



# **Mapeamento tecnológico da ação de algas sobre o coronavírus**

Juliana de Sousa dos Santos Pereira

Marina Blanco Berlim

Projeto Final em Engenharia de Bioprocessos

Orientadores:

Anita Ferreira do Valle, *DSc.*

Élcio Ribeiro Borges, *DSc.*

Março de 2021

# MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DA AÇÃO DE ALGAS SOBRE O CORONAVÍRUS

*Juliana de Sousa dos Santos Pereira*

*Marina Blanco Berlim*

Projeto Final em Engenharia de Bioprocessos submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenharia de Bioprocessos.

Aprovado por:

---

Prof. Daniel Tinôco Campos Neto, *MSc.*

---

Suellen Paula de Souza da Silva, *MSc.*

Orientado por:

---

Prof. Anita Ferreira do Valle, *DSc.*

---

Prof. Élcio Ribeiro Borges, *DSc.*

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Março de 2021

Ficha Catalográfica

Pereira, Juliana de Sousa dos Santos; Berlim, Marina Blanco.

Mapeamento tecnológico da ação de algas sobre o coronavírus / Juliana de Sousa dos Santos Pereira e Marina Blanco Berlim, Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2021.

xiii, 110 p.; il.

(Projeto Final) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2021.

Orientadores: Anita Ferreira do Vale e Élcio Ribeiro Borges.

1. Prospecção Tecnológica. 2. Algas. 3. Coronavírus. 4. Monografia. (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Anita Ferreira do Vale e Élcio Ribeiro Borges. I. Mapeamento tecnológico da ação de algas sobre o coronavírus.

## **AGRADECIMENTOS**

*Às nossas famílias.*

Resumo do Projeto Final apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenharia de Bioprocessos.

## **MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DA AÇÃO DE ALGAS SOBRE O CORONAVÍRUS**

Juliana de Sousa dos Santos Pereira  
Marina Blanco Berlim

Março, 2021

Orientadores: Anita Ferreira do Vale, *DSc.*  
Élcio Ribeiro Borges, *DSc.*

O surgimento da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2 levou a uma pandemia sem precedentes, que exigiu o desenvolvimento urgente de drogas antivirais e anticorpos; bem como abordagens profiláticas, nomeadamente vacinas. A biotecnologia de algas tem muito a oferecer nesse cenário, dada a diversidade de tais organismos, que são uma fonte valiosa de compostos antivirais e anti-inflamatórios que também podem ser usados para produzir vacinas e anticorpos. Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo identificar as tendências tecnológicas para algas com alguma atuação sobre coronavírus existentes, através da elaboração de um estudo de prospecção tecnológica. Para tal, artigos científicos referentes ao tema foram analisados, utilizando a base *Scopus*, sem restrição de período até agosto de 2020. Também foi feita a análise de patentes concedidas e patentes solicitadas através da base *Google patents* sem nenhuma restrição de período até 2020. O resultado diversificado de aplicações de produtos encontrados mostrou o potencial de inovação para o uso de antivirais derivados de algas com possível atividade contra SARS-CoV-2, com base na atividade previamente relatada contra Coronavírus ou outros vírus envelopados ou respiratórios. Ademais, o cenário de produção de biofármacos em algas recombinantes foi apresentado e os casos de vacinas feitas com algas direcionadas a doenças virais foram destacados como referências valiosas para o desenvolvimento de vacinas anti-SARS-CoV-2. Foram observadas perspectivas sobre como espécies específicas de algas e técnicas de

engenharia genética podem ser aplicadas para a produção de compostos antivirais, anticorpos e vacinas contra SARS-CoV-2. Sob a luz das análises de Classe Nível Macro, Meso e Micro, este trabalho pode representar um passo importante no campo da prospectiva tecnológica de uma abordagem estratégica para o desenvolvimento de trabalhos futuros acerca da temática abordada.

# SUMÁRIO

## Sumário

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....                 | <b>13</b>                            |
| 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....  | 13                                   |
| 1.2 OBJETIVOS .....  | 15                                   |
| 1.3 ESTRUTURAÇÃO DO PROJETO FINAL.....                           | 15                                   |
| <b>CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....                  | <b>16</b>                            |
| 2.1 CORONAVÍRUS.....   | 16                                   |
| 2.1.1 Estrutura do Coronavírus .....                             | 16                                   |
| 2.1.2 Infecção viral .....                                       | 18                                   |
| 2.2 ALGAS.....   | 20                                   |
| 2.2.1 Biofármacos derivados de algas .....                       | 21                                   |
| 2.2.2 Agentes antivirais derivados de algas.....                 | 23                                   |
| 2.2.3 Outras ações das algas sobre o coronavírus.....            | 28                                   |
| 2.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS .....                                   | 31                                   |
| <b>CAPÍTULO 3 - CONCEITOS SOBRE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA</b> ..... | <b>32</b>                            |
| <b>CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA DE PESQUISA</b> .....                | <b>35</b>                            |
| 4.1 FASE 1: ETAPA PREPARATÓRIA .....                             | 35                                   |
| 4.2 FASE 2: ETAPA PRÉ-PROSPECTIVA .....                          | 36                                   |
| 4.2.1 Artigos Científicos .....                                  | 37                                   |
| 4.2.2 Patentes .....   | 38                                   |
| 4.3 FASE 3 E 4: ETAPA PROSPECTIVA E PÓS-PROSPECTIVA .....        | 39                                   |
| 4.4 DEFINIÇÃO DAS TAXONOMIAS .....                               | 40                                   |
| 4.4.1 Definição das Taxonomias dos Artigos Científicos .....     | 40                                   |
| 4.4.2 Definição das Taxonomias das Patentes .....                | 42                                   |
| <b>CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....                | <b>42</b>                            |
| 5.1 RESULTADOS DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS .....                     | 42                                   |
| 5.1.1 Análise Classe Nível Macro .....                           | 43                                   |
| 5.1.2 Análise Classe Nível Meso.....                             | 47                                   |
| 5.1.3 Análise Classe Nível Micro.....                            | 48                                   |
| 5.2 RESULTADOS DAS PATENTES CONCEDIDAS .....                     | 63                                   |
| 5.2.1 Análise Classe Nível Macro .....                           | 64                                   |
| 5.2.2 Análise Classe Nível Meso.....                             | 66                                   |
| 5.2.3 Análise Classe Nível Micro.....                            | 67                                   |
| 5.3 RESULTADOS DAS PATENTES DEPOSITADAS/SOLICITADAS.....         | 76                                   |
| 5.3.1 Análise Classe Nível Macro .....                           | 77                                   |
| 5.3.2 Análise Classe Nível Meso.....                             | 79                                   |
| 5.3.3 Análise Classe Nível Micro.....                            | 80                                   |
| 5.4 RESULTADOS DAS PATENTES DEPOSITADAS/SOLICITADAS.....         | <b>Erro! Indicador não definido.</b> |

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....</b> | <b>91</b>                            |
| 6.1 <i>DISCUSSÃO</i> .....   | <i>Erro! Indicador não definido.</i> |
| 6.2 <i>SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</i> .....                      | 95                                   |
| <b>CAPÍTULO 7 - REFERÊNCIAS.....</b>                                   | <b>96</b>                            |



## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1: Organização molecular do envelope viral do SARS-CoV-2 (crédito do coronavírus: Maria Voigt / RCSB PDB). As pontas (de cor verde claro) que se projetam na superfície do vírus consistem em homotrímeros da glicoproteína S. Fonte: BARRE et al., 2020. ....   | 17 |
| Figura 2: Estrutura da glicoproteína S de SARS-CoV-2. (A) Diagrama de fita da glicoproteína S fortemente glicosilada de SARS-CoV-2 (código PDB 6VXX). O Domínio de Ligação do Receptor (em inglês) RBD com 2 N-glicanos é colorido de verde e circundado por uma linha vermelha pontilhada. (B) Representação da superfície molecular da glicoproteína S glicosilada de SARS-CoV-2. A superfície molecular de RBD é colorida de verde. Fonte: BARRE et al., 2020..... | 18 |
| Figura 3: Visão simplificada dos mecanismos patogênicos da SARS-CoV-2 e possíveis produtos à base de algas para combatê-la. Fonte: ROSALES-MENDOZA et al., 2020.....  | 20 |
| Figura 4: Engenharia genética em algas. Fonte: ROSALES-MENDOZA et al., 2020. ....   | 23 |
| Figura 5: Sequência e estrutura tridimensional da grifitina (GRFT). Fonte: LUSVARGHI; BEWLEY, 2016.....   | 26 |
| Figura 6: Estrutura do Dieckol. Fonte: PARK et al., 2013 .....  | 28 |
| Figura 7: Ilustração gráfica de possíveis modos de inativação de vírus mediada por microalgas por fitorremediação. Fonte: BHATT; ARORA; PRAJAPATI, 2020 .....   | 30 |
| Figura 8: Sequência de fases a serem adotadas para a Prospecção Tecnológica. Fonte: Bahruth, Antunes e Bomtempo (2006).....   | 35 |
| Figura 9: Artigos relevantes e descartados .....  | 44 |
| Figura 10: Série histórica dos artigos relevantes.....  | 44 |
| Figura 11: Distribuição de Países para os Artigos Analisados. ....  | 45 |
| Figura 12: Mapa com a distribuição de países para os artigos analisados contando com as parcerias. A barra indica a quantidade de artigos proporcionalmente à tonalidade da cor. ....   | 46 |
| Figura 13: Quantidade de artigos publicados por Universidades/Institutos.....   | 47 |
| Figura 14: Distribuição da quantidade dos artigos publicados de acordo com as taxonomias definidas.....   | 48 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 15: Distribuição do percentual de artigos publicados com relação a taxonomia "Alga".                       | 49 |
| Figura 16: Explosão solar referente às taxonomias de Nível Micro provenientes de "Alga".                          | 50 |
| Figura 17: Percentual de artigos analisados referentes a Classe Nível Micro de "Vírus".                           | 51 |
| Figura 18: Quantidade de artigos analisados referentes a "Agente Antiviral....                                    | 52 |
| Figura 19: Quantidade de artigos analisados referentes ao "Teste/Método utilizado".                               | 54 |
| Figura 20: Quantidade de artigos analisados referentes ao "Método de obtenção do agente antiviral".               | 57 |
| Figura 21: Quantidade de artigos analisados referentes a "Mecanismo de Ação".                                     | 59 |
| Figura 22: Quantidade de artigos analisados referentes a "Perspectiva".   | 61 |
| Figura 23: Análise de Classe Nível Meso e Micro dos artigos científicos – Gráfico Explosão Solar.                 | 63 |
| Figura 24: Série Histórica em Patentes Concedidas.  | 65 |
| Figura 25: Distribuição de Países em Patentes Concedidas.   | 66 |
| Figura 26: Distribuição das patentes concedidas de acordo com as taxonomias definidas.                            | 66 |
| Figura 27: Quantidade de patentes concedidas nas taxonomias de Nível Micro provenientes de "Vírus".               | 67 |
| Figura 28: Quantidade e percentual de patentes concedidas analisadas referentes a taxonomia "Finalidades".        | 69 |
| Figura 29: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Alga".                                      | 70 |
| Figura 30: Quantidade e percentual de patentes concedidas analisadas referentes a taxonomia "Utilização da alga". | 72 |
| Figura 31: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Teste/Método utilizado".                    | 73 |
| Figura 32: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Perspectiva".                               | 75 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 33: Análise de Classe Nível Meso e Micro das patentes concedidas – Gráfico Explosão Solar.....         | 76 |
| Figura 34: Série Histórica em Patentes Depositadas.....   | 78 |
| Figura 35: Distribuição de Países em Patentes Depositadas.....  | 79 |
| Figura 36: Distribuição das patentes depositadas de acordo com as taxonomias definidas.....                   | 80 |
| Figura 37: Quantidade de patentes depositadas nas taxonomias de Nível Micro provenientes de "Vírus".....      | 81 |
| Figura 38: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Finalidade".....                       | 82 |
| Figura 39: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Alga".<br>.....                        | 84 |
| Figura 40: Quantidade e percentual de patentes depositadas analisadas referentes a "Utilização da alga". .... | 86 |
| Figura 41: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Teste/método utilizado".....           | 88 |
| Figura 42: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Perspectiva".....                      | 89 |
| Figura 43: Análise de Classe Nível Meso e Micro das patentes depositadas – Gráfico Explosão Solar.....        | 91 |

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Parcerias de pesquisas entre países..... | 45 |
|--|----|

## CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

### 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

Os coronavírus são vírus envelopados com RNA de fita simples e sentido positivo, que transportam a proteína *spike* em sua superfície, responsável por mediar a entrada do vírus na célula-alvo (MILLET; WHITTAKER, 2014). A emergente Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (em inglês SARS-CoV-2), possui alta transmissibilidade e levou a uma crise de saúde pública mundial. Seguindo sua primeira descrição em Wuhan, China; O SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo.

