

# RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 14/10/2024.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Campus Araraquara  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

**Panorama químico e biológico do coral-sol  
*Tubastraea tagusensis***

Virginia Carrara

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

**Araraquara-SP  
2022**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Campus Araraquara  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

**Panorama químico e biológico do coral-sol  
*Tubastraea tagusensis***

Virginia Carrara

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

**Araraquara-SP  
2022**

---

**C857p** Carrara, Virginia.  
Panorama químico e biológico do coral-sol *Tubastraea tagusensis* /  
Virginia Carrara. – Araraquara: [S.n.], 2022.  
44 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de  
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós  
Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e  
Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Wagner Vilegas.

1. *Tubastraea tagusensis*. 2. Aplisinopsinas. 3. Espécie invasora.  
4. Bioma marinho. I. Vilegas, Wagner, orient. II. Título.

---

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP - Campus de Araraquara

**CAPES: 33004030078P6**  
**Esta ficha não pode ser modificada**

## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Panorama químico e biológico do coral-sol *Tubastraea tagusensis*

**AUTORA: VIRGINIA CARRARA**

**ORIENTADOR: WAGNER VILEGAS**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. WAGNER VILEGAS (Participação Virtual)  
Departamento de Ciências Biológicas e Ambientais / Instituto de Biociências UNESP São Vicente

Profa. Dra. PAULA CHRISTINE JIMENEZ (Participação Virtual)  
Departamento de Ciências do Mar / UNIFESP Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. DANIEL RINALDO (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru - Unesp

Araraquara, 14 de outubro de 2022

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP.

À CAPES, pela bolsa concedida 88887.495578/2020-00.

Ao meu Orientador Prof. Dr, Wagner Vilegas por todos os ensinamentos e por me ensinar a gostar de química.

Ao meu colega de Laboratório e amigo M.Sc Renan Canute Kamikawachi e sua dedicação a este trabalho.

Ao Laboratório de Ecologia e Comportamento Animal (LABECOM) pela contribuição para a avaliação das atividades biológicas.

Ao Prof. Dr. Francisco Seikiguchi de Carvalho e Buchmann pela contribuição à etapa de mergulho.

Aos pesquisadores Prof. Dr. Marcelo Visentini Kitahara e Dra. Kátia Cristina Cruz Capel pela contribuição à coleta de material e logística de transporte.

Ao Prof. Dr. Marcelo Veronesi Fukuda e ao Museu de Zoologia da Universidade de São Paulo (MZUSP) pelo registro do material.

Aos meus pais Isabel C.P. S. Carrara e Wagner Luis Carrara por sempre incentivarem meus estudos.

## RESUMO

Organismos marinhos são utilizados com fins terapêuticos desde a Grécia Antiga. Devido à necessidade de produção de metabólitos secundários para defesa química, organismos sésseis são fonte de moléculas com potencial farmacológico. O gênero de corais invasores *Tubastraea* (Dendrophylliidae) vem, ao longo dos anos, ameaçando o bioma marinho brasileiro, sobretudo espécies nativas, devido à alta capacidade de reprodução e ao seu provável arsenal químico alelopático. A única forma de contenção dessa espécie é a retirada manual das colônias. O presente estudo teve como objetivo investigar o panorama químico e biológico desse material de descarte do coral-sol, *Tubastraea tagusensis*. Foram preparados extratos metanólicos, os quais foram analisados por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) acopladas à Espectrometria de Massas (MS). Além disso, foram avaliadas também as atividades antioxidante (DPPH) e a toxicidade aguda em Zebrafish (*Danio rerio*). Como resultados, no extrato metanólico foram encontradas substâncias formadas por adutos derivados da classe de alcaloides aplisinopsinas, conhecidas por apresentarem atividades antimicrobianas, anticâncer e modelador de neurotransmissores. O extrato apresentou promissora atividade antioxidante ( $EC_{50} = 101,00 \text{ ug/mL}$ ) e não apresentou toxicidade aguda em Zebrafish. Essas características sugerem que essa espécie deve ser melhor investigada a fim de se obter novas moléculas potencialmente interessantes para estudos farmacológicos.

