúcares, sobretudo grupos sulfato, parte da estrutura que o diferencia das demais fontes e impulsiona a bioatividade da estrutura (Raposo et al., 2013, 2015).

Esses biopolímeros chamam a atenção para a possibilidade de uso como prebióticos, como antioxidante, antiviral, antibacteriano, anti-inflamatório,



imunomodulador, antitumoral, anticoagulante, antihepatotóxico, e no controle de dislipidemias (Raposo & Morais, 2014; García et al., 2017; Gaignard et al., 2019). Adicionalmente, a exploração de polissacarídeos para fins de engenharia de tecidos torna a biomassa microalgal uma opção atraente para utilização como biomaterial, nanofibra ou scaffold para implantes, substituição ou reparo de tecidos (Steffens et al 2013; Schmatz et al., 2016). No entanto, a complexidade estrutural dessas macromoléculas dificulta a sua caracterização e conseqüentemente a elucidação concreta de suas aplicações (Delattre, Pierre, Laroche, & Michaud, 2016; Gaignard et al., 2019; Michaud, 2018; Pierre et al., 2019).

Em contrapartida, as clorofilas são moléculas menos complexas, sua estrutura base consiste em um anel tetrapirrol, que pode ou não conter um átomo de magnésio central e uma cadeia de fitol (C17), é responsável pela cor verde de todas as algas, plantas superiores e cianobactérias (Zepka et al., 2019). As clorofilas a, b, c (c1, c2, c3), d e f são frequentemente relatadas em microalgas, com exceção das duas primeiras, as demais não são encontradas em plantas superiores (Zepka et al., 2019; Roca et al., 2015).

A atividade antioxidante é a propriedade bioativa mais relatada para essa classe de composto, no entanto o mecanismo de ação ainda é pouco compreendido, estudos sugerem que a capacidade de eliminar radicais está associada a capacidade da clorofila de atuar como um eficaz doador de elétrons (Kumar et al., 2001; Lanfer-Marquez et al., 2005; Fernandes et al., 2017).

#### **4 IMPACTO DOS BIOCÓMPÓSTOS MICROALGAIS EM ENSAIOS BIOLÓGICOS**

Até a data, os ensaios biológicos mais relevantes para avaliar o impacto das microalgas na saúde compreendem o uso de animais, como ratos (Wistar, Sprague-Dawley), camundongos (ICR, BALB, C57BL6, Swiss), macaco e coelhos (Tsai et al., 2012; Ko, Kim & Jeon, 2012; Rao et al., 2015; Khalil et al., 2018; Aladaileh et al., 2020). A maioria dos ensaios referem-se ao impacto do uso da biomassa inteira e em menor grau dos compostos isolados ou extratos, além disso os gêneros *Spirulina* e *Chlorella* são os mais frequentes.

Dentre as atividades biológicas já evidenciadas pelas microalgas, destacam-se as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Dvir et al., 2020; Singh et al., 2020). Conforme será descrito na sequência, geralmente os modelos experimentais biológicos envolvem avaliações de diversos indicadores fisiológicos, incluindo marcadores de

estresse oxidativo (peroxidação lipídica e sistema endógeno de defesa antioxidante), de inflamação (citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas) e/ou parâmetros bioquímicos de síndromes metabólicas (CT, TG, HDL e LDL).

A adição de *Spirulina platensis* (1% e 5%) na dieta de coelhos, causou a redução dos níveis de malondialdeído (MDA) (um dos produtos finais da peroxidação lipídica) no fígado, plasma, coração e rim, bem como reduziu o dano oxidativo do DNA em linfócitos e ainda melhorou a atividade das defesas antioxidantes endógenas (glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), e o conteúdo de glutathione reduzida (GSH) e glutathione transferase (GST)) (Kim et al., 2010).

Em ratos Sprague-Dawley com insuficiência hepática induzida a *Spirulina* (300 mg/kg/dia) melhorou as atividades da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), níveis de GSH e a capacidade antioxidante total, bem como reduziu os níveis de MDA, oxidação das proteínas e danos ao DNA (Khalil et al., 2018). Do mesmo modo a *Chlorella vulgaris* (100 e 200 mg/kg/dia) reduziu o conteúdo de MDA hepático e restaurou as atividades SOD, CAT, GST e conteúdo de GSH em camundongos ICR com insuficiência hepática induzida (Li et al., 2013). Em um delineamento experimental semelhante, astaxantina e ésteres de astaxantina de *Hematococcus pluvialis* (100 e 250 µg/kg/dia) causaram o mesmo efeito nas enzimas antioxidantes e peroxidação lipídica no fígado de ratas Wistar (Rao et al., 2015).