A COVID-19 foi declarada uma pandemia em março de 2020 (OMS, 2020) e em meados de agosto mais de 23 milhões de pessoas foram infectadas pelo SARS-CoV-2 com mais de 800.000 mortes registradas. Os sintomas da COVID-19 variam de doença semelhante à gripe leve à síndrome do desconforto respiratório agudo potencialmente letal ou pneumonia fulminante, esta última considerada como manifestação clínica crítica/dominante (HUANG *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 está relacionado ao SARS-CoV-1 (LAI *et al.*, 2020) que ganhou atenção/destaque após os surtos de SARS em 2003, e ao vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (em inglês MERS-CoV) que surgiu em 2012 (CHAN *et al.*, 2015).

O impacto da pandemia de COVID-19 na economia, perda de produção e de empregos, restrições comerciais e grande investimento em controle e prevenção, tornam a busca de tratamentos específicos uma meta urgente. Atualmente, as estratégias que incluem antivirais e corticosteróides, juntamente com suporte respiratório mecânico, são consideradas o tratamento de primeira linha (HUANG *et al.*, 2020). Como as vacinas para prevenir a COVID-19 ainda são muito restritas e estão disponíveis de modo excepcional no momento, há uma necessidade urgente de desenvolver medicamentos antivirais, anti-inflamatórios e anticorpos para lutar contra essa doença a curto prazo; ao mesmo tempo em que acelera o desenvolvimento de diversas vacinas que seriam a estratégia ideal para o enfrentamento dessa doença a médio prazo (GORDON *et al.*, 2020).

Micro, macroalgas e cianobactérias ganharam atenção devido às suas vias metabólicas únicas, cujos metabólitos podem ser uma fonte de produtos com valor comercial, como carotenóides, ácidos graxos poliinsaturados, proteínas, ficobiliproteínas e polissacarídeos (CARDOZO *et al.*, 2007). Muitos desses compostos apresentam atividades antivirais e anti-inflamatórias com potencial aplicação no desenvolvimento de fármacos e tratamentos contra COVID-19.

Microalgas envolvem um grupo diverso de organismos unicelulares encontrados em ambientes aquáticos (água doce e do mar) e terrestres (SPECHT *et al.*, 2016). Elas são capazes de crescer fotoautotroficamente ou heterotroficamente, dependendo do tipo de fonte de carbono disponível; tornando seu cultivo potencialmente simples e econômico (YAN *et al.*, 2016).

Quando comparados às plantas (também modelos atraentes para produzir metabólitos bioativos e biofarmacêuticos), os sistemas de expressão de microalgas que variam de aplicações industriais a comerciais oferecem vantagens consideráveis que incluem alta escalabilidade com melhores taxas de crescimento (5 a 10 vezes mais altas), baixos custos de produção e maior cultura de biomassa com requisitos gerais simples. Adicionalmente, águas residuais ou inadequadas para consumo humano podem ser usadas para o crescimento de algas (CHRISTENSON; SIMS, 2011). Uma vantagem adicional para o cultivo de algas corresponde à falta de competição por terras agrícolas; tornando-os uma abordagem sustentável como excelentes “fábricas celulares” para produzir compostos de alto valor (SIDDIQUI *et al.*, 2020), enquanto reduzem os níveis de dióxido de carbono gerados por atividades humanas (CHOI; HWANG; SIM, 2019).

As cepas de microalgas são comumente cultivadas para a produção de alimentos funcionais e produtos de aquicultura, devido ao seu conteúdo de compostos funcionais e nutricionais (BARROW; SHAHIDI, 2007; HENRIKSON; YORO; RUPPERT, 1989). No entanto, a exploração industrial em larga escala de compostos derivados de micro e macroalgas é amplamente limitada a ficocolóides (carragenina, ágar e alginatos) pelas suas capacidades de gelificação, emulsificação e retenção de água; e bioquímicos (carboidratos, lipídios, minerais, pigmentos e compostos de baixo peso molecular). Esses compostos são empregados principalmente como *commodities* a granel ou especialidade

em alimentos, aditivos alimentares, nutracêuticos, indústrias de rações (BARROW; SHAHIDI, 2007) e produção de biocombustíveis (MENG *et al.*, 2009).

## 1.2 OBJETIVOS

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é identificar as tendências tecnológicas para algas, mais especificamente para a atuação das mesmas sobre o coronavírus, através da elaboração de um estudo sistemático de prospecção tecnológica. Para atingir esse objetivo, serão analisados documentos técnicos (artigos científicos e patentes), a fim de obter um panorama geral e identificar fatores críticos referentes a produto, mercado e tecnologia.

## 1.3 ESTRUTURAÇÃO DO PROJETO FINAL

Para atender aos objetivos propostos, este trabalho foi estruturado conforme descrito a seguir.

Neste Capítulo 1 foi apresentada uma breve introdução do assunto objeto de estudo, bem como dos principais objetivos do trabalho.

No Capítulo 2 foi apresentada uma visão geral acerca do tema, abordando fundamentação teórica sobre algas, vírus, compostos antivirais derivados de algas e sua aplicação no combate ao coronavírus.

O Capítulo 3 apresentou a fundamentação teórica dos conceitos sobre prospecção tecnológica.

No Capítulo 4 foi apresentada as estratégias utilizadas para a pesquisa de artigos científicos e patentes, e o método de seleção dos mesmos.

O Capítulo 5 abordou os resultados do mapeamento tecnológico e as discussões sobre os mesmos.

No Capítulo 6 foram expostas as principais conclusões deste trabalho e as sugestões a serem implementadas em trabalhos futuros.

O Capítulo 7 foram apresentadas as referências bibliográficas usadas no presente trabalho.

## **CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 CORONAVÍRUS**

Uma série de doenças humanas com risco de morte são causadas por vírus tão diversos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), Ebola, febre amarela, Zika, influenza e síndrome respiratória aguda grave e a síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV, respectivamente). Embora esses vírus sejam geneticamente distintos, todos eles são vírus envelopados e, portanto, possuem uma bicamada lipídica que protege o capsídeo viral e o material genético que está dentro da partícula viral (LUSVARGHI; BEWLEY, 2016).

SARS-CoV e MERS-CoV pertencem à família do coronavírus que inclui o resfriado comum. Surtos de ambos os vírus (SARS-CoV na Ásia em 2003 e MERS-CoV na Arábia Saudita em 2012) levaram a vários milhares de casos de SARS e MERS, e centenas de mortes (LUSVARGHI; BEWLEY, 2016). A atual pandemia de COVID-19 declarada como emergência sanitária pela Organização Mundial da Saúde (OMS) também é causada por um novo coronavírus; SARS-CoV-2 (CAO, 2020). O vírus é caracterizado como um vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, pertencente à família *Coronaviridae* (YEO; KAUSHAL; YEO, 2020).

#### **2.1.1 Estrutura do Coronavírus**

Os vírus envelopados têm glicoproteínas de superfície que medeiam a fixação e a fusão com a membrana da célula-alvo (DOMS; MOORE, 2000; HARRISON, 2015). Essas proteínas constituem o primeiro encontro com o hospedeiro e o alvo mais exposto que o



sistema imunológico pode atacar; portanto, os vírus evoluíram para ocultar as características que os tornam mais suscetíveis à neutralização de anticorpos.

As proteínas *spike* dispostas na superfície do SARS-CoV-2 resultam da associação não covalente de três glicoproteínas-S semelhantes em uma estrutura de homotrímero, três subunidades idênticas (BARRE *et al.*, 2020), que se projeta para fora da superfície do vírus (Figura 1).

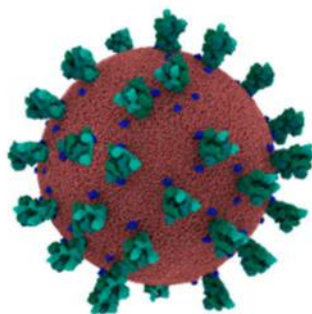


Figura 1: Organização molecular do envelope viral do SARS-CoV-2 (crédito do coronavírus: Maria Voigt / RCSB PDB). As pontas (de cor verde claro) que se projetam na superfície do vírus consistem em homotrímeros da glicoproteína S. Fonte: BARRE *et al.*, 2020.

A glicoproteína S consiste em uma única cadeia polipeptídica de 1273 aminoácidos (140 kDa), contendo 22 locais potenciais de N-glicosilação e três locais de O-glicosilação T323, S325 e T678 que são bastante glicosilados (KUMAR *et al.*, 2020; SANDA; MORRISON; GOLDMAN, 2020; SHAJAHAN *et al.*, 2020), como pode ser observada na figura 2.

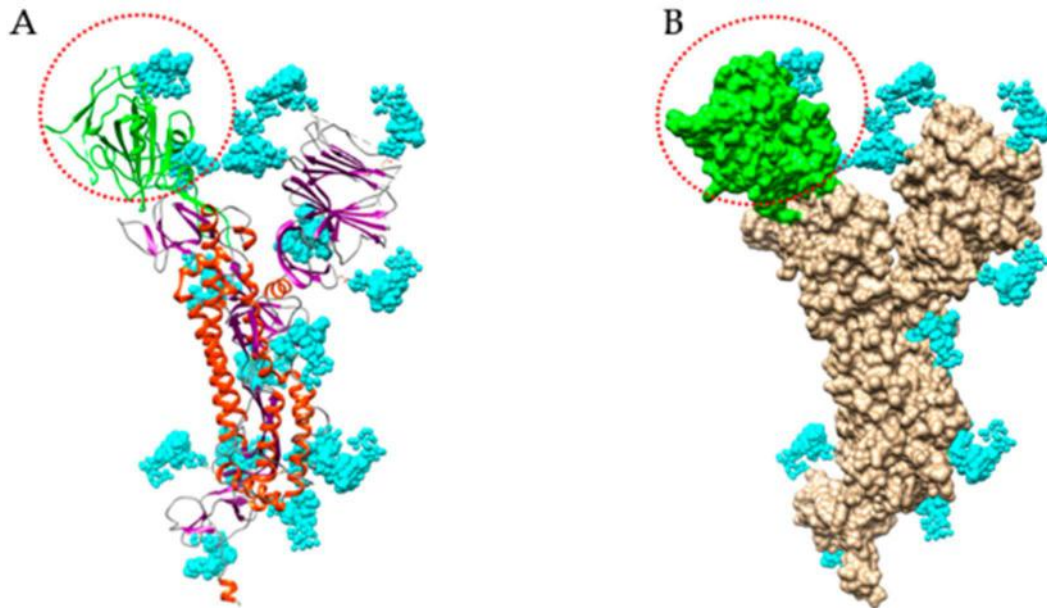


Figura 2: Estrutura da glicoproteína S de SARS-CoV-2. (A) Diagrama de fita da glicoproteína S fortemente glicosilada de SARS-CoV-2 (código PDB 6VXX). O Domínio de Ligação do Receptor (em inglês) RBD com 2 N-glicanos é colorido de verde e circundado por uma linha vermelha pontilhada. (B) Representação da superfície molecular da glicoproteína S glicosilada de SARS-CoV-2. A superfície molecular de RBD é colorida de verde. Fonte: BARRE *et al.*, 2020.