**Palavras-chave:** *Tubastraea tagusensis*; aplisinopsinas; espécie invasora; bioma marinho.

## ABSTRACT

Marine organisms have been used for therapeutic purposes since Ancient Greece. Due to the need to produce secondary metabolites for chemical defense, sessile organisms are a source of molecules with pharmacological potential. The genus of invasive corals *Tubastraea* (Dendrophylliidae) has been threatening the Brazilian marine biome over the years, especially native species, due to its high reproductive capacity and its probable allelopathic chemical arsenal. The only way to contain this species is the manual removal of colonies. The present study aimed to investigate the chemical and biological panorama of this waste material from the cup coral, *Tubastraea tagusensis*. Methanolic extracts were prepared and analyzed by means of high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to Mass Spectrometry (MS). In addition, antioxidant activities (DPPH) and acute toxicity in Zebrafish (*Danio rerio*) were also evaluated. As a result, substances formed by adducts derived from the aplysinopsin class of alkaloids were found in the methanolic extract, known to have antimicrobial, anticancer and neurotransmitter modulating activities. The extract showed promising antioxidant activity ( $EC_{50}=101,00$  ug/mL) and did not show acute toxicity in Zebrafish. These characteristics suggest that this species should be further investigated in order to obtain potentially interesting new molecules for pharmacological studies

**Keywords:** *Tubastraea tagusensis*; aplysinopsin invasive alien species; marine biome.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACN - Acetonitrila

CCD - Cromatografia em camada delgada

DMSO - Dimetilsulfóxido

DPPH - 2,2-difenil-picrilhidrazila

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

*HPLC-ESI-IT-MS* - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas

MeOH - Metanol

MeOH-TtM - Extrato metanólico de *Tubastraea tagusensis* obtido por maceração

MeOH-TtS - Extrato metanólico de *Tubastraea tagusensis* obtido por Soxhlet

MeOH-TtU - Extrato metanólico de *Tubastraea tagusensis* obtido por maceração assistida por ultrassom

MS – Espectrometria de Massas

NI - Modo negativo

P.A - Para Análise

PI - Modo positivo

PNM - Produtos Naturais Marinhos

PTFE - Politetrafluoretileno

RT - Tempo de Retenção

*UPLC-ESI-IT-MS* - Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas

UV - Ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Substâncias presentes em corais com potentes atividades biológicas.

**Figura 2:** *Tubastraea tagusensis*. Marcelo Visentini Kitahara. Coral-sol. Banco de imagens Cifonauta. Disponível em: <http://cifonauta.cebimar.usp.br/media/9664/> Acesso em: 2020-04-19.

**Figura 3:** Análise por CCD dos extratos de *Tubastraea tagusensis*. A) Revelação com mistura de anisaldeído/ácido sulfúrico: MeOH-TtS (à esquerda) e MeOH-TtM (direita); B) revelação sob luz Ultravioleta 365 nm: MeOH-TtS (à esquerda) e MeOH-TtM (direita).

**Figura 4:** Análise por *HPLC-ESI-IT-MS* do extrato MeOH-TtS de *Tubastraea tagusensis* nos modos positivo (abaixo) e negativo (acima).

**Figura 5:** Espectro de massas da substância detectada no pico **I** (PI).

**Figura 6:** Espectro de massas da substância detectada no pico **II** (PI).

**Figura 7:** Espectro de massas da substância detectada no pico **III** (PI).

**Figura 8:** Espectro de massas da substância detectada no pico **IV** (PI).

**Figura 9:** Espectro de massas da substância detectada no pico **V** (PI).

**Figura 10:** Espectro de massas da substância detectada no pico **VI** (NI).

**Figura 11:** Espectro de massas da substância detectada no pico **VII** (NI).

**Figura 12:** Espectro de massas da substância detectada no pico **VIII** (NI).

**Figura 13:** Espectro de massas da substância detectada no pico **IX** (NI).

**Figura 14:** Espectro de massas da substância detectada no pico **X** (NI).

**Figura 15:** Cromatogramas de íons extraídos dos íons referentes às substâncias **II** ( $m/z$  239), **III** ( $m/z$  253), **V** ( $m/z$  317) e **VI** ( $m/z$  331) obtidas após análise por *HPLC-ESI-IT-MS* do extrato MeOH-TtS de *Tubastraea tagusensis* no modo negativo (NI).

**Figura 16:** Cromatogramas de íons extraídos dos íons referentes às substâncias **II** ( $m/z$  241), **III** ( $m/z$  255), **V** ( $m/z$  319) e **VI** ( $m/z$  333) obtidos após análise por *HPLC-ESI-IT-MS* do extrato MeOH-Tt de *Tubastraea tagusensis* em modo positivo (PI).

**Figura 17:** Esquematização das reações pericíclicas dos adutos.

**Figura 18:** Cromatogramas obtidos pelas análises por *UPLC-ESI-IT-MS* dos extratos de *Tubastraea tagusensis* obtidos por maceração (acima), soxhlet (no meio) e ultrassom (embaixo). Acima de cada pico foram anotados os íons  $[M-H]^-$ .

**Figura 19:** Curva de inibição do potencial oxidativo de MeOH-TtS e do padrão Trolox.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Moléculas derivadas de Aplisinopsinas identificadas nos extratos de *Tubastraea tagusensis* e *Tubastraea coccinea* (Carpes et al., 2019) - Adaptado

**Tabela 2:** Substâncias identificadas por meio de *HPLC-ESI-IT-MS* no extrato MeOH-TtS, com base nas moléculas descritas por Carpes *et.al* (2019, Tabela 1).