Doses diárias de *Dunaliella salina* (123 e 615 mg/kg) reduziram o dano oxidativo induzido na córnea de camundongos ICR, resultando no aumento na atividade da SOD, CAT, GPx, GR e conteúdo de GSH seguido da redução de MDA (Tsai et al., 2012).

A administração oral de aminoácidos (glutamina, leucina, isoleucina, valina e lisina) e ácidos graxos (ácido linolênico, ácido oleico, ácido palmitoleico) através da biomassa de *Spirulina platensis* (200 mg/kg) em ratos Wistar com edema de pata induzidos refletiu na redução de marcadores de inflamação (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , PGE-2, níveis de nitrito na pata e expressão do gene COX-2, iNOS, NF- $\kappa$ B p50) (Abu-Taweel et al., 2019). Em estudo realizado por Xiong et al., 2018, a administração de ácidos graxos (linolênico, oleico, palmitoléico e linoleico) de *Spirulina* (0,4g, 0,8g e 1,6 g/kg de extrato) juntamente com óleo de peixe contribuiu para a redução da inflamação das vias aéreas de camundongos BALB.

A administração oral de extrato rico em carotenoides de *Dunaliella salina* (150 mg/kg) causou a redução de indicadores de inflamação (dano ao tecido cardíaco e níveis

de proteína C reativa, moléculas de adesão (ICAM e VCAM) e atividade LOX) no sangue de ratos Wistar com obesidade induzida (El-Baz et al., 2020).

Em paralelo a administração oral de *Dunaliella salina* (100 mg/kg e 200 mg/kg), suportada pela presença de ácidos graxos (linolênico, linoleico, palmitoléico), carotenoides e clorofilas, foi atribuída a redução do teor de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) e lesão do tecido jejunal de ratos Wistar expostos a irradiação gama (Khayyal et al., 2019).

Uma dose oral diária de *Spirulina* (150 mg/kg), diminuiu o ganho de peso, TG, CT, LDL e aumentou o HDL sérico de ratos Wistar alimentados com dieta rica em gordura (Chen et al., 2019). Uma pesquisa clínica envolvendo pacientes hiperlipidêmicos que receberam suplementação de  $\gamma$ -linolênico de *Spirulina*, demonstrou reduções significativas nos níveis séricos de CT, LDL e triglicérides (Samuels et al., 2002).

Substituições da fração proteica da dieta de ratos Wistar por 50 ou 100% de biomassa de *Scenedesmus obliquus* reduziram os níveis de glicose de jejum, melhoraram relação CT/HDL e reduziram os TG totais (Silva et al., 2020). Ko, Kim e Jeon (2012) demonstraram que a hidrólise péptica de *Chlorella ellipsiodes* produziu um pentapeptídeo (Leu-Asn-Gly-Asp-Val-Trp) com potente capacidade de eliminação de radicais livres, este peptídeo promoveu a eliminação de radical peroxil intracelular em células renais de macaco.

Murthy et al. (2005) demonstraram que carotenoides de *Dunaliella salina* (150 e 250  $\mu$ g/kg) causaram uma melhora na atividade nas enzimas antioxidantes hepáticas, CAT, GPx e SOD em ratos Wistar. Além disso, quando os animais receberam 250  $\mu$ g/kg, os aumentos observados nas defesas endógenas foram superiores ao dos ratos alimentados com carotenoide sintético. Além disso os carotenoides naturais demonstraram maior efeito protetor frente a peroxidação lipídica induzida. Em adição, um extrato de carotenoides de *Dunaliella* (0,5 g e 1,0 g/kg) fornecido como suplemento dietético para ratos resultou na diminuição do CT e TG em comparação com animais alimentados com dietas padrão e suplementados com  $\beta$ -caroteno sintético (El-Baky et al., 2007).

Nos últimos anos as pesquisas apontam que para desempenhar de fato alguma atividade a nível biológico, os compostos bioativos precisam estar bioacessíveis para captação intestinal e posterior distribuição sistêmica (Kopec & Failla, 2018). Apesar dos resultados descritos acima, a parede celular da microalga tem sido apontada como um fator limitante para a bioacessibilidade dos seus compostos (Gille, Trautmann, Posten, & Briviba, 2016). No entanto, a liberação parcial por meio do rompimento celular ou

obtenção de extrato isolado têm sido consideradas estratégias plausíveis para potencializar a bioacessibilidade e conseqüentemente permitir a ação dessas moléculas in vivo, bem como auxiliar no direcionamento do uso (Gille, Trautmann, Posten, & Briviba, 2016; Gille, 2018; Fernandes et al., 2021).