### 2.1.2 Infecção viral

As infecções virais são promovidas por processos oxidativos, que atuam na replicação viral nas células infectadas, na inibição da proliferação celular e na indução da apoptose celular (GULLBERG *et al.*, 2015). A infecção é geralmente dividida em três estágios: Estágio I, que consiste na adesão do vírus, adsorção, entrada e invasão de células; Estágio II, ou fase de eclipse, durante a qual a célula é forçada a replicar várias cópias do genoma do vírus; Estágio III, ou maturidade e liberação de partículas de vírus (vírions) (SANSONE *et al.*, 2020).

Os vírus entram na célula por meio de receptores e co-receptores específicos usando o mecanismo de fagocitose. O vírus deve então se desprender da vesícula pela qual foi captado para ter acesso ao citoplasma (COSSART; HELENIUS, 2014). A infecção por COVID-19 entra nos alvos eletivos para doenças virais, que são, geralmente, tecidos epiteliais, pulmão (vírus influenza, coronavírus (TAUBENBERGER; MORENS, 2008), fígado (HCV (ZHU *et al.*, 2014)) e cérvix (HPV (PINIDIS *et al.*, 2016)), todos dos quais são fortemente sensíveis ao estresse oxidativo e danos (DE MARCO, 2013).

Os tratamentos terapêuticos para inibir ou reduzir a replicação do vírus em células humanas são infelizmente restritos. Os exemplos conhecidos são principalmente medicamentos anti-HIV, como ritonavir, saquinavir ou antiful, como lopinavir, abifigavan ou reagentes anti-Ebola. Todos eles podem ter efeitos adversos de curto ou longo prazo (STIVER, 2003), o que torna necessário explorar novas amostras moleculares na perspectiva de produzir novas ferramentas farmacêuticas (PAN *et al.*, 2013).

Muitos antivirais são produtos químicos orgânicos sintéticos ou derivados naturais, por exemplo, de metabólitos secundários de plantas (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012). Contudo, os organismos marinhos representam uma fonte rica de muitos antioxidantes que são promissores para o desenvolvimento de medicamentos para a prevenção e tratamento de várias doenças humanas crônicas e agudas (MALVE, 2016).

Enquanto a pesquisa e o desenvolvimento de compostos antivirais estão focados principalmente em macroalgas (PÉREZ; FALQUÉ; DOMÍNGUEZ, 2016), o interesse em microalgas e cianobactérias tem aumentado, uma vez que são conhecidas por produzirem muitas moléculas antioxidantes, que também possuem atividades antimicrobiana, anticâncer e antiviral (ABDEL-RAOUF *et al.*, 2008). As microalgas em geral são promissoras, uma vez que os requisitos relativamente baixos - em comparação com plantas superiores - para o crescimento as tornam boas candidatas para a produção de agentes antivirais em escala industrial (SKULBERG, 2000). Os compostos principalmente capazes de atividades antivirais compreendem polissacarídeos sulfatados, compostos fenólicos e ácidos orgânicos (KHAN; SHIN; KIM, 2018).

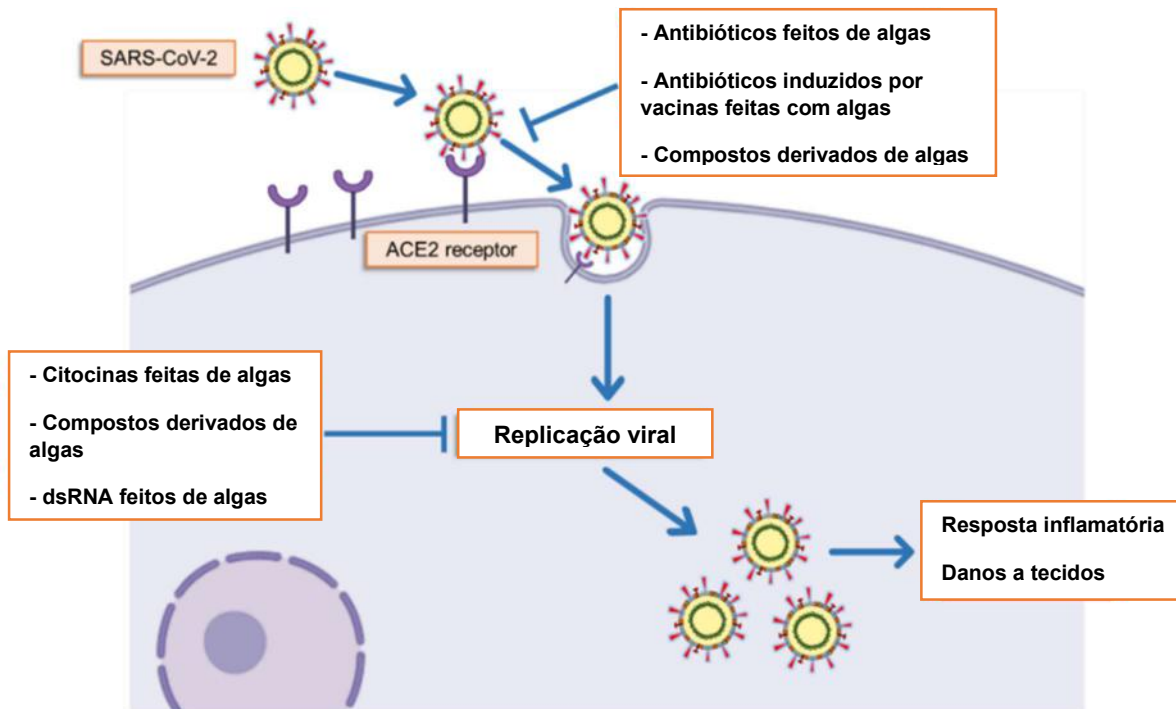


Figura 3: Visão simplificada dos mecanismos patogênicos da SARS-CoV-2 e possíveis produtos à base de algas para combatê-la. Fonte: ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020

O SARS-CoV-2 acessa as células na mucosa das vias aéreas, visando o receptor ACE2, como pode ser observado na Figura 3. Após a entrada na célula, a replicação viral ocorre e induz danos aos tecidos que podem resultar em uma resposta inflamatória severa e disseminação sistêmica, que pode causar a morte; especialmente em pacientes que sofrem de comorbidades. As microalgas podem ser exploradas em várias direções como fontes de drogas e produtos biológicos na luta contra a infecção por SARS-CoV-2. Compostos derivados de algas, como lectinas e polissacarídeos, têm capacidade conhecida de bloquear a entrada ou replicação de vírus envelopados. Por meio da engenharia genética, as algas podem levar ao desenvolvimento de plataformas de produção de baixo custo para a fabricação de vacinas, anticorpos monoclonais e citocinas; todos eles sendo biofármacos essenciais na prevenção ou tratamento de COVID-19 (ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020).

## 2.2 ALGAS

As algas são consideradas um dos vegetais mais antigos do mundo, com a sua primeira aparição a cerca de 3,5 bilhões de anos atrás. Essas espécies fotossintéticas podem ser encontradas como uma estrutura multicelular (macroalgas) com comprimento de até 60 m e como organismos unicelulares (microalgas) com tamanho de apenas 0,2 um (KOYANDE *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, as macroalgas atraíram cada vez mais a atenção de muitas indústrias de diversos ramos, como combustíveis, plásticos, cosméticos, farmacêuticos e alimentos (KIURU *et al.*, 2014; LOUREIRO *et al.*, 2018). De fato, a diversidade química dentro das macroalgas vermelhas (*Rhodophyta*), verdes (*Chlorophyta*) e marrons (*Phaeophyta*) oferece a possibilidade de encontrar uma grande variedade de metabólitos primários e secundários, com propriedades e aplicações interessantes (ARIEDE *et al.*, 2017; HSU; HWANG, 2019; KIURU *et al.*, 2014).

Os metabólitos primários estão diretamente envolvidos nas funções fisiológicas, em condições normais de crescimento, como a reprodução, enquanto os metabólitos secundários são principalmente produtos excretados produzidos sob diferentes condições de estresse, como exposição à radiação ultravioleta (UV), mudanças na temperatura e salinidade ou poluentes ambientais. Metabólitos primários de algas são os comuns, como proteínas, polissacarídeos e lipídios, enquanto os principais metabólitos secundários produzidos em tecidos de algas são compostos fenólicos, compostos halogenados, esteróis, terpenos e pequenos peptídeos, entre outros compostos bioativos (HOLDT; KRAAN, 2011; PEREIRA, 2018).

### **2.2.1 Biofármacos derivados de algas**

A ideia de usar espécies de algas como modelos para a produção de biofármacos recombinantes foi concebida há três décadas como um sistema caracterizado de baixo custo, produção rápida e segurança aprimorada; uma vez que muitas espécies não produzem toxinas ou carregam patógenos humanos (ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020). Ademais, o uso de algas como veículos de entrega pode levar a terapias atraentes nas quais nenhuma etapa de purificação dispendiosa é necessária. Foi proposto que os

tratamentos orais podem ser implementados usando pílulas ou comprimidos com biomassa liofilizada. No entanto, a biodisponibilidade oral para o biofármaco alvo, especialmente se for um alvo sistêmico, requer otimização fina (BELTRÁN-LÓPEZ *et al.*, 2016).

Até o momento, diversos biofármacos foram produzidos em algas, sendo as vacinas os casos mais explorados. Alguns candidatos a vacinas humanas foram avaliados no nível pré-clínico; esses candidatos incluem: (i) uma vacina contra alergia ao amendoim com a capacidade de induzir efeitos imunoprotetores em um modelo de anafilaxia induzida por amendoim em camundongos (GREGORY *et al.*, 2016), (ii) um candidato que visa combater a malária que reduziu a parasitemia em camundongos (HEMPEL; MAIER, 2012), e (iii) uma vacina candidata contra o papilomavírus humano com proteção antitumoral em camundongos (DEMURTAS *et al.*, 2013). Todos esses candidatos foram expressos nos cloroplastos de *C. reinhardtii*. Embora não seja estritamente classificada como uma alga, *Schizochytrium sp.* é um protista heteroconte (ancestralmente relacionado aos heterocontes fotossintéticos) que tem sido usado para produzir uma vacina candidata contra influenza; consistindo em hemaglutinina recombinante purificada que foi capaz de proteger camundongos contra um desafio viral (BAYNE *et al.*, 2013). O caminho a seguir neste campo requer a missão árdua de alcançar a implementação de ensaios clínicos.

As algas podem ser geneticamente modificadas para melhorar a produção de compostos antivirais nativos ou introduzir a via biossintética para aqueles não produzidos nas algas; adicionalmente, podem ser usados como biofábricas de biofármacos. Os genomas no núcleo e no cloroplasto podem ser modificados com genes específicos para atingir a característica desejada (Figura 4). Os principais desafios são a instabilidade genética e a baixa expressão frequentemente observada nas cepas transformadas, que podem ser superados pelo uso da inserção dirigida ao local do DNA externo, promotores induzíveis e sequências regulatórias otimizadas (ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020).