**Tabela 3:** Avaliação da atividade antioxidante do extrato MeOH-TtS *Tubastraea tagusensis* e de Trolox (padrão). Experimento realizado em triplicata  $\pm$  desvio padrão.

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
3.1	COLETA	16
3.2	OBTENÇÃO DOS EXTRATOS	16
3.2.1	<i>Extração por Soxhlet</i>	16
3.2.2	<i>Extração por Maceração</i>	16
3.2.3	<i>Extração por Maceração assistida por ultrassom</i>	17
3.3	CLEAN-UP	17
3.4	ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS	17
3.4.1	<i>Cromatografia em Camada Delgada (CCD)</i>	17
3.4.2	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado à Espectrometria de Massas (HPLC-ESI-IT-MS)</i>	18
3.4.3	<i>Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (UPLC-ESI-IT-MS)</i>	18
3.5	AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS	18
3.5.1	<i>Avaliação da atividade antioxidante</i>	18
3.5.2	<i>Avaliação de Toxicidade aguda em zebrafish</i>	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>19</b>
4.1	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)	19
4.2	IDENTIFICAÇÃO DAS MOLÉCULAS PRESENTES NO EXTRATO MEOH-TTS DE <i>TUBASTRAEA TAGUSENSIS</i>	20
4.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	34
4.4	TOXICIDADE AGUDA EM ZEBRAFISH	36
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos são de suma importância para a indústria farmacêutica, sendo a base para a competitividade entre as empresas desse ramo. Apesar do desenvolvimento de novas técnicas de elaboração de fármacos e de abordagem que envolve a síntese, os produtos naturais e seus derivados representam a maioria dos medicamentos utilizados atualmente (BERLINCK *et al.*, 2017).

Constantemente, pesquisas relatam a descoberta de novas classes de substâncias de origem vegetal e animal, evidenciando a importância dos produtos naturais como fonte abundante de estruturas químicas diversas e promissoras para a indústria farmacêutica. Assim, faz-se necessária a pesquisa multidisciplinar em química de produtos naturais, a fim de explorar novas fontes de biomoléculas (BERLINCK *et al.*, 2017).

Os oceanos são uma importante fonte de produtos naturais devido à sua vasta biodiversidade que, em alguns locais, estima-se que seja maior até mesmo que a de florestas tropicais (HAEFNER, 2003). Desde o século V a.C., organismos marinhos são usados com propósito medicinal. Relatos da medicina tradicional grega evidenciam o uso desses organismos como fonte terapêutica para o tratamento de enfermidades ginecológicas a partir de esponjas associadas a algas, enzimas do estômago e gordura de pinípedes. A medicina tradicional chinesa também relata a produção de medicamentos a partir de algas como fonte de iodo para controle de disfunções da tireoide (VOULTSIADOU, 2007).