## **5 CONCLUSÃO**

Por fim as microalgas possuem diversas aplicabilidades para fins de promoção e manutenção da saúde humana em diversos aspectos. Tais aplicabilidades decorrem de inúmeros metabolitos entre eles ácidos graxos, aminoácidos e carotenoides bioativos presentes na biomassa microalgal, sendo que muitos deles apresentam particularidades estruturais que potencializam suas funções bioativas. Além disso, diversos impactos benéficos a nível biológico foram evidenciados e podem ser potencializados ou melhor direcionados por meio de estratégias que promovam a bioacessibilidade dos compostos microalgais.

## **AGRADECIMENTOS**

Este estudo foi apoiado financeiramente pelo PNPd/CAPES (001)

## REFERÊNCIAS

- Afify, A. E. M. M. R., Baroty, G. S. E., Baz, F. K. E., Baky, H. H. A. E., & Murad, S. A. (2018). *Scenedesmus obliquus*: Antioxidant and antiviral activity of proteins hydrolyzed by three enzymes. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2), 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.01.002>.
- Agyei, D., Danquah, M. K., Sarethy, I. P., & Pan, S. (2015). Antioxidative peptides derived from food proteins. In: Rani, V., & Yadav, U. C. S., (eds.), *Free Radicals in Human Health and Disease* (p. 417–430). Springer, New Delhi.
- Aladaileh, S. H., Khafaga, A. F., Abd El-Hack, M. E., Al-Gabri, N. A., Abukhalil, M. H., Alfwuaires M. A., Bin-Jumah, M., Alkahtani, S., Abdel-Daim, M. M., Aleya, L., & Abdelnour, S. (2020). *Spirulina platensis* ameliorates the sub chronic toxicities of lead in rabbits via anti-oxidative, anti-inflammatory, and immune stimulatory properties. *Science of The Total Environment*, 701, 1–15.
- Aldred, E., Buck, C., & Vall, K. (2009). Lipids. In: Aldred, E., Buck, C., & Vall (eds.), *Pharmacology* (p. 73–80). Churchill Livingstone, New York.
- Barkia, I., & Saari, N. (2019). Microalgae for high-value products towards human health and nutrition. *Mar. Drugs*, 17(5), 304. doi: 10.3390/md17050304
- Becker, E.W. (1984). Biotechnology and exploitation of the green alga *Scenedesmus obliquus* in India. *Biomass*, 4(1), p.1–19.
- Becker, E.W. (2007). Micro-algae as a source of protein. *Biotechnology Advances*, 25(2), p. 207–210.
- Becker, E.W. (2004). Microalgae in human and animal nutrition. In: RICHMOND, A. (Ed). *Handbook of microalgal culture: biotechnology and applied phycology*. London: Blackwell Science, p.312–351,
- Bernaerts, T.M.M., Gheysen, L., Kyomugasho, C., Kermani, Z.J., Vandionant, S., Foubert, I., Hendrickx, M.E., Van Loey, A.M. (2018). Comparison of microalgal biomasses as functional food ingredients: Focus on the composition of cell wall related polysaccharides. *Algal Research*, 32, 150–161. doi:10.1016/j.algal.2018.03.017
- Borowitzka, M. A. (2018). Microalgae in medicine and human health: a historical perspective. In: Levine, I., & Fleurence, J., (eds.), *Microalgae in Health and Disease Prevention* (pp. 195–210). Academic Press, Cambridge.
- Chacon-Lee, T. L.; Gonzalez-Marino, G. E. (2010). Microalgae for “healthy” foods: possibilities and challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6), p. 655–675.
- Chen, H., Zeng, F., Li, S., Liu, Y., Gong, S., Lv, X. -C., Zhang, J., & Liu, B. (2019). *Spirulina* active substance mediated gut microbes improve lipid metabolism in high-fat diet fed rats. *Journal of Functional Foods*, 59, 215–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.04.049>

Chen, K., & Roca, M. (2018). In vitro digestion of chlorophyll pigments from edible seaweeds. *Journal of Functional Foods*, 40, 400–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.030>

Chen, Y., Xie, B., Yang, J., Chen, J., & Sun, Z. (2018). Identification of microbial carotenoids and isoprenoid quinones from *Rhodococcus* sp. B7740 and its stability in the presence of iron in model gastric conditions. *Food Chemistry*, 240, 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.067>.

Colussi, G. et al. (2017). Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 27, p.191–200.

Couch, S. C. et al. (2017). Associations between long chain polyunsaturated fatty acids and cardiovascular lipid risk factors in youth with type 1 diabetes: Search Nutrition Ancillary Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(1), p.67–73.

Delattre, C. et al. (2016). Production, extraction and characterization of microalgal and cyanobacterial exopolysaccharides. *Biotechnology Advances*, 34(7), 1159–1179.