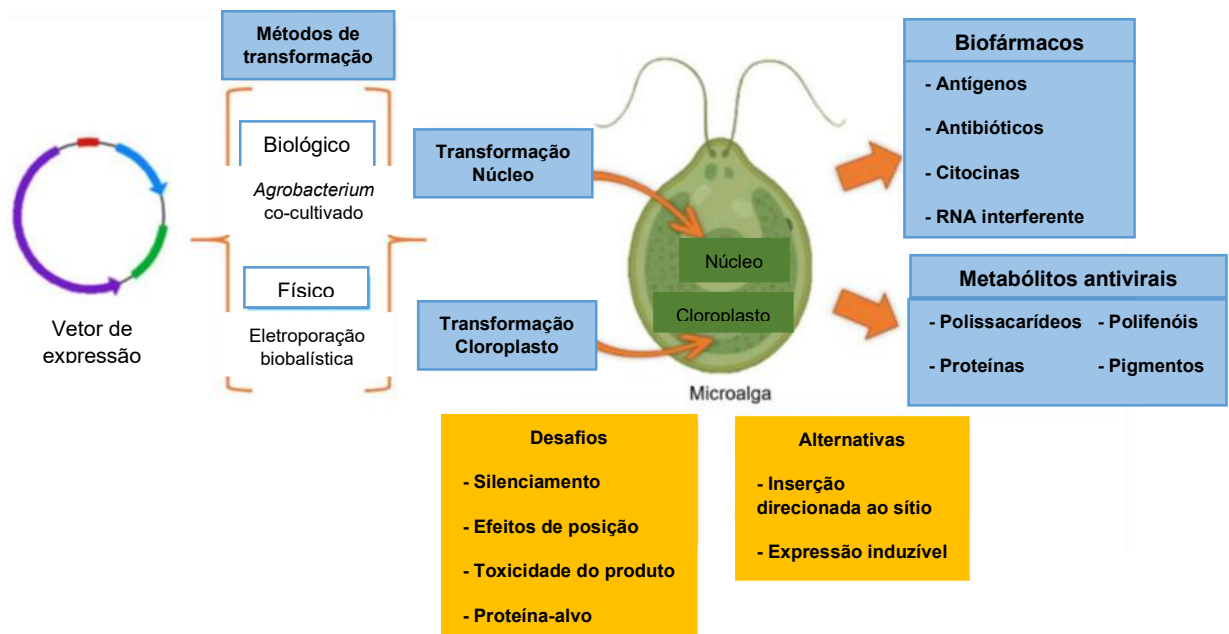


Figura 4: Engenharia genética em algas. Fonte: ROSALES-MENDOZA et al., 2020.

## 2.2.2 Agentes antivirais derivados de algas

### 2.2.2.1 Polissacarídeos sulfatados

Em geral, os compostos antivirais extraídos de algas são principalmente polissacarídeos que foram testados contra vírus humanos patogênicos. Os mecanismos de ação desses compostos contra os vírus não estão totalmente esclarecidos, mas a atividade parece estar relacionada ao seu poder antioxidante, inibindo os diferentes estágios da infecção viral e interferindo em sua adesão, penetração ou replicação (AHN *et al.*, 2015).

Nos últimos anos, foi demonstrado que os polissacarídeos marinhos sulfatados possuem uma ampla gama de bioatividades, tais como atividades anticoagulante, antioxidante, antiinflamatória, antiviral, antibacteriana, antiproliferativa, antitumoral, anticomplementar e anti-adesiva (NGO; KIM, 2013). Curiosamente, a atividade antiviral exibida por esses compostos está frequentemente relacionada à sua imunomodulação e atividades anticâncer (CHEN *et al.*, 2019).

Os polissacarídeos sulfatados (PSs) carragenana de algas vermelhas (*Rhodophyta*) exibem efeitos antivirais em vários agentes virais (GOMAA; ELSHOUBAKY, 2015), e são significativamente ativos contra o HPV (NOVETSKY *et al.*, 2016). Eles agem predominantemente inibindo a ligação ou a internalização do vírus nas células hospedeiras (LEIBBRANDT *et al.*, 2010). Um estudo recente *in vivo* em camundongos indicou que carragenanas de baixo peso molecular (3, 5 e 10 kDa), bem como derivados acetilados e sulfatados, foram ativos contra o vírus da gripe e reduziram a atividade do HIV por processos de despolimerização e sulfatação (TANG; CHEN; LI, 2013).

Os fucanos são polissacarídeos sulfatados de alto peso molecular encontrados nas paredes celulares das algas marrons e são classificados em três grupos principais: glicuronogalactofucanos, fucoidanos e xilofucoglicuronanos. Os fucoidanos são os mais estudados por sua atividade antiviral (ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020). Fucoidanos de três algas marrons (*Sargassum mcclurei*, *Sargassum polycystum* e *Turbinariaornata*) inibiram o ponto de entrada do vírus HIV-1 na célula hospedeira (THUY *et al.*, 2015). As administrações nasais e orais de fucoidanos são sugeridas e a aplicação no início da infecção é recomendada. Com base nos resultados de vários estudos, os fucanos são antivirais promissores. Curiosamente, uma estrutura diferencial é observada em fucanas de espécies distintas de algas e até mesmo em diferentes partes da alga (DE OLIVEIRA ROCHA *et al.*, 2005; DIETRICH *et al.*, 1995). Portanto, os fucanos sulfatados são compostos únicos que podem levar ao desenvolvimento de agentes bioativos.

Ulvana é um polissacarídeo sulfatado de algas encontrado na parede celular de macroalgas verdes (*Chlorophyta*) da ordem Ulvales (*Ulva* e *Enteromorpha sp.*). Ulvans são unidades dissacarídicas repetidas com resíduos de ramnose sulfatada ligados a ácidos urônicos. Extratos de *U. armoricana* preparados por abordagens assistidas por enzimas mostraram atividade antiviral contra HSV-1 *in vitro* (HARDOUIN *et al.*, 2016). Os PSs de *U. pertusa* induziram anticorpos específicos do vírus da gripe aviária *in vivo* (SONG *et al.*, 2016). CHIU *et al.* descobriram que o extrato de PSs de *U. lactuca* mostrou atividade antiviral contra o vírus da encefalite japonesa. Ulvans e fucoidans têm o mesmo mecanismo de ação por meio da ligação antiviral. O efeito sinérgico pode ocorrer com o uso combinado.

Portanto, pequenas moléculas, como os polissacarídeos sulfatados, representam um bom desafio nos estudos de descoberta de antivirais, uma vez que os próprios antivirais



farmacêuticos são proteínas e atuam no Estágio II da infecção. Considerando a doença provocada pelo SARS-CoV-2, este vírus é muito infeccioso devido à alta capacidade de adesão na superfície das células presentes nas vias orais (BELOUZARD *et al.*, 2012) e pela facilidade de entrada através do receptor ACE2 na superfície celular pulmonar (Estágio I da infecção viral) (JIA *et al.*, 2005).

#### 2.2.2.2 Lectina

Outra forma de tratamento de doenças virais que vem sendo muito estudada é por meio do uso de proteínas capazes de direcionar os glicanos presentes na superfície das glicoproteínas do envelope, nomeadamente, as lectinas (ACHARYA *et al.*, 2015; BALZARINI, 2007).

Lectinas são proteínas ligadoras de açúcar que estão presentes em microrganismos, plantas e animais. Elas participam de muitos processos celulares importantes, incluindo interações célula-célula e dobramento de proteínas. Algumas lectinas fornecem proteção ao hospedeiro de outros organismos. As lectinas foram amplamente desenvolvidas como sondas para investigar a estrutura e funções da superfície celular; eles também encontraram aplicações como drogas antivirais e na distribuição de agentes quimioterápicos (LUSVARGHI; BEWLEY, 2016).

No caso das algas, as lectinas têm sido propostas para diversas aplicações que incluem o desenvolvimento de terapias antivirais (PRASEPTIANGGA, 2016; SINGH; WALIA, 2018); dada a conhecida atividade antiviral de tais compostos, que é atribuída à depleção do glicocálice na superfície dos vírus com envelope (KOLCHINSKY; KIPRILOV; SODROSKI, 2001). Entre as lectinas descritas relevantes; cianovirina-N (CVN), isolada da cianobactéria *Nostoc ellipsosporum* (BOYD *et al.*, 1997), demonstrou inibir a entrada viral para os casos de HIV (LOTFI; SHEERVALILOU; ZARGHAMI, 2018), Ebola (BARRIENTOS *et al.*, 2003) e vírus influenza (O'KEEFE *et al.*, 2003). Outras lectinas com atividade anti-HIV demonstrada são a citovirina (SVN) de *Scytonema varium* (BOKESCH *et al.*, 2003) e a aglutinina de *Oscillatoria agardhii* (SATO; OKUYAMA; HORI, 2007).

Um exemplo proeminente de lectinas derivadas de algas é a *Griffithsia sp.* A grifitina (GRFT) foi descoberta como um agente anti-HIV por pesquisadores do National Cancer Institute (NCI). A GRFT foi isolada de uma alga vermelha marinha *Griffithsia sp.* presente no NCI *Natural Products Repository* e não tem homologia com nenhuma outra proteína relatada anteriormente (Figura 5). Foi demonstrado que tem atividade anti-HIV contra vírus com tropismo para células T e vírus com tropismo para macrófagos. É capaz de inibir a fusão célula-célula entre células cronicamente infectadas e não infectadas e sua eficácia como agente antiviral contra outros vírus envelopados também foi demonstrada (LUSVARGHI; BEWLEY, 2016).

A GRFT demonstrou ter atividade antiviral contra vários vírus com envelope. Embora o número previsto de glicanos varie consideravelmente entre os vírus inibidos por GRFT, a atividade antiviral, no entanto, foi atribuída à ligação mediada por carboidratos às respectivas glicoproteínas do envelope viral. Obviamente, essas propriedades antivirais dependem da capacidade das lectinas das algas marinhas de reconhecer e ligar especificamente aos N-glicanos com alto teor de manose que cobrem o envelope do vírus (LUSVARGHI; BEWLEY, 2016).

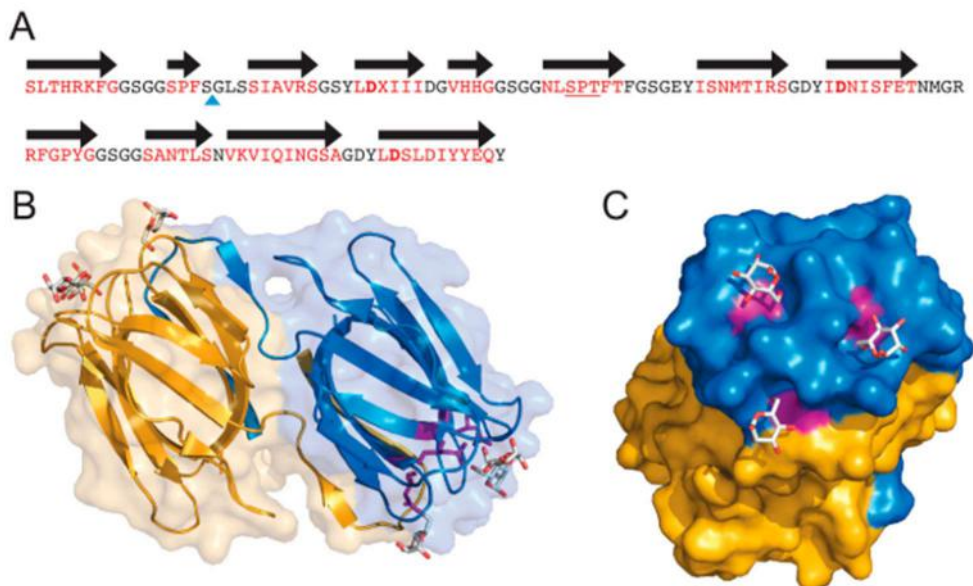


Figura 5: Sequência e estrutura tridimensional da grifitina (GRFT). Fonte: LUSVARGHI; BEWLEY, 2016.