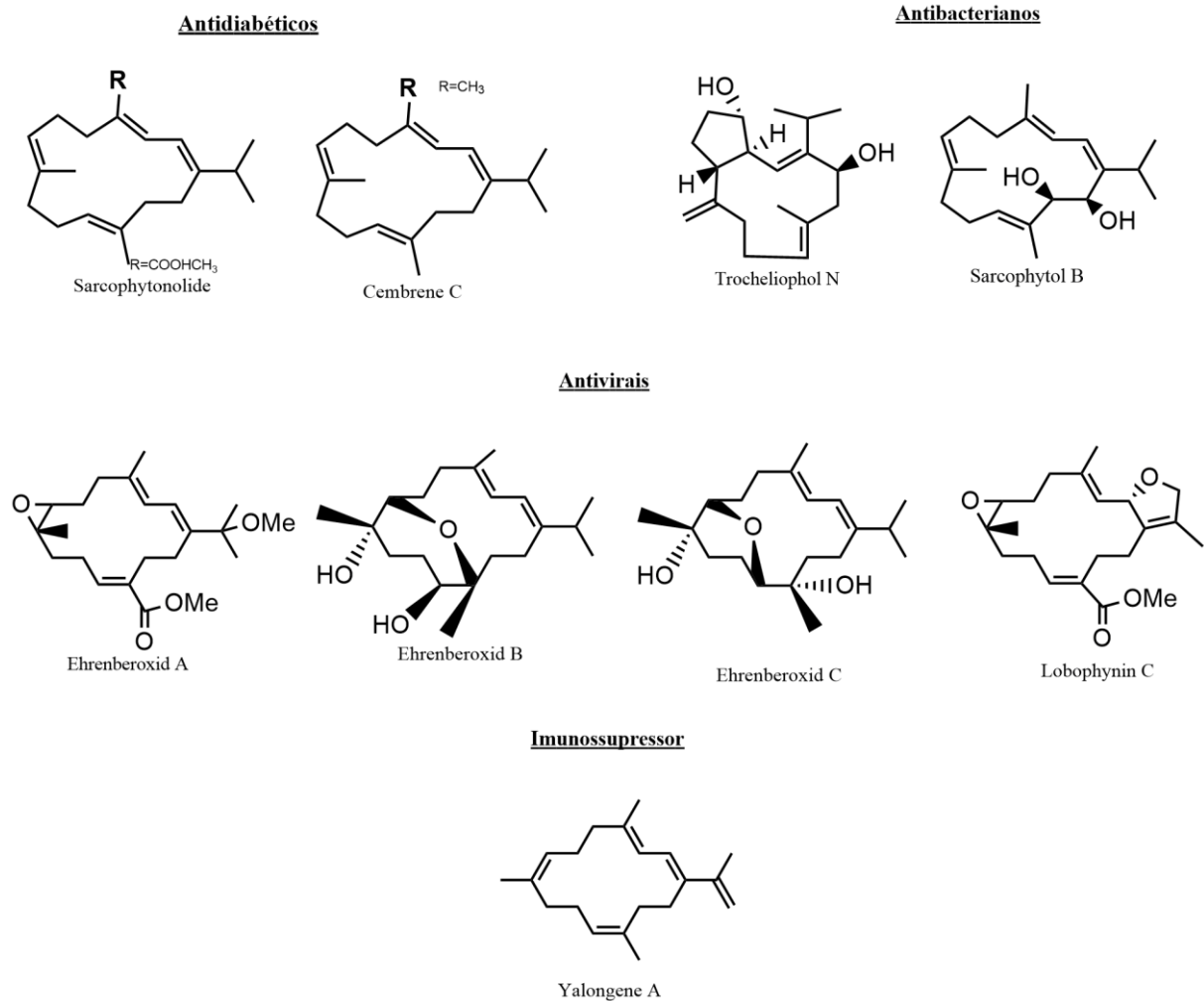
Produtos naturais marinhos (PNM) são derivados, em sua maioria, de organismos sésseis, como corais, algas e esponjas, os quais não possuem defesa física, necessitando, assim, de meios químicos de defesa antipredatória e como mecanismos auxiliares para a competição. Essas defesas químicas geralmente estão na forma de metabólitos secundários de alta complexidade, com grande diversidade estrutural e

altamente potentes, apresentando características únicas, diferentes dos produtos naturais de origem terrestre (ALTMANN, 2017; MATULJA *et al.*, 2022). Esses PNM são fonte valiosa de novas estruturas químicas com atividades biológicas promissoras, com grande potencial para a determinação de novos mecanismos de ação (KHALIFA *et al.*, 2019; SHINDE *et al.*, 2019).

Moléculas derivadas de organismos marinhos apresentam diversos efeitos biológicos, sendo que mais de 50% deles referem-se às atividades citotóxica e antiproliferativa. Invertebrados marinhos apresentam atividades antiviral, antioxidante, antibacteriana, entre outras, sendo as esponjas e os cnidários os maiores produtores desses metabólitos (ALTMANN, 2017; KHALIFA *et al.*, 2019; CARROLL *et al.*, 2021).

Os corais apresentam moléculas com potente atividade citotóxica, como o acetato de asperidiol (encontrado em *Pseudoplexaura flagellosa*) e os michaelídeos (*Lobophytum michaelae*) (WANG & DUH, 2012; BAUER *et al.*, 2018). Moléculas presentes em corais também apresentam atividades imunossupressora (Yalogene A), antidiabética (Sarcophytonolide e Cembrene C), antiviral (Lobophynin C e Ehrenberoxide A, B e C) e antibacteriana (Sarcophytol B), ativos contra *Bacillus cereus*, *Staphylococcus albus* e *Vibrio parahaemolyticus* (Figura 1) (ELKHAWAS *et al.*, 2020).

É interessante observar que muitas das atividades biológicas observadas nos PNM estão envolvidas nos testes iniciais necessários na pesquisa de novas drogas, e que o isolamento dessas substâncias aumenta significativamente a cada ano (ALTMANN, 2017). Atualmente, a Citarabina (Cytosar-U®), o Fosfato de Fludarabina (Fludara®) e outros dez medicamentos sintetizados a partir PNM já foram aprovados para o tratamento de câncer, e esse número tende a aumentar nos próximos anos (MATULJA *et al.*, 2022). Medicamentos com outras propriedades também já foram aprovados: Vidarabina (Vidarabine®), antiviral derivado da esponja *Tectitethya crypta*, e Ziconotida (Prialt®), analgésico derivado do molusco *Conus magus* (KIJJOA *et al.*, 2004; MALVE, 2016; FDA, 2022).