Dvir, I., Moppes, D. v., & Arad, S. (2020). Foodomics: To discover the health potential of microalgae. In: Smithers, G., & Trinetta, V., (eds), *Reference Module in Food Science* (pp. 1–11). Elsevier, Oxford.

Egeland, E. S., Garrido, J. L., Clementson, L. Andresen, K., Thomas, C. S., Zapata, M., Airs, R., Llewellyn, C. A., Newman, J. L. & Rodríguez, S. R. (2011). Data sheets aiding identification of phytoplankton carotenes and chlorophylls. In: T. Roy, S., & Llewellyn, C. A., (eds.), *Phytoplankton pigments: characterization, chemotaxonomy and applications in oceanography* (pp. 655–822). Cambridge University Press, Cambridge.

Ejike, C. E. C. C. et al. (2017). Prospects of microalgae proteins in producing peptide-based functional foods for promoting cardiovascular health. *Trends in Food Science & Technology*, 59, p.30–36.

El-Baky, H. H. A. et al. (2002). *Spirulina* species as a source of carotenoids and a-tocopherol and its anticarcinoma factors. *Biotechnology*, 2, p.222–240.

El-Baz, F. K., Aly, H. F., & Abd-Alla, H. I. (2020). The ameliorating effect of carotenoid rich fraction extracted from *Dunaliella salina* microalga against inflammation-associated cardiac dysfunction in obese rats. *Toxicology Reports*, 7, 118–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.12.008>

Enzing, C., Ploeg, M., Barbosa, M., Sijtsma, L., Vigani, M., Parisi, C., & Cerezo, E. R. (2014). Microalgae-based products for the food and feed sector: an outlook for Europe, <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC85709/final%20version%20Online%20ipts%20jrc%2085709.pdf>

Fanzo, J., Covic, N., Dobermann, A., Henson, S., Herrero, M., Pingali, P., & Staal, S. (2020). A research vision for food systems in the 2020s: Defying the status quo. *Global Food Security*, 26, 100397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2020.100397>

Fernandes, A. S., Nascimento, T. C. do, Jacob-Lopes, E., Rosso, V. V. De, & Zepka, L. Q. (2018). Introductory Chapter: Carotenoids - A brief overview on its structure, biosynthesis, synthesis, and applications. In: Zepka, L. Q., Jacob-Lopes, E., & De Rosso, V., (eds), *Progress in Carotenoid Research* (pp. 1–16). IntechOpen, London. doi:10.5772/intechopen.79542

Fernandes, A. S., Petry, F. C., Mercadante, A. Z., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2020). HPLC-PDA-MS/MS as a strategy to characterize and quantify natural pigments from microalgae. *Current Research in Food Science*, 3, 100–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2020.03.009>

Fernandes, A.S, Nascimento, T. C., Nass, P. P., De Rosso, V. V., Menezes, C.R., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2021). Insights on the intestinal absorption of chlorophyll series from microalgae. *Food Research International*, 140, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110031>

Fernandes, A. S., Nogara, G. P., Menezes, C. R., Cichoski, A. J., Mercadante, A. Z., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2017). Identification of chlorophyll molecules with peroxy radical scavenger capacity in microalgae *Phormidium autumnale* using ultrasound-assisted extraction. *Food Research International*, 99, 1036–1041. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.11.011>.

Fernandes, A.S., Nascimento, T. C., Nass, P. P., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2021). Determination of profile of chlorophyll compounds in microalgae species. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 4381–4399. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-295>

Fernandez, F. G. A., Sevilla, J. M. F., & Grima, E. M. (2017). Microalgae: The basis of mankind sustainability. In: Moya, M.,L., Gracia, M. D. S., & Mazadiego, L. F. *Case Study of Innovative Projects - Successful Real Cases* (pp. 123–140), IntechOpen, London. doi:10.5772/67930

Fernández, L. C. Serra, J. D. Álvarez, J. R. M. Alberich, R. S. Jiménez, F. P. (2011). Dietary fats and cardiovascular health. *Atención Primaria*, 43, 1–16. doi:10.1016/j.aprim.2010.12.003

Gaignard, C., Gargouch, N., Dubessay, P., Delattre, C., Pierre, G., Laroche, C., Fendri, I., Abdelkafi, S., & Michaud, P. (2019). New horizons in culture and valorization of red microalgae. *Biotechnology Advances*, 37(1), 193–222. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.11.014

García-Blanco, A., Baquero, M., Vento, M., Gil, E., Bataller, L., & Cháfer-Pericás, C. (2017). Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 373(15), 295–302. doi:10.1016/j.jns.2017.01.020

Gille, A., Hollenbach, R., Trautmann, A., Posten, C., & Briviba, K. (2019). Effect of sonication on bioaccessibility and cellular uptake of carotenoids from preparations of photoautotrophic *Phaeodactylum tricorutum*. *Food Research International*, 118, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.040>