### 2.2.2.3 Ficocianobilina

As algas e os pigmentos das cianobactérias estão associados à coleta de luz, fixação de CO<sub>2</sub>, proteção celular da irradiação excessiva e, em última instância, conferindo a pigmentação característica à cultura (BEGUM *et al.*, 2016). A ampla gama de pigmentos que podem ser produzidos por microalgas inclui carotenóides, clorofila e ficobiliproteínas; com muitos deles tendo relevância nas indústrias de alimentos e medicamentos (BOROWITZKA, 2013).

As ficobilinas são os pigmentos mais estudados por suas propriedades bioativas e só são produzidas por microalgas como *Nostoc sp.*, *Oscillatoria sp.*, *Spirulina sp.* e *Anabaena sp.* Ficobilinas são pigmentos fotossintéticos únicos, uma vez que se ligam a proteínas solúveis em água, nomeadamente ficobiliproteínas; conferindo-lhes efeitos bioativos (MYSLIWA-KURDZIEL; SOLYMOSI, 2016), como aplicações farmacêuticas devido às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (ROMAY *et al.*, 2005).

Ficocianobilina (PCB), um metabólito de biliverdina proeminentemente expresso como um cromóforo de absorção de luz em cianobactérias e muitas algas azul-esverdeadas, foi encontrado para imitar a capacidade de sua bilirrubina não conjugada química relativa para inibir NADPH complexos de oxidase (MCCARTY, 2007; ZHENG *et al.*, 2013). Tal fato provavelmente explica os fortes efeitos antioxidantes/anti-inflamatórios de microalgas do gênero *Spirulina* administrada por via oral em uma série de modelos de roedores de distúrbios de saúde em que a NADPH oxidase a ativação desempenha um papel patogênico (MCCARTY, 2007; ROMAY *et al.*, 2005).

Propõe-se, portanto, que a administração oral de PCB (ou de *Spirulina* ou de ficocianina) possa ajudar a prevenir complicações trombóticas de COVID-19. Considerações independentes sugeriram que este agente também pode ser útil para aumentar a resposta do interferon tipo 1 ao SARS-CoV-2 e outros vírus de RNA e para embotar a tempestade de citocinas que complica o estágio final do COVID-19 (MCCARTY; DINICOLANTONIO, 2020).

#### 2.2.2.4 Dieckol

A 3CLpro do novo coronavírus humano (SARS-CoV), uma cisteína proteinase semelhante à quimiotripsina essencial para a replicação viral, foi reconhecida como um alvo-chave para anti-SARS design de drogas. O coronavírus (CoV) da síndrome respiratória aguda grave (SARS) depende da 3CLpro para processar as poliproteínas traduzidas em proteínas virais funcionais (PARK *et al.*, 2013).

Os florotaninos de *Ecklonia cava* mostraram inibir competitivamente a 3CLpro do SARS-CoV nos sistemas isentos de células. As atividades de inibição dos florotaninos contra 3CLpro foram avaliadas com uma análise baseada em células livres confirmada por FRET e luciferase. Em particular, o dieckol, que possui dois grupos eckol ligados por um éter difenílico (Figura 6), mostrou a atividade inibitória mais potente do SARS-CoV 3CLpro. Ademais, também teve a atividade inibitória mais potente no ensaio de clivagem 3CLpro cis e sua potência foi maior do que os outros derivados de florotaninos e os inibidores naturais de referência (CROCKETT *et al.*, 2008).

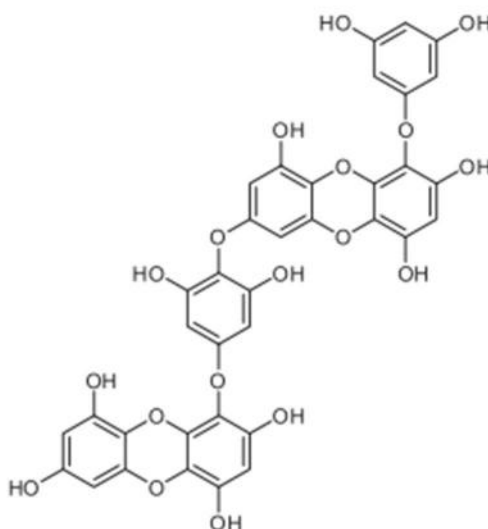


Figura 6: Estrutura do Dieckol. Fonte: PARK *et al.*, 2013

#### 2.2.3 Outras ações das algas sobre o coronavírus

### 2.2.3.1 Fitorremediação

Relatórios recentes demonstraram a presença de SARS-CoV-2 nos sistemas de tratamento de águas residuais (LODDER; DE RODA HUSMAN, 2020; MALLAPATY, 2020). Um estudo na Austrália confirmou a presença de SARS-CoV-2 em amostras de águas residuais de uma área de captação (AHMED *et al.*, 2020), enquanto outro estudo detectou SARS-CoV-2 nas amostras de águas residuais de afluente de uma instalação de tratamento urbano em Massachusetts (WU *et al.*, 2020).

Adicionalmente, vários estudos relataram a presença de vírus em águas residuais tratadas (ANTONY; BLACKBEARD; LESLIE, 2012; SCHLINDWEIN *et al.*, 2010), aumentando assim o risco de surtos de doenças. Assim, pode-se inferir que contaminantes virais estão presentes não apenas na água residual, mas também na água tratada (em caso de ineficiência/ausência de desinfecção). A água contaminada também pode servir como rotas de transmissão para os vírus, necessitando, portanto, da remoção do vírus das águas residuais.

Várias abordagens convencionais foram aplicadas para a remoção de vírus de águas residuais. No entanto, muitas dessas técnicas foram relatadas como ineficientes para a remoção absoluta de vírus das águas residuais e, portanto, impõem uma séria ameaça à saúde humana (ZHANG *et al.*, 2016). Consequentemente, abordagens alternativas estão sendo exploradas para a desinfecção eficiente de águas residuais (DAR *et al.*, 2019). Ademais, compreender o destino do SARS-CoV-2 em estações de tratamento de águas residuais é de primordial importância, com mais pesquisas necessárias para compreender a remoção do vírus em vários estágios de tratamento; importante, onde as águas residuais tratadas podem ser utilizadas para vários fins de recuperação (FOLADORI *et al.*, 2020).

O conceito de fitorremediação vem ganhando força e envolve o uso de micro/macroalgas para remoção de contaminantes tóxicos e não tóxicos de diferentes tipos de resíduos sólidos, líquidos e gasosos (MUHAMMAD *et al.*, 2018). Vários estudos investigaram o cultivo de microalgas em fotobiorreatores, reatores de biofilme, biorreatores com membrana (MBR) e lagoas de oxidação para avaliar sua eficiência na desinfecção de águas residuais. Foi demonstrado que um sistema de tratamento de águas residuais

baseado em microalgas empregando a cepa extremófila *Galdieria sulphuraria* alcança altas taxas de remoção de enterovírus, norovírus e colifagos (DELANKA-PEDIGE *et al.*, 2020).

Os mecanismos subjacentes à inativação do vírus mediada por microalgas também foram elucidados (DELANKA-PEDIGE *et al.*, 2020) e amplamente classificados como (i) inativação mediada pela luz solar, (ii) mudança de pH, (iii) adsorção, (iv) predação.

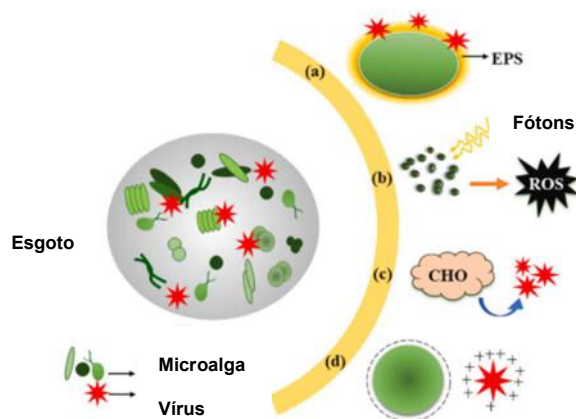


Figura 7: Ilustração gráfica de possíveis modos de inativação de vírus mediada por microalgas por fitorremediação. Fonte: BHATT; ARORA; PRAJAPATI, 2020

Os possíveis modos de inativação de vírus mediada por microalgas que podem ser observados na figura 7 são: (a): aprisionamento de exopolissacarídeo (EPS); (b): Inativação mediada pela luz solar (modo exógeno do mecanismo indireto); (c) Exsudatos de algas tóxicas; e (d): Atração eletrostática.

### 2.2.3.2 Profilaxia

A imunidade desempenha um papel crucial na determinação da saúde de um ser humano. Um forte sistema imunológico pode manter os seres humanos longe de todas as doenças infecciosas e vírus. Dentre os vários intensificadores de imunidade prescritos por especialistas, a *Spirulina*, que é um tipo de cianobactéria, é a mais mencionada como potencializadora de imunidade natural eficaz para a prevenção de quaisquer infecções potenciais (VONSHAK, 1997).

Esta alga filamentosa tem sido usada como fonte de proteína e suplemento vitamínico em humanos sem quaisquer efeitos colaterais significativos desde muito tempo (WELLS *et al.*, 2017). A *Spirulina* tem um alto teor de proteína variando de até 70%, ela também contém várias vitaminas, como B12, pró-vitamina A ( $\beta$ -carotenos) e minerais como o ferro (HABIB; HASAN, 2008). Também é rico em ácidos fenólicos, tocoferóis e ácido  $\gamma$ -linolênico (DILLON; PHUC; DUBACQ, 1995). Como a *Spirulina* não apresenta parede celular de celulose, ela pode ser facilmente digerida (DILLON; PHUC; DUBACQ, 1995).

É um impulsionador da imunidade natural e fornece excelente suporte para o coração, fígado e rins. A *Spirulina* é um desintoxicante natural, oxigena o sangue e ajuda na remoção de toxinas do corpo, reduzindo assim as chances de doença (CHEW; PARK, 2004). *S. platensis*, que é usada principalmente como um suplemento dietético, agora foi relatada por exibir várias propriedades terapêuticas, como atividades imunoestimulantes e antivirais. Foi descoberto que ela ativa macrófagos, células NK, células T, células B e induz a produção de interferon gama e outras citocinas (KHAN; BHADOURIA; BISEN, 2005; SIMPORE *et al.*, 2005; SOTIROUDIS; SOTIROUDIS, 2013).

### 2.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As infecções virais são frequentemente promovidas por processos oxidativos, favorecendo a replicação nas células infectadas, indução e inibição da proliferação celular. As atividades antivirais de antioxidantes que atuam na tarefa de infecção antiviral podem ser exploradas, visto que o sistema aquático é um reservatório frutífero de tais compostos. Muitos polissacarídeos sulfatados de algas - vários deles exclusivamente marinhos - apresentam forte atividade antiviral. Adicionalmente, os taninos, por exemplo, florotanino - exclusivo em algas marrons - bem como algumas ficobiliproteínas exercem atividades antivirais (SANSONE *et al.*, 2020).

Para implementar ferramentas antivirais naturais, há uma prioridade de: (i) investigar as atividades antivirais e mecanismos de ação, e (ii) focar em microalgas, como organismos de divisão rápida e facilmente exploráveis. A atividade antiviral de várias microalgas foi demonstrada, embora haja uma falta de informações sobre muitas classes. Como as

microalgas são conhecidas por serem ricas em moléculas bioativas - as chamadas células biofábricas - e apresentam uma alta diversidade e complementaridade de compostos antioxidantes, elas são o reservatório ideal de uma farmácia antiviral derivada de ambientes aquáticos. Os resultados promissores revisados neste trabalho sugerem e estimulam o investimento e a pesquisa avançada para o desenvolvimento do conhecimento sobre drogas antivirais marinhas e para desenvolver um estudo alcançando a biodiversidade e quimiodiversidade da triagem de algas para examiná-las com um foco antiviral (SANSONE *et al.*, 2020).