**Figura 1.** Substâncias presentes em corais, com potentes atividades biológicas.

Com o desenvolvimento de novas técnicas de coleta, triagem de metabólitos e testes biológicos, o estudo de PNM torna-se mais acessível. Apesar disso, poucos organismos marinhos, em especial corais, foram estudados na busca de novas substâncias bioativas. Isso ocorre devido às suas próprias peculiaridades, como o alto custo de coleta, quantidade de material disponível para exploração, divergências nas classificações taxonômicas, visto que muitas espécies apresentam pequenas alterações morfológicas, e complexidade das moléculas, desperdiçando o alto potencial desses organismos (MARTINS *et al.*, 2018; ALTMANN, 2017; SHINDE *et al.*, 2019).

Os PNM muitas vezes são oriundos de espécies de grande importância ecológica ou ameaçadas, o que não ocorre com organismos invasores, que ameaçam a biodiversidade nativa. Como essas espécies também podem produzir substâncias

com relevantes atividades biológicas (antiviral, antibacteriana, antioxidante, citotóxica etc.), elas podem surgir como alternativa sustentável para o desenvolvimento de fármacos (MOLLO, 2022).

Ecologicamente, os corais do gênero *Tubastraea* (Dendrophylliidae) representam um dos principais problemas ambientais marinhos brasileiros (SILVA *et al.*, 2011). Isso é particularmente grave no caso do coral-sol (*Tubastraea tagusensis*) (Figura 2), um coral azooxantelado (não apresenta associação com algas) que ocupa superfícies marinhas verticais de diferentes profundidades (PAULA & CREED, 2005). Ele é natural da região do Pacífico e foi introduzido em águas nacionais no final dos anos 80, incrustado em navios e plataformas de petróleo da Bacia de Campos - RJ e atualmente infesta grande parte do litoral brasileiro (SANTOS *et al.*, 2019; WORMS, 2020). Por ser uma espécie invasora e, conseqüentemente, sem predadores, modifica ambientes recifais e ameaça espécies endêmicas e bentônicas, como o coral endêmico *Mussismilia hispida*, crustáceos, poliquetas, entre outros, além de peixes associados que se alimentam desses invertebrados, causando assim grande impacto à biodiversidade nativa, principalmente em áreas marinhas protegidas (SILVA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2013).



**Figura 2.** Imagem de *Tubastraea tagusensis*. Fonte: Marcelo Visentini Kitahara. Coral-sol. Banco de imagens Cifonauta. Disponível em: <http://cifonauta.cebimar.usp.br/media/9664/>. Acesso em 2020-04-19.

Sua vantagem sobre as espécies nativas é resultado de uma estratégia reprodutiva de sucesso, rápido crescimento e possível arsenal químico. Estudos apontam que esses animais produzem e liberam metabólitos secundários que agem como inibidores alelopáticos contra competidores, seja impedindo o assentamento larval ou por atividade citotóxica, resultando, junto a outras características, em uma enorme disseminação da espécie invasora (LAGES *et al.*, 2010; 2012; MIRANDA *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2019).

A atual forma de contenção dessa espécie baseia-se na remoção manual das colônias por mergulhadores. Por ser um trabalho árduo, concentra-se em locais de maior importância ecológica como o Refúgio de Vida Silvestre do Arquipélago dos Alcatrazes-Litoral Norte - SP e o Parque Marinho da Laje de Santos, na Baixada Santista. Após a remoção, as colônias são levadas a terra para serem eliminadas (ICMBIO, 2019).

Sob uma perspectiva mais positiva, metabólitos secundários com essas características podem ter importantes atividades biológicas e farmacológicas. Metabólitos secundários da classe aplisinopsinas foram encontrados em corais gênero *Tubastraea*, com atividades anticâncer, antimicrobiana e moduladora da regulação de serotonina (BIALONSKA & ZJAWIONY, 2009).

Diante do problema multidisciplinar apresentado pela espécie *Tubastraea tagusensis*, o presente trabalho investigou o panorama químico do coral e seu eventual potencial biológico, analisando os organismos descartados originados de uma contenção manual realizada para controle ambiental na Ilha de Búzios, São Sebastião, SP.

## **2 OBJETIVO**

Investigar o panorama químico dos metabólitos secundários de *Tubastraea tagusensis*, a partir do material de descarte proveniente da contenção manual realizada para controle da espécie, através de técnicas cromatográficas e espectrométricas, em busca de substâncias com potencial uso farmacológico.