Gille, A., Trautmann, A., Posten, C., & Briviba, K. (2016). Bioaccessibility of carotenoids from *Chlorella vulgaris* and *Chlamydomonas reinhardtii*. *International Journal of Food Sciences & Nutrition*, 67(5), 507–513. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1181158>

Gunstone, F. D. (2003). Fatty acids: Gamma-linolenic acid. In: Caballero, B., (ed.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 2308–2311). Academic Press, London. doi: <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00448-X>

Haque, F., Dutta, A., Thimmanagari, M., & Chiang, Y. W. (2016). Intensified green production of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *Food and Bioprocess Processing*, 99, 1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2016.03.002>

Holban, A. M., & Grumezescu, A. M. (2018). *Alternative and Replacement Foods* (pp. 494). Academic Press, San Diego.

Jacob-Lopes, Zepka., L.Q, Pinto. A.A., & Queiroz, M.I. (2007). Characteristics of thin-layer drying of the cyanobacterium *Aphanothece microscopica* Nägeli. *Chemical Engineering and Processing*, 46, 63–69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2006.04.004>

Jacob-Lopes, E., Maroneze, M. M., Deprá, M. C., Sartori, R. B., Dias, R. R., & Zepka, L. Q. (2019). Bioactive food compounds from microalgae: an innovative framework on industrial biorefineries. *Current Opinion in Food Science*, 25, 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.12.003>

Jereosin, S. & Pumas, C. (2021). Advantages of Heterotrophic Microalgae as a Host for Phytochemicals Production. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628597>

Katayama, S.; Mine, Y. (2007). Antioxidative activity of amino acids on tissue oxidative stress in human intestinal epithelial cell model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 8458–8464.

Khalil, S. R., Elhady, W. M., Elewa, Y. H. A., Abd El-Hameed, N. E., & Ali, S. A. (2018). Possible role of *Arthrospira platensis* in reversing oxidative stress-mediated liver damage in rats exposed to lead. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 1259–1268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.045>

Khan, M. I., Shin, J. H., & Kim, J. D. (2018). The promising future of microalgae: Current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products. *Microbial Cell Factories*, 17(1), 1–21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0879-x>

Khayyal, M. T., El-Baz, F. K., Meselhy, M. R., Ali, G. H., & El-Hazek, R. M. (2019). Intestinal injury can be effectively prevented by *Dunaliella salina* in gamma irradiated rats. *Heliyon*, 5(5), 1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01814>

Kim, M. Y., Cheong, S. H., Lee, J. H., Kim, M. J., Sok, D. E., & Kim, M. R. (2010). *Spirulina* improves antioxidant status by reducing oxidative stress in rabbits fed a high-cholesterol diet. *Journal of Medicinal Food*, 13(2), 420–426. doi: 10.1089/jmf.2009.1215



Klejduš, B., Kopecký, J., Benešová, L., & Vacek, J. (2009). Solid-phase/supercritical-fluid extraction for liquid chromatography of phenolic compounds in freshwater microalgae and selected cyanobacterial species. *Journal of Chromatography A*, 1216(5), 763–771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.11.096>

Knothe, G. (2009). Improving biodiesel fuel properties by modifying fatty esters composition. *The Journal of Energy and Environmental Science*. 10, 1039–1054. doi: <https://doi.org/10.1039/B903941D>

Ko, S.C., Kim, D.; Jeon, Y.J. (2012). Protective effect of a novel antioxidative peptide purified from a marine *Chlorella ellipsoidea* protein against free radical-induced oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 2294–2302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.022>

Kopec, R. E., & Failla, M. L. (2018). Recent advances in the bioaccessibility and bioavailability of carotenoids and effects of other dietary lipophiles. *Journal of Food Composition and Analysis*, 68, 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.06.008>

Koyande, A. K., Chew, K. W., Rambabu, K., Tao, Y., Chu, D.-T., & Show, P.-L. (2019). Microalgae: A potential alternative to health supplementation for humans. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 16–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.001>

Kumar, S. S., Devasagayam, T. P. A., Bhushan, B., Verma, N. C. (2001). Scavenging of reactive oxygen species by chlorophyllin: An ESR study. *Free Radical Research*, 35(5), 563–574. doi:10.1080/10715760100301571

Kusama, Y., et al. (2015). Zeaxanthin and Echinone Protect the Repair of Photosystem II from Inhibition by Singlet Oxygen in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Plant and Cell Physiology Advance Access*, 1, 1–36. Doi: 10.1093/pcp/pcv018

Lafarga, T. (2019). Effect of microalgal biomass incorporation into foods: Nutritional and sensorial attributes of the end products. *Algal Research*, 41, 101566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101566>