É lícito que a biotecnologia de algas oferece várias abordagens para gerar terapias e vacinas para combater o COVID-19. Em relação à descoberta de novos compostos antivirais; este objetivo implica a identificação, purificação e caracterização de candidatos por meio de seleção de cepas adequadas e cultivo; seguido pelo processamento de purificação da biomassa (ALEXANDRE *et al.*, 2012). A descoberta de agentes anti-SARS-CoV-2 derivados de algas será acelerada pela exploração de ensaios de alto rendimento para rastrear tais compostos e a seleção dos candidatos mais promissores.

Em suma, o presente estudo foi concebido com o intuito de identificar e apresentar um panorama sistemático da ação de algas em COVID mediante uma estratégia de mapeamento de artigos científicos e de depósitos e concessões de patentes, como instrumentos de identificação prospectiva. Uma análise mais detalhada de prospecção tecnológica torna-se primordial no intuito de se identificar os principais aspectos, parâmetros, principais empresas e tecnologias envolvidas, bem como as linhas de trabalho em desenvolvimento a curto, médio e longo prazo. Por conseguinte, é possível não somente traçar um panorama do uso de algas em um nível tecnológico, mas também comercial e mercadológico.

### **CAPÍTULO 3 - CONCEITOS SOBRE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA**

Os Estudos de Prospecção Tecnológica, também chamados de estudos de futuro, ou *forecast(ing)*, *foresight(ing)* ou *future studies*, fornecem as principais tendências de um setor, tecnologia, produto, seja no contexto mundial como em uma análise corporativa. Esses estudos são capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia



e a sociedade como um todo devido ao mapeamento de desenvolvimentos científicos e tecnológicos (KUPFER; TIGRE, 2004). Sendo assim, é possível identificar tecnologias promissoras úteis para uma determinada organização ou país e também a possibilidade de parcerias para lançar-se à frente, garantindo a competitividade e a sobrevivência das instituições de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) e dos usuários de seus resultados.

De acordo com Borschiver e Silva (2016), a análise prospectiva também pode ser definida como o conjunto de atividades e métodos utilizados para antever o comportamento de variáveis socioeconômicas, políticas, culturais e tecnológicas, bem como o efeito de suas interações. Assim, os estudos prospectivos tentam criar imagens do futuro, diminuindo a consideração do passado, porém nunca a eliminando.

Para processos de tomada de decisão para empresas e projetos, os estudos de prospecção funcionam como uma ferramenta básica fundamental. O objetivo dos estudos de prospecção é delinear e testar visões possíveis e desejáveis que permitam melhores escolhas na construção do futuro (MAYERHOFF, 2008), para que então seja possível realizar uma melhor alocação de recursos financeiros e de políticas públicas.

Portanto, a elaboração de estudos prospectivos traz benefícios como melhoria na forma de lidar com a incerteza; uma melhor compreensão do ambiente; visão global do ambiente e suas interligações; identificação de novas oportunidades de negócios e o desenvolvimento do pensamento estratégico da organização (RIBEIRO, 2018).

Os artigos científicos e documentos de patentes são importantes fontes de informação científica e tecnológica para esse estudo. A informação científica e tecnológica resume-se nos diferentes tipos de buscas que podem ser realizadas para obter conhecimento sobre tecnologias disponíveis, orientar pesquisas, teses e constitui-se uma excelente base de dados para novos investimentos na indústria (QUADROS; VILHA, 2009).

Segundo a Federação Internacional de Documentação (FID) o termo Informação se refere a "todo conhecimento de natureza técnica, econômica, mercadológica, gerencial, social entre outros, que por sua aplicação, favoreça o progresso na forma de aperfeiçoamento e inovação".

O uso de artigos científicos tem um importante papel no que tange às informações científicas e tecnológicas. Os artigos servem como fonte de informações tecnológicas

provenientes do meio científico e podem ser encontrados em uma série de banco de dados, entre eles a base *Scopus*, que será utilizada no trabalho em questão.

A publicação de artigos em periódicos científicos é um dos mecanismos mais utilizados pela comunidade científica para disseminação de resultados de pesquisas. Os resultados de uma pesquisa científica necessitam ser formalmente divulgados para assegurar a autoria de quem os desenvolveu (PIZZANI *et al.*, 2008). Ademais, por serem um meio de transmissão do conhecimento produzido por pesquisadores, servem como literatura-base para corroborar os estudos já existentes e inspirar novas pesquisas.

Outra forma de verificar o desenvolvimento tecnológico sobre uma determinada tecnologia é através da análise dos documentos de patente. De acordo com a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), os pedidos de patente depositados em um determinado país são considerados como um indicador de avanço tecnológico desse país (MULLER, 2005). As patentes também são consideradas como indicadores de inovação, pois representam o resultado do P&D, produtividade e desenvolvimento de uma indústria/tecnologia específica. É possível fazer uma relação entre as atividades de P&D e o número de pedidos de patentes, para assim monitorar, comparar, e analisar as atividades de pesquisa de um novo setor ou de uma área temática específica. Quando realizada uma análise das tecnologias patenteadas, torna-se possível descobrir tendências sobre mudanças tecnológicas (ALENCAR *et al.*, 2007).

É muito importante realizar uma análise de todos os dados coletados, sejam eles provenientes de artigos ou patentes, a fim de verificar a sua relevância. Para compilação e análise de informações contidas na fonte, deve-se levar em conta o objetivo da organização em termos de atuação no mercado, de forma a realizar uma interpretação adequada e encontrar o valor agregado das informações.

Diante do exposto, a prospecção tecnológica, por meio da gestão da informação, é extremamente útil para inferir o estado da arte de determinado setor, com o objetivo de gerar informações sobre a sua trajetória passada, presente e sobre as tendências futuras de mercado.

## CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA DE PESQUISA

Ao considerar as diferentes estratégias de prospecção tecnológica descritas na literatura, o Monitoramento e Sistemas de Inteligência foi adotado como a ferramenta mais adequada para a realização do presente trabalho. Nesses termos, a metodologia escolhida teve base no método prospectivo descrito por BHRUTH et al. (2006).



Figura 8: Sequência de fases a serem adotadas para a Prospecção Tecnológica. Fonte: Bahruth, Antunes e Bomtempo (2006).

De acordo com a figura, são quatro fases distintas para o processo de Prospecção Tecnológica, considerando a execução, organização e conclusão dos estudos prospectivos. A descrição detalhada de cada etapa será apresentada a seguir.

### 4.1. FASE 1: ETAPA PREPARATÓRIA

A Fase 1, “Etapa Preparatória” consistiu na definição da metodologia de prospecção tecnológica e da busca das fontes de informação a serem empregadas para as análises e fases posteriores.

Para que pudesse dar início ao trabalho relacionado a ação de algas sobre o coronavírus, foi realizada uma busca geral sobre o assunto objeto de estudo, para identificar os principais aspectos conceituais, definir a abordagem do estudo e a estratégia de busca de documentos para a próxima etapa. Para tal, foi executada uma revisão bibliográfica

acerca do tema e após levantamento de um vasto número de dados a âmbito mundial, a estrutura de prospecção tecnológica foi elaborada.

#### 4.2. FASE 2: ETAPA PRÉ-PROSPECTIVA

A Fase 2, “Etapa Pré-Prospectiva”, é baseada em uma metodologia definida com base nas informações da fase anterior, com palavras-chave específicas (busca mais direcionada) e buscas de documentos técnicos (artigos científicos e patentes), acompanhada de uma análise detalhada, em que os documentos encontrados são analisados segundo critérios, tais como ano de publicação, país de origem, tipo de autor e foco sobre o objeto de estudo.

A metodologia de pesquisa, empregada na fase de mapeamento de artigos científicos dentro do contexto da ação de algas sobre o coronavírus, consistiu em busca por palavras-chave na base de dados *Scopus* (<http://www.scopus.com/>). A base de dados *Scopus* foi selecionada pela sua grande abrangência, facilidade de download de uma grande quantidade de documentos, alta relevância dos artigos científicos e análises Macro facilitadas pela própria estrutura do site.

O levantamento de informações, dentro do escopo do trabalho, oriundas de documentos de patentes consistiu em busca por palavras-chave na base de dados *Google Patents* – <https://patents.google.com/>. A base de dados *Google Patents* foi escolhida, pois a maior parte das instituições publicadoras de patentes deposita suas pesquisas nessa base, possuindo assim, ampla abrangência e possibilitando grande diversidade de resultados.

A combinação de palavras-chave e sua posterior busca nas bases de dados ocorreu através da seleção de combinações que possuem maior relevância com o tema e objetivos do presente trabalho. Pretende-se mapear os desenvolvimentos científicos na área estudada e identificar inovações tecnológicas capazes de promover possíveis influências no mercado de micro e macroalgas.

Neste trabalho será apresentada a prospecção tecnológica relacionada a artigos, patentes concedidas e patentes depositadas/solicitadas, através das taxonomias (*drivers*)

identificadas e que serão alocadas aos conceitos de Mercado, Produto e Tecnologia, ao longo do tempo.

#### 4.2.1 Artigos Científicos

Foram realizadas buscas de artigos científicos na base de dados *Scopus* através do uso das seguintes palavras-chave combinadas e devidamente associadas. A seguir, são descritas as combinações das palavras-chaves utilizadas e o resultado de documentos obtidos: *Algae AND coronavirus*; *Microalgae AND coronavirus*; *Algae AND sars*; *Microalgae AND sars*; *Algae AND sars-cov*; *Microalgae AND sars-cov*; *Algae AND sars-cov 2*; *Microalgae AND sars-cov 2*; *Algae AND covid*; *Microalgae AND covid*; *Algae AND covid-19*; *Microalgae AND covid-19*; *Algae AND novel coronavirus*; *Microalgae AND novel coronavirus*; *Algae AND novel corona*; *Microalgae AND novel corona*; *Cyanobacteria AND coronavirus*.

Pela base de dados *Scopus*, foi possível visualizar os artigos científicos referentes a esses conjuntos de palavras-chave. A busca foi realizada até o mês de agosto de 2020. Não foram utilizados os filtros disponíveis nesta base de dados, devido a este tema ser recente, portanto, foram buscados todos os artigos disponíveis até a data em questão.

No entanto, a busca de algumas combinações de palavras-chave não resultou em documentos sobre o tema desejado. Um exemplo desta observação foi a combinação de palavras-chave “*Algae*” e “*sars*” em que o resultado encontrado foi insatisfatório para a pesquisa, tendo em vista que a busca pela palavra “*sars*” gerava artigos fazendo referência a um sobrenome do biólogo marinho norueguês G. O. Sars e a sigla SAR que poderia ter muitos significados, como *Structure-Activity Relationships*, *Size-Abundance Relationships*, *Species-Area Relationship* ou ainda referente ao tipo de ferramenta *Synthetic Aperture Radar - SAR* que cria imagens satélites.

Adicionalmente, os documentos encontrados descritos na lista anterior são os artigos obtidos ao final de uma primeira análise em que foram descartados artigos repetidos.

Artigos que não foram considerados relevantes (não havia relação direta com o foco em micro e macroalgas a fim de combater o coronavírus) foram desconsiderados, assim como os repetidos.

Todas as pesquisas foram ordenadas por relevância. O uso dessas palavras-chave se deu devido à priorização dos temas escolhidos para a construção do projeto e em muitas combinações, os documentos se repetiam.