## 5 CONCLUSÃO

No presente estudo, foram encontrados, no extrato metanólico de *Tubastraea tagusensis*, adutos formados por duas unidades de derivados de aplisinopsinas, resultado diferente daquele encontrado por Carpes e seus colaboradores (2019). Tais adutos apresentam alta complexidade e não são artefatos provenientes do método de extração. Além disso, o extrato metanólico obtido por meio de Soxhlet, apresentou atividade antioxidante significativa, com  $EC_{50} = 101,00 \text{ ug/mL}$ , no teste realizado com DPPH, e não apresentou toxicidade aguda em Zebrafish (*Danio rerio*). O conjunto desses resultados indica que a capacidade invasiva do coral-sol, *Tubastraea tagusensis*, pode ser racionalmente utilizada para gerar uma nova fonte a prospecção de bioprodutos com atividades biológicas relevantes.

## 6 REFERÊNCIAS

ALTMANN, Karl-Heinz. Drugs from the oceans: Marine natural products as leads for drug discovery. **Chimia**, v.71, n.10, p.646–651, 2017.

BAKER, J.T.; WELLS, R.J. Biological active substances from Australian marine organisms. **Natural Products as Medicinal Agents**, p. 281,1981.

BAUER, K.; PUYANA, M.; CASTELLANOS, L.; TELLO, E. New diterpenes isolated from the colombian caribbean soft coral *Pseudoplexaura flagellosa* and their cytotoxic properties. **Records of Natural Products**, v.13, n.3, p.243–253, 2018.

BERLINCK, R, G, S.; BORGES, W de S.; SCOTTI, M, T.; VIEIRA, P, C. A Química de Produtos Naturais do Brasil no Século XXI. **Química Nova**, v.40, n.6, p.706–710, 2017.

BIALONSKA, D.; ZJAWIONY, J, K. Aplysinopsins-Marine Indole Alkaloids: Chemistry, Bioactivity and Ecological Significance. **Marine Drugs**, v.7, p.166-183, 2009.

CABRITA, M, T.; VALE, C.; RAUTER, A, P. Halogenates Compounds from Marine Algae. **Marine Drugs**, v.8, p. 2301-2317, 2010.

CARPES, R, M.; ALVES, M, A.; CREED, J, C.; SILVA, C, A.; HAMERSKI, L.; GARDEN, S, J.; FLEURY, B, G.; FELZENSZWALB, I. Mutagenic, genotoxic and cytotoxic studies of invasive corals *Tubastraea coccinea* and *Tubastraea tagusensis*. **Journal of Applied Toxicology**, p.1-15, 2019.

CARPES, R, M.; ALVES, M, A.; CREED, J, C.; SILVA, C, A.; HAMERSKI, L.; GARDEN, S, J.; FLEURY, B, G.; FELZENSZWALB, I. Mutagenic, genotoxic and cytotoxic studies of invasive corals *Tubastraea coccinea* and *Tubastraea tagusensis*. **Journal of Applied Toxicology** - Material Suplementar, 2019.

CARROL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R.; Marine Natural Products. **Natural Products Report**, v.39, p. 1122-1171, 2022.

DOS SANTOS, L. A. H.; RIBEIRO, F, V.; CREED, J, C. Antagonism between invasive pest corals *Tubastraea* spp. and the native reef-builder *Mussismilia hispida* in the southwest Atlantic. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 449, p.69-76, 2013.

DUCHEMIN, N.; SKIREDJ, A.; MANSOT, J.; LEBLANC, K.; VASSEUR, J, J.; BENIDDIR, M. A.; EVANNO, L.; POUPON, E.; SMIETANA, M.; ARSENIYADIS, S. DNA-Templated [2+2] Photocycloaddition: A Straightforward Entry into the

Aplysinopsin Family of Natural Products. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 36, p. 11786-11791, 2018.

ELKHAWAS, Y, A.; ELISSAWY, A, M.; ELNAGGAR M, S. et al. Chemical Diversity in Species Belonging to Soft Coral Genus *Sacrophyton* and Its Impact on Biological Activity: A Review. **Marine Drugs**, v.18, n.41, 2020.

FDA- U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION- Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em Agosto de 2022.

KIJJOA, A.; SAWANGWONG, P. Drugs and Cosmetics from the Sea. **Marine Drugs**, v.2, p.73-82, 2004.

KODANI, S.; SATO, K.; HIGUCHI, T.; CASARETO, B,E.; SUZUKI, Y. Motiporic acid D, a new polyacetylene carboxylic acid from scleractinian coral *Montipora digitata*. **Natural Products Research: Formerly Natural Products Letters**, v.27, n. 20, p.1859-1862, 2013.

GARSON, M, J. Biosynthetic studies on marine natural products. **Natural Products Reports**, n.2, 1989.