Lanfer-Marquez, U. M., Barros, R. M. C., Sinnecker, P. (2005). Antioxidant activity of chlorophylls and their derivatives. *Food Research International*, 38, 885–891

Li, L., Li, W., Kim, Y.-h., & Lee, Y. W. (2013). *Chlorella vulgaris* extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1), 73–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.06.003>

Lu, M., Zhang, X., Zheng, D., Jiang, X., & Chen, Q. (2014). Branched-chain amino acids supplementation protects streptozotocin-induced insulin secretion and the correlated mechanism. *Biofactors*, 41, 127–133. doi: 10.1002/biof.1188

Lupette, J., & Benning, C. (2020). Human health benefits of very-long-chain polyunsaturated fatty acids from microalgae. *Biochimie*, 178, 5–25 doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.022>

Maroneze, M. M., Siqueira, S. F., Vendruscolo, R. G., Wagner, R., de Menezes, C. R., Zepka, L. Q., & Jacob-Lopes. (2016). The role of photoperiods on photobioreactors - A potential strategy to reduce costs. *Bioresource Technology*, 219, 493–499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2016.05.021>.

Matos, Â. P. (2019). Microalgae as a potential source of proteins. In: Galanakis, C. M., (ed), *Proteins: Sustainable Source, Processing and Applications*. Academic Press, Cambridge. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816695-6.00003-9>

Matos, Â. P. (2017). The impact of microalgae in food science and technology. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 94(11), 1333–1350. doi: <https://doi.org/10.1007/s11746-017-3050-7>

Mercadante, A. Z. (2008). Food colorants – chemical and functional properties. In: SOCACIU, C. (Ed.) *Carotenoids in foods: sources and stability during processing and storage* (p.213–235). New York: CRC Press.

Michaud, P. (2018). Polysaccharides from microalgae, what's future? *Advances in Biotechnology and Microbiology*, 8(2), 1–2. doi: <https://doi.org/10.19080/AIBM.2018.08.555732>

Murthy, K. N. C., Vanitha, A., Rajesha, J., Swamy, M. M., Sowmya, P. R., & Ravishankar, G. A. (2005). In vivo antioxidant activity of carotenoids from *Dunaliella salina* - a green microalga. *Life Sciences*, 76(12), 1381–1390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.015>

Nörnberg, M. L., Nass, P. P., Nascimento, T. C., Fernandes, A. S., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2021). Carotenoids profile of *Desertifilum* spp. in mixotrophic conditions. *Brazilian Journal of Development*, 7(3), 33017–33029. doi:10.34117/bjdv7n3-835

Novoveska, L., Michael E. Ross, Michele S. Stanley, Rémi Pradelles, Virginie Wasiolek & Jean-François Sassi. (2019). Microalgal Carotenoids: A Review of Production, Current Markets, Regulations, and Future Direction. *Marine Drugs*, v.17, n.11, p.640. doi: [10.3390/md17110640](https://doi.org/10.3390/md17110640)

Perez-Garcia, O., Escalante, F.M.E., Bashan, L.E., & Bashan, Y. (2011). Heterotrophic cultures of microalgae: metabolism and potential products. *Water Research*, 45(1), 11–36. doi: [10.1016/j.watres.2010.08.037](https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.037)

Pierre, G., Delattre, C., Dubessay, P., Jubeau, S., Vialleix, C., Cadoret, J.-P., Probert, I., & Michaud, P. (2019). What is in store for EPS microalgae in the next decade? *Molecules*, 24(23), 1–25. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24234296>

Poliak, P., Peter, Š., Klein, E., Luke, V. (2018). Thermodynamics of radical scavenging of symmetric carotenoids and their charged species. *Food Chemistry*, 268, 542–549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.063>

Queiroz, M. I.; Jacob-Lopes, E.; Zepka, L. Q.; Bastos, R. G.; Goldbeck, R. (2007). The kinetics of the removal of nitrogen and organic matter from parboiled rice effluent by

cyanobacteria in a stirred batch reactor. *Bioresource Technology*, 98, 2163–2169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.08.034>

Queiroz, M.I., Bastos, R.G., Beneri, R.V., Almeida, R.V. (2002). Evaluación Del crecimiento de la *Aphanotheca microscopica* Nägeli en las aguas residuales de la parbolización del arroz. *Revista información Tecnológica*, 1, 61–65.