## 4.2.2 Patentes

O horizonte temporal da busca por patentes relacionadas com o objetivo de estudo foi até agosto de 2020 tanto para as patentes concedidas quanto para as solicitadas. A plataforma do *Google Patents* foi lançada em Dezembro de 2006 e abrange desde então patentes concedidas e solicitadas com texto completo de 17 escritórios de patentes, incluindo: *United States Patent and Trademark Office (USPTO)*, *European Patent Office (EPO)*, *China's National Intellectual Property Administration (CNIPA)*, *Japan Patent Office (JPO)*, *Korean Intellectual Property Office (KIPO)*, *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, *Deutsches Patent- und Markenamt (DPMA)*, *Canadian Intellectual Property Office (CIPO)*, Rússia, Reino Unido, França, Espanha, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Luxemburgo e Holanda (Fonte: Wikipédia).

### 4.2.1.1. Patentes Concedidas

Foram realizadas buscas de patentes concedidas na base de dados *Google Patents* através do uso das seguintes palavras-chave combinadas e devidamente associadas.

A seguir, são descritas as combinações das palavras-chaves utilizadas e a quantidade de documentos obtidos: *Algae AND coronavirus*; *Microalgae AND coronavirus*; *Algae AND sars*; *Microalgae AND sars*; *Algae AND sars-cov*; *Microalgae AND sars-cov*; *Algae AND sars-cov 2*; *Microalgae AND sars-cov 2*; *Algae AND covid*; *Microalgae AND covid*; *Algae AND covid-19*; *Microalgae AND covid-19*; *Algae AND novel coronavirus*; *Microalgae AND novel coronavirus*; *Algae AND novel corona*; *Microalgae AND novel corona*; *Cyanobacteria AND coronavirus*.

A busca foi realizada pela base de dados *Google Patents* com a utilização do filtro “*Claims*” para que fosse possível obter patentes mais relevantes relacionadas às combinações de palavras-chave mencionadas.

É importante mencionar que o resultado dos documentos encontrados listados acima é referente a uma primeira análise dos artigos obtidos na busca. Esta análise foi feita para que fosse possível filtrar os documentos de patentes significativas, ou seja, os quais tinham relação com o tema abordado e não fossem patentes repetidas.

#### 4.2.1.2. Patentes Depositadas/Solicitadas

A busca de patentes depositadas também foi realizada na base de dados *Google Patents* através do uso das seguintes palavras-chave combinadas e devidamente associadas. Também foram desconsideradas patentes que não possuíam relação com o foco deste trabalho.

A seguir, são descritas as combinações das palavras-chaves utilizadas e a quantidade de documentos obtidos: *Algae AND coronavirus*; *Microalgae AND coronavirus*; *Algae AND sars*; *Microalgae AND sars*; *Algae AND sars-cov*; *Microalgae AND sars-cov*; *Algae AND sars-cov 2*; *Microalgae AND sars-cov 2*; *Algae AND covid*; *Microalgae AND covid*; *Algae AND covid-19*; *Microalgae AND covid-19*; *Algae AND novel coronavirus*; *Microalgae AND novel coronavirus*; *Algae AND novel corona*; *Microalgae AND novel corona*; *Cyanobacteria AND coronavirus*.

#### 4.3. FASE 3 E 4: ETAPA PROSPECTIVA E PÓS-PROSPECTIVA

Conforme descrito anteriormente, o método de prospecção tecnológica empregado neste estudo utiliza informações confiáveis e oriundas de artigos científicos e patentes. Esses documentos, quando analisados, representam uma potente ferramenta e um instrumento bastante eficaz no apoio à tomada de decisão. É possível realizar essa afirmação, devido ao estado da arte disponível no seu conteúdo que permite a identificação

de tecnologias relevantes, parceiros, concorrentes no mercado, rotas tecnológicas, inovações, investimentos, processos, produtos, PD&I, fusões e aquisições, dentre outras.

A fase 3 da prospecção objetiva analisar, discutir e explicitar graficamente os resultados do estudo prospectivo, tendo como base uma coleta e tratamento de dados da fase anterior.

A fase 4, etapa pós-prospectiva, é a comunicação dos resultados analíticos obtidos pelo mapeamento feito na fase 3, em que a finalidade é implementar ações e monitoramento baseado na evolução temporal e em tendências históricas apresentadas pelo produto de interesse. Todas essas etapas foram detalhadas em cada capítulo específico e ao longo do desenvolvimento do trabalho.

Após a leitura do conteúdo dos documentos selecionados descritos nas metodologias de prospecção tecnológica, as informações extraídas foram analisadas em três níveis diferentes especificados a seguir: Macro, Meso e Micro.

**Classe Nível Macro:** os documentos são analisados de acordo com informações objetivas, como a distribuição histórica de publicações, a distribuição por países, por universidades, centros de pesquisa e empresas ligadas ao conhecimento científico e desenvolvimento da tecnologia.

**Classe Nível Meso:** os documentos são categorizados de acordo com os aspectos mais relevantes em torno do tema. Após a análise dos documentos, foram identificadas as principais tendências dos documentos e a partir daí, foram criadas taxonomias/classificações para a melhor organização das informações.

**Classe Nível Micro:** nesta fase do trabalho são identificadas e analisadas as particularidades de cada taxonomia da análise Meso, visando melhor compreensão e análise do tema.

#### 4.4. DEFINIÇÃO DAS TAXONOMIAS

##### 4.4.1 Definição das Taxonomias dos Artigos Científicos



As taxonomias Meso utilizadas e as suas respectivas definições utilizadas na análise foram:

- “Alga”: quando são identificados nos documentos o interesse da ação das micro ou macroalgas sobre o coronavírus. As micro e macroalgas foram subdivididas de acordo com a espécie pertencente ao grupo.
- “Coronavírus”: documentos que fazem referência a presença de vírus da família *Coronaviridae* ou outros tipos de vírus envelopados. Eles foram divididos em 6 diferentes grupos de vírus: SARS-CoV, SARS-CoV 2, MERS-CoV, Coronavírus humano, Coronavírus animal e HIV/outros.
- “Agente antiviral”: quando são citados nos documentos o composto antiviral específico presente na alga para combater o vírus. Entre eles estão lectina, polissacarídeos sulfatados, florotanino, halitunal, ficocianobilina, compostos antioxidantes, caulerpina e extrato bruto.
- “Teste/Método usado”: relacionada ao método de pesquisa utilizado no estudo, como *in vitro*, *in vivo*, *in silico* e revisão da literatura (*review*).
- “Método de obtenção do agente antiviral”: quando é identificado o método pelo qual foi obtido o agente antiviral, podendo ser por meio de proteína recombinante, extração aquosa ou extração alcoólica.
- “Mecanismo de ação”: quando é identificado o mecanismo de atuação da alga no combate ao coronavírus, sendo observados: ligação na glicoproteína do envelope viral, ligação na protease do vírus, anti fibrose pulmonar e melhora da resposta imunológica.
- “Perspectiva”: relacionada ao objetivo final da pesquisa realizada do artigo, como terapia, profilaxia, diagnóstico, *off-the-shelf approach* e fitorremediação.

#### 4.4.2 Definição das Taxonomias das Patentes

Foram adotadas nessa fase algumas taxonomias para a realização da análise de Classe Nível Meso e que foram utilizadas para a posterior análise de Classe Nível Micro. As taxonomias identificadas são diferentes das utilizadas para os artigos, pois as características e tendências das patentes concedidas não foram as mesmas que as dos artigos. As taxonomias encontradas estão listadas a seguir:

- “Vírus”: quando são identificados nos documentos a aplicação da patente para fins de combater vírus, vírus esses do tipo coronavírus, SARS ou outros vírus.
- “Finalidade”: documentos que explicitam a finalidade, aplicação, uso da patente referida. Vacina, Adjuvante, Polipeptídeo de anticorpo, Extrato, Imunomodulador e Preservação do material bioativo foram as finalidades observadas nas patentes concedidas.
- “Alga”: quando são citados nos documentos o tipo de micro ou macroalga utilizado na aplicação da patente, como por exemplo alga marrom, alga vermelha, dentre outros.
- “Utilização da alga”: relacionada à identificação da aplicação da alga na patente como o uso da alga como célula hospedeira, adjuvante, vetor de expressão, carreador ou extração.
- “Teste/método utilizado”: quando é identificado qual teste foi aplicado para a patente em questão. Nesta taxonomia, pode-se observar testes como testes *in vitro* e testes *in vivo*.
- “Perspectiva”: relacionada ao objetivo da finalidade da aplicação da patente, como por exemplo, para fins de diagnóstico, terapia, composição farmacêutica e profilaxia.

## CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. RESULTADOS DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS

Os documentos encontrados na base de dados *Scopus* podem ser visualizados na lista seguinte, de acordo com as combinações de palavras-chave selecionadas:

- *Algae AND coronavirus*: 19 documentos
- *Microalgae AND coronavirus*: 0 documentos
- *Algae AND sars*: 185 documentos
- *Microalgae AND sars*: 10 documentos
- *Algae AND sars-cov*: 4 documentos
- *Microalgae AND sars-cov*: 0 documentos
- *Algae AND sars-cov 2*: 4 documentos
- *Microalgae AND sars-cov 2*: 0 documentos
- *Algae AND covid*: 3 documentos
- *Microalgae AND covid*: 0 documentos
- *Algae AND covid-19*: 3 documentos
- *Microalgae AND covid-19*: 0 documentos
- *Algae AND novel coronavirus*: 5 documentos
- *Microalgae AND novel coronavirus*: 0 documentos
- *Algae AND novel corona*: 1 documento
- *Microalgae AND novel corona*: 0 documentos
- *Cyanobacteria AND coronavirus*: 1 documento

### **5.1.1 Análise Classe Nível Macro**

A figura 9 mostra o percentual de artigos classificados como relevantes e irrelevantes, desconsiderando os artigos repetidos, em relação ao total de documentos encontrados, após a pré-seleção baseada nos critérios do método de pesquisa. Os artigos descartados, são aqueles que não possuíam foco na área de interesse – Algas para combater o coronavírus.

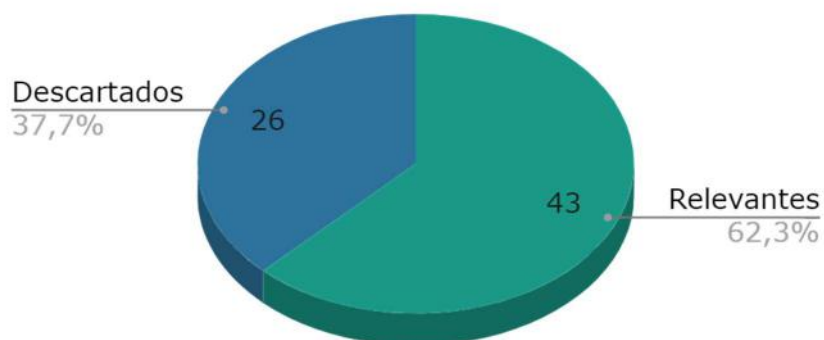


Figura 9: Artigos relevantes e descartados

É possível observar que 62,3% dos artigos selecionados, com as palavras-chaves listadas anteriormente, foram relevantes para o mapeamento e que 37,7% foram considerados irrelevantes.

A figura 10, mostra como ficaram distribuídos os artigos publicados de acordo com os anos. É possível notar que o ano com maior publicação foi o de 2020, com 21 artigos, seguido do ano de 2016 e 2017, com 4 publicações. Vale ressaltar que ocorreram surtos de dois coronavírus específicos, o SARS-CoV e o MERS-CoV, nos anos 2003 e 2013 respectivamente, anteriormente à pandemia do SARS-CoV-2 em 2020, logo, explica o aumento de artigos publicados após esses surtos. No entanto, observou-se a ausência de publicações entre os dois surtos devido ao controle do primeiro.