HAEFNER, Burkhard. Drugs from the deep: Marine natural products as drug candidates. **Drug Discovery Today**, v.8, n.12, p.536–544, 2003.

HARVEY, A, L. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v.13, n.19/20, p.894–901, 2008.

IWAGAWA, T.; MIYAZAKI, M.; OKAMURA, H.; NAKATANI, M.; DOE, M.; TAKEMURA, K. Three novel bis(índole) from a stony coral, *Tubastraea* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 2533-2535, 2003.

ICMBIO. “**Expedição retira 123kg de coral-sol em Alcatrazes**”. 2019. Disponível em: <https://www.icmbio.gov.br/portal/ultimas-noticias/20-geral/10284-expedicao-retira-123-kg-de-coral-sol-em-alcatrazes>. Acesso em: 14 de abr de 2020.

KHALIFA S, A, M.; ELIAS, N.; FARAG, M, A. et al. Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs. **Marine Drugs**, v.17, n.9, p.491, 2019.

KOH, E.G.L.; SWEATMAN, H. Chemical warfare among scleractinians: bioactive natural products from *Tubastraea faulkneri* Wells kill larvae of potential competitors. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 251, p. 141-160, 2000.

LAGES, B. G.; FLEURY, B. G.; PINTO, A. C.; CREED, J, C. Chemical defenses against generalist fish predators and fouling organisms in two invasive ahermatypic corals in the genus *Tubastraea*. **Marine Ecology**, v.31, p.473-482, 2010.

LAGES, B. G.; FLEURY, B. G.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M.; PINTO, A. C.; CREED, J, C. Proximity to competitors changes secondary metabolites of non-indigenous cup corals, *Tubastraea* spp., in the southwest Atlantic. **Marine Biology**, v.159, n.7, p.1551–1559, 2012.

LEE, H.; KIM, J.; JEONG, J.; PARK, S. M.; SATHASIVAM, R.; LEE, S. Y.; KIM, C. S. Effect of Different Solvents on the Extraction of Compounds from Different Parts of *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar. **Journal of Marine Science and Engineering**, v.10, p.1193, 2022.

LIAO, B.; WANG, J.; XIAO, B.; YANG, X.; XIE, Z.; LI, D.; LI, C. Effects of acute microplastic exposure on physiological parameters in *Tubastraea aurea* corals. **Marine Pollution Bulletin**, v. 165, 2021.

LIRA, S. M.; DIONÍSIO, A. P.; HOLANDA, M. O.; MARQUES, C. G.; DA SILVA, G. S.; CORREA, L. C.; ... & ZOCOLO, G. J. Metabolic profile of pitaya (*Hylocereus polyrhizus* (FAC Weber) Britton & Rose) by UPLC-QTOF-MSE and assessment of its toxicity and anxiolytic-like effect in adult zebrafish. **Food Research International**, v.27, p. 108701, 2020.

MAGALHÃES, F. E. A.; SOUSA, C. A. P. B.; SANTOS, S. A. A. R.; MENEZES, R. B.; BATISTA, F. L. A.; ABREU, A. O.; OLIVEIRA, M. V.; MOURA, L. F. W, G.; RAPOSO, R. S.; CAMPOS, A. R. Adult Zebrafish (*Danio rerio*): An Alternative Behavioral Model of Formalin- Induced Nociception. **Zebrafish**, v.14, n. 5, p. 422-429, 2017.

MALVE, Harshad. Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology. **Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences**, v.8, n.2, p.83-91, 2016.

MARTINS, A.; VIEIRA, H.; GASPAR, H.; SANTOS, S. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success. **Marine Drugs**, v. 12, n. 2, p. 1066, 2014.

MATULJA, D.; GRBČIĆ, P.; BOJANIĆ, K.; TOPIĆ-POPOVI, N.; ČOŽ-RAKOVAC, R.; LACLEF, S.; ŠMUC, T.; JOVIĆ, O.; MARKOVIĆ, D.; PAVELIĆ, S, K. Chemical Evaluation, Antioxidant, Antiproliferative, Anti-Inflammatory and Antibacterial Activities of Organic Extract and Semi-Purified Fractions of the Adriatic Sea Fan, *Eunicella cavolini*. **Molecules**, v, 26, p.5751, 2021.

MATULJA, D.; VRANJESEVIC, F.; MARKOVIC, M, K.; PAVELIC, S, K.; MARKOVIC, D. Anticancer Activities of Marine-Derived Phenolic Compounds and Their Derivaties. **Molecules**, v. 27, p.1449, 2022.

MIRANDA, R. J.; CRUZ, I. C. S.; BARROS, F. Effects of the alien coral *Tubastraea tagusensis* on native coral assemblages in a southwestern Atlantic coral reef. **Marine Biology**, v.163, n. 45, 2016.