Rao, A. R., Sarada, R., Shylaja, M. D., & Ravishankar, G. A. (2015). Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of astaxanthin and astaxanthin esters from microalga-*Haematococcus pluvialis*. *Journal of food science and technology*, 52(10), 6703–6710. doi: 10.1007/s13197-015-1775-6

Raposo, M. F. D. J., Morais, R. M. S. C., & Morais, A. M. M. B. (2013). Health applications of bioactive compounds from marine microalgae. *Life Sciences*, 93(15), 479–486. doi: 10.1016/j.lfs.2013.08.002

Raposo, M. F. D. J., De Morais, A. M. M. B., & De Morais, R. M. S. C. (2014). Bioactivity and applications of polysaccharides from marine microalgae. In K. Ramawat, K. G., & Mérillon, J., -M., (Eds.), *Polysaccharides* (pp. 1–38), Springer International Publishing. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-03751-6>

Raposo, M. F. D. J., De Morais, A. M. M. B., & De Morais, R. M. S. C. (2015). Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Marine Drugs*, 13(5), 2967–3028. doi: <https://doi.org/10.3390/md13052967>

Raposo, M. F. D. J., De Morais, R. M. S. C. & De Morais, A. M. M. B. (2013). Bioactivity and applications of sulphated polysaccharides from marine microalgae. *Marine Drugs*, 11(1), 233–252. doi: <https://doi.org/10.3390/md11010233>

Roca, M., Chen, K., Pérez-Gálvez, A. (2015). Chlorophyll. In *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 37–41). doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100371-8.00006-3>

Rodrigues, D. B., Flores, É. M. M., Barin, J. S., Mercadante, A. Z., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2014). Production of carotenoids from microalgae cultivated using agroindustrial wastes. *Food Research International*, 65, 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.06.037>.

Rodrigues, D. B., Menezes, C. R., Mercadante, A. Z., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2015). Bioactive pigments from microalgae *Phormidium autumnale*. *Food Research International*, 77, 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.027>

Rodrigues, E., Mariutti, L. R. B., Chisté, R. C., and Mercadante, A. Z. (2012). Development of a novel micro-assay for evaluation of peroxy radical scavenger capacity : Application to carotenoids and structure-activity relationship. *Food Chemistry*, 135(3), 2103–2111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.074>.

Rodriguez-Amaya, D. B. (2001). *A guide to carotenoid analysis in foods*. Washington: ILSI Press, p.64.

Rodriguez-Amaya, D. B. (2015). Status of carotenoid analytical methods and in vitro assays for the assessment of food quality and health effects. *Current Opinion in Food Science*, 1, 56–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2014.11.005>

Samuels, R., Mani, U.V., Iyer, U.M., Nayak, U.S. (2002). Hypocholesterolemic effect of Spirulina in patients with hyperlipidemic nephrotic syndrome. *Journal of Medicinal Food*, 5(2), 91–96. doi: [10.1089/109662002760178177](https://doi.org/10.1089/109662002760178177)

Santos, A. B., Fernandes, A.S., Wagner, R., Jacob-Lopes, E., & Zepka, L. Q. (2016). Biogenesis of volatile organic compounds produced by *Phormidium autumnale* in heterotrophic bioreactor. *Journal of Applied Phycology*, 28(2), 1561–1570. doi: <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0740-0>

Sarkar, S., Manna, M. S., Bhowmick, T. K., & Gayen, K. (2020). Extraction of chlorophylls and carotenoids from dry and wet biomass of isolated *Chlorella thermophila*: Optimization of process parameters and modelling by artificial neural network. *Process Biochemistry*, 96, 58–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.05.025>

Schmatz, D.A., Uebel, L.S., Kuntzler, S.G., Dora, C.L., Vieira Costa, J.A., Morais, M.G. (2016). Scaffolds containing *Spirulina* sp. Leb 18 biomass: development, characterization and evaluation of in vitro biodegradation. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(1), 1050–9. doi: [10.1166/jnn.2016.12331](https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12331)

Schwingshackl L. & Hoffmann, G. et al. (2012). Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease: Synopsis of the Evidence Available from Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*, 4(12), 1989–2007. doi: [10.3390/nu4121989](https://doi.org/10.3390/nu4121989)

Silva, M. E. T. d., Correa, K. d. P., Martins, M. A., da Matta, S. L. P., Martino, H. S. D., & Coimbra, J. S. d. R. (2020). Food safety, hypolipidemic and hypoglycemic activities, and in vivo protein quality of microalga *Scenedesmus obliquus* in Wistar rats. *Journal of Functional Foods*, 65, 103711. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103711>

Singh, S. K., Kaur, R., Bansal, A., Kapur, S., & Sundaram, S. (2020). Biotechnological exploitation of cyanobacteria and microalgae for bioactive compounds. In: Verma, M., & Chandel, A., (eds.), *Biotechnological Production of Bioactive Compounds* (pp. 221–259). Elsevier, Oxford. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64323-0.00008-4>

Stahl, W. & Sies, H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(6), 345–51. doi: [10.1016/s0098-2997\(03\)00030-x](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(03)00030-x)

Steffens D, Lersch M, Rosa A, Scher C., Crestani T., Morais M. G., Costa J. A., Pranke P. (2013). A new biomaterial of nanofibers with the microalga *Spirulina* as scaffolds to cultivate with stem cells for use in tissue engineering. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 9, 710–718. doi: [10.1166/jbn.2013.1571](https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1571)

Tajiri, K. & Shimizu Y (2013). Branched-chain amino acids in liver diseases. *World Journal Gastroenterology*, 19(43), 7620–7629. doi: [10.3748/wjg.v19.i43.7620](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7620)

Tang, D. Y. Y., Khoo, K. S., Chew, K. W., Tao, Y., Ho, S. H., & Show, P. L. (2020). Potential utilization of bioproducts from microalgae for the quality enhancement of

natural products. *Bioresource Technology*, 304, 122997. doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.122997>

Tsai, C.-F., Lu, F.-J., & Hsu, Y.-W. (2012). Protective effects of *Dunaliella salina* - a carotenoids-rich alga - against ultraviolet B-induced corneal oxidative damage in mice. *Molecular vision*, 18, 1540-1547.

Uauy, R., Hoffman, D.R., Mena, P., Llanos, A., & Birch, E.E. (2003). Children term studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized clinical trials. *Journal of Pediatrics*, 143, 17–25. doi:10.1067/s0022-3476(03)00398-6

Vendruscolo, R. G., Facchi, M. M. X., Maroneze, M. M., Fagundes, M. B., Cichoski, A. J., Zepka, L. Q., Barin, J. S., Jacob-Lopes, E., & Wagner, R. (2018). Polar and non-polar intracellular compounds from microalgae: Methods of simultaneous extraction, gas chromatography determination and comparative analysis. *Food Research International*, 109, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.12.001>

Vendruscolo, R. G., Fagundes, M. B., Maroneze, M. M., do Nascimento, T. C., de Menezes, C. R., Barin, J. S., et al. (2019). *Scenedesmus obliquus* metabolomics: Effect of photoperiods and cell growth phases. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 42(5), 727–739.

Wang, P., Zhang, B., Zhang, H., He, Y., Ong, C. N., & Yang, J. (2019). Metabolites change of *Scenedesmus obliquus* exerted by AgNPs. *Journal of Environmental Sciences*, 76, 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.05.017>.

Wang, W., Cang, L., Zhou, D. M., & Yu, Y. C. (2016). Exogenous amino acids increase antioxidant enzyme activities and tolerance of rice seedlings to cadmium stress. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 36(01), 155–161.

Weindl, I, Ost, M., Wiedmer, P., Schreiner, M., Neugart, S., Klopsch, R., Kühnho, H., Kloas, W., Henkel, I.H., Schlüter, O., Bußleri, S., Bellingrath-Kimura, S.D., Ma, H., Gruneh, T., Rolinski, S., & Klaus, S. (2020). Sustainable food protein supply reconciling human and ecosystem health: A Leibniz Position. *Global Food Security*, 25, 100367.

Wen, Z. Y. & Chen, F. (2003). Heterotrophic production of eicosapentaenoic acid by microalgae. *Biotechnology Advances*, 21(4), 273–294.

Wijffels, R. H & Barbosa, M. J. (2010). An outlook on microalgal biofuels *Science*, 329, 796–799, 2010.

Wu, G., Fanzo, J., Miller, D.D., Pingali, P., Post, M., Steiner, J.L., & Thalacker-Mercer, A.E. (2014). Production and supply of high-quality food protein for human consumption: sustainability, challenge. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1321, 1–14. doi: 10.1111/nyas.12500

Xiong, J., Liu, S., Pan, Y., Zhang, B., Chen, X., & Fan, L. (2018). Combination of fish oil and ethanol extracts from *Spirulina platensis* inhibits the airway inflammation induced by ovalbumin in mice. *Journal of Functional Foods*, 40, 707–714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.014>

Yabuzaki, J. (2017). Carotenoids Database: Structures, chemical fingerprints and distribution among organisms. *Database*, (1), 1–11.

Zepka, L. Q., Jacob-Lopes, E., & Roca, M. (2019). Catabolism and bioactive properties of chlorophylls. *Current Opinion in Food Science*, 26, 94–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.04.004>

Zepka, L. Q., Jacob-Lopes, E., Goldbeck, R., Souza-Soares, L.A., & Queiroz, M.I. (2010). Nutritional evaluation of single-cell protein produced by *Aphanotheca microscopica* Nägeli. *Bioresource Technology*, 101(18), p.7107–7111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.04.001>.