MOLLO, Ernesto. Chansing Chances in a Changing Sea. **Marine drugs**, v. 20, p. 311, 2022.

NOBSATHIAN, S.; TUCHINDA, P.; SOBHON, P.; TINIKUL, Y.; POLJAROEN, J.; TINIKUL, R.; SROYRAYA, M.; POOMTON, T.; CHAICHOTRANUT,S. An antioxidant activity of the whole body of *Holothuria scabra*. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, v.4, n.4, 2017.

NURCHOLIS, W.; PUTRI, D. N. S.; HUSNAWATI, H.; AISYAH, S.; PRISOERYANTO, B, P. Total flavonoid content and antioxidant activity of ethanol and ethyl acetate extracts from accessions of *Amomum compactum* fruits. **Annals of Agricultural Sciences**, v. 66, p.58-62, 2021.

OECD. **Test Guideline No. 203**. Fish, Acute Toxicity Testing, 2019.

PAULA, A. F.; CREED, J, C. Spatial distribution and abundance of nonindigenous coral genus *Tubastraea* (Cnidaria, Scleractinia) around Ilha Grande, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v.65, n.4, p.661–673, 2005.

SANTOS, H. S.; SILVA, F. G. C.; MAIS, B. P.; FLEURY, B. G.; CREED, J. C. Environmental matching used to predict range expansion of two invasive corals (*Tubastraea* spp.). **Marine Pollution Bulletin**, v.145, p.587–594, 2019.

SHINDE, P.; BANERJEE, P.; MANDHARE, A. Marine natural products as source of new drugs: a patent review (2015–2018). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v.29, n.4, 2019.

SILVA, J.; ALVES, C.; FREITAS, R.; MARTINS, A.; PINTEUS, S.; RIBEIRO, J.; GASPAR, H.; ALFONSO, A.; PEDROS, R. Antioxidant and Neuroprotective Potential of the Brown Seaweed *Bifurcaria bifurcata* in na in vitro Parkinson's Disease Model. **Marine Drugs**, v.17, p.85, 2019

SILVA, A. G.; LIMA, R. P.; GOMES, A. N.; FLEURY, B. G.; CREED, J. C. Expansion of the invasive corals *Tubastraea coccinea* and *Tubastraea tagusensis* into the Tamoios Ecological Station Marine Protected Area, Brazil. **Aquatic Invasions**, v.6, n.1, p.105-110, 2011.

SILVA, R.; VINAGRE, C.; KITAHARA, M. V.; ACORSI, I. V.; MIZRAHI, D.; FLORES, A. A. V. Sun coral invasion of shallow rocky reefs: effects on mobile invertebrate assemblages in Southeastern Brazil. **Biological Invasions**, v.21, p.1339-1350, 2019.

SIMTH, M. B.; MARCH, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. 6th. ed. Hoboken, New Jersey: Wiley-Interscience, 2007. ISBN: 978-0471720911.

SIMMONS, T. L.; ANDRIANASOLO, E.; MCPHAIL, K.; FLATT, P.; GERWICK, W, H. Marine natural products as anticancer drugs. **Molecular Cancer Therapeutics**, v.4, n.2, p.333–342, 2005.

UTIKINA, N. K. Antioxidant activity of aromatic alkaloids from the marine sponges *Aptos aptos* and *Hyrtios* SP. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 45, n. 6, p. 849–853, 2009. <https://doi.org/10.1007/s10600-010-9490-z>.

VIEIRA, V. M. da M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P & D. Revista **Economia & Gestão**, v.6, n.13, p.60–82, 2006.

VLADKOVA, T.; GEORGIEVA, N.; STANEVA, A.; GOSPODINOVA, D. Recent Progress in Antioxidant Active Substances from Marine Biota. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, p. 439, 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11030439>.

VOULTSIADOU, Eleni. Sponges: An historical survey of their knowledge in Greek antiquity. **Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom**, v.87, n.6, p.1757–1763, 2007.

WAGNER, H.; BLADT, S.; ZGAINSKI, E. M. **Plant Drug Analysis**. 1.ed. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 1984.

WANG, Q.; TANG, X.; LUO, X.; VOOG, N, J.; LI, P.; LI, G. Aplysinopsin-type and Bromotyrosine-derived Alkaloids from the South China Sea Sponge *Fascaplysinopsis reticulata*. **Scientific Reports**, v.9, p. 2248, 2019.

WANG, S. K.; DUH, C, Y. New cytotoxic cembranolides from the soft coral *Lobophytum michaelae*. **Marine Drugs**, v.10, n.2, p.306–318, 2012.

WORMS. WoRMS táxon details- *Tubastraea tagusensis* Wells, 1982. Disponível em:<http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=291256#distributions>. Acesso em:13 de maio de 2020.