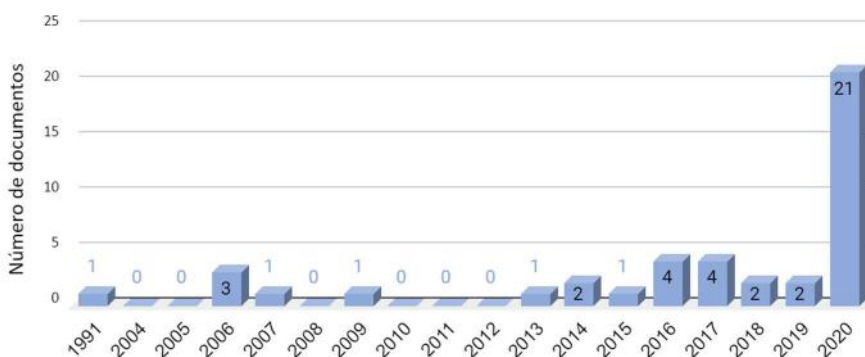


Figura 10: Série histórica dos artigos relevantes.

A figura 11 mostra a quantidade de artigos publicados por país. É possível notar que os Estados Unidos apontam na primeira colocação com 35% das publicações, o que representa 15 publicações, seguido pela Índia com 16%, sendo 7 artigos. Vale ressaltar o Brasil com 3 publicações, país este que possui um alto número de casos e mortes geradas pela COVID-19.

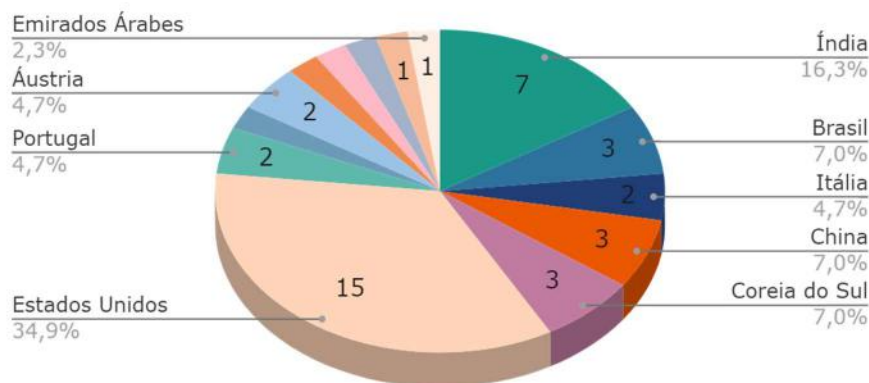


Figura 11: Distribuição de Países para os Artigos Analisados.

Determinados artigos analisados neste trabalho eram de autoria dividida entre países parceiros, como ilustra a tabela 1, com as parcerias entre países nas pesquisas cujo tema era o uso de algas com a finalidade de combater o coronavírus.

Tabela 1: Parcerias de pesquisas entre países.

| Parcerias                          | Nº de artigos |
|------------------------------------|---------------|
| Estados Unidos/China               | 1             |
| Reino Unido/China e Arábia Saudita | 1             |
| Egito/Bangladesh                   | 1             |
| Estados Unidos/México              | 1             |
| França/Bélgica                     | 1             |
| Estados Unidos/França              | 1             |
| Brasil/Reino Unido e Bélgica       | 1             |
| Portugal/Canadá                    | 1             |
| México/Tailândia                   | 1             |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Emirados Árabes/Canadá e Reino Unido | 1 |
| China/Bélgica                        | 1 |

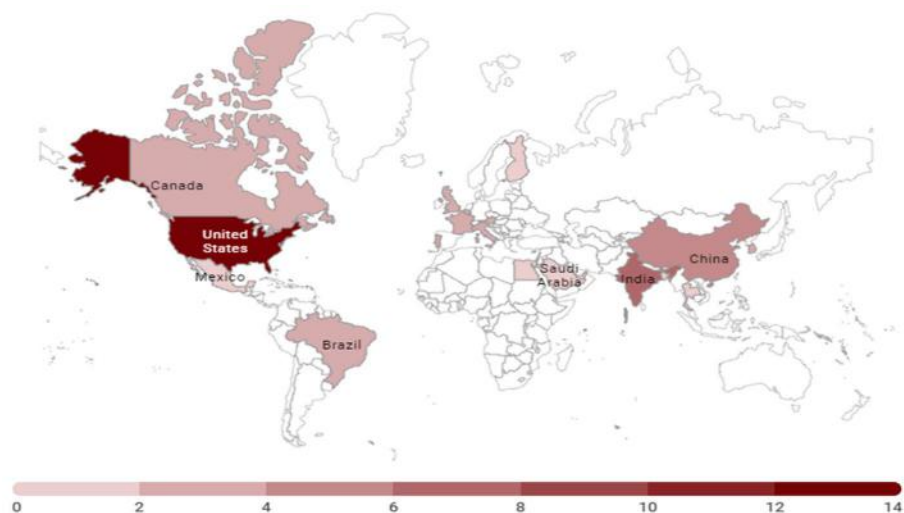


Figura 12: Mapa com a distribuição de países para os artigos analisados contando com as parcerias. A barra indica a quantidade de artigos proporcionalmente à tonalidade da cor.

Do total de 11 artigos publicados com parceria, os Estados Unidos foram os que mais realizaram parcerias junto com a Bélgica, no entanto, o mapa apresentado (Figura 12) evidencia a posição de poderio científico dos EUA no cenário global detendo mais de um terço do total de artigos. Ademais, esse mesmo país atualmente é o que apresenta maior número de mortes e casos. A Índia, por sua vez, se encontra em segundo lugar no número de casos acumulados de COVID-19, além de ser a maior produtora de imunobiológicos do mundo, fatos que podem explicar sua posição em relação a artigos publicados. Destaca-se o continente asiático como um todo, que compõe a Índia, China e Coreia do Sul, países importantes na pandemia, além de notadamente publicadores de artigos.

Nos 43 artigos relevantes analisados, a maioria foi oriunda de Universidades/Institutos, com apenas 1 artigo desenvolvido cada. O *National Institutes of Health* (NIH), principal agência do governo dos Estados Unidos responsável pela pesquisa biomédica e de saúde pública, foi o Instituto que mais teve publicações na data da pesquisa, seguido da Escola de Medicina da Universidade de Louisville. Não foi possível observar a presença de Empresas nos artigos publicados analisados.

A figura 13 representa todas as Universidades/Centros de Pesquisa envolvidos na pesquisa.

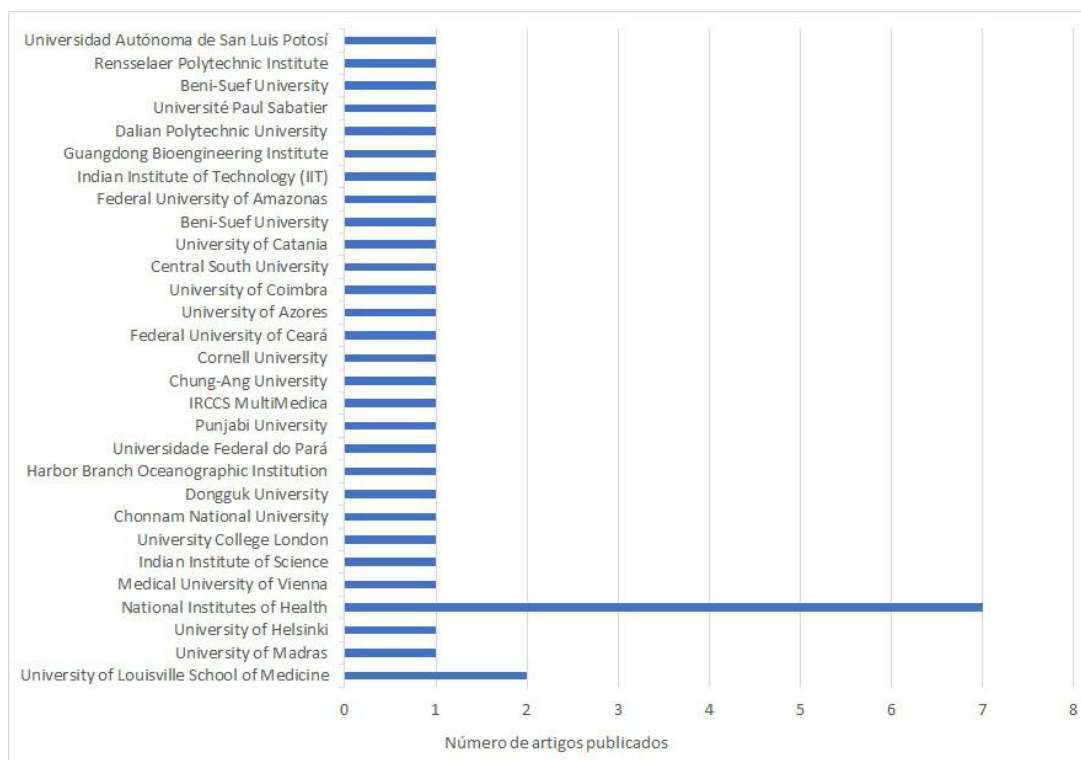


Figura 13: Quantidade de artigos publicados por Universidades/Institutos.

### 5.1.2 Análise Classe Nível Meso

Conforme citadas anteriormente, foram adotadas nessa fase algumas taxonomias para a realização da análise de Classe Nível Meso e que foram utilizadas para a posterior análise Micro. É importante enfatizar que um mesmo documento pode ter mais de uma classificação, ou seja, um artigo pode abordar, ao mesmo tempo, pesquisas sobre Alga”, “Vírus”, “Agente Antiviral”, “Teste/método utilizado”, “Método de Obtenção do Agente Antiviral”, “Mecanismo de ação” e “Perspectiva”.

Através da figura 14, pode-se notar que referências sobre “Alga” e “Vírus” como um todo são os tópicos mais presentes nos artigos, porque estavam nas palavras-chave e era um pré-requisito. A taxonomia “Método de Obtenção do Agente Antiviral” é mencionada em 14 artigos e é o tópico menos comum.

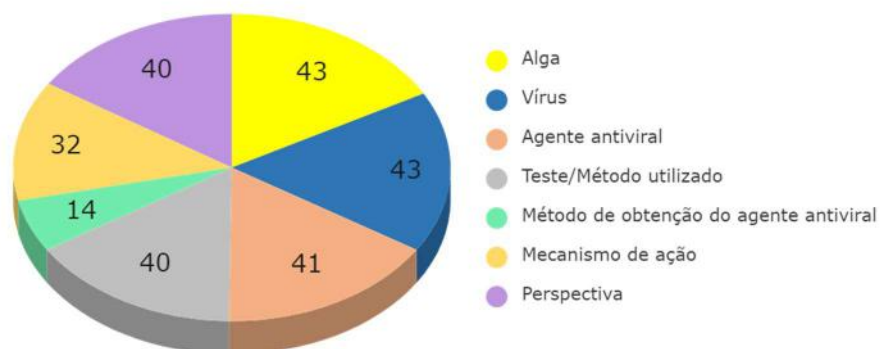


Figura 14: Distribuição da quantidade dos artigos publicados de acordo com as taxonomias definidas.

### 5.1.3 Análise Classe Nível Micro

Nesta fase do trabalho, cada fatia da análise de Classe Nível Meso foi detalhada sendo então identificadas particularidades. É importante salientar mais uma vez que a quantidade de citações em cada análise de Classe Nível Micro poderá ser maior que as citações encontradas na análise Meso, uma vez que um mesmo artigo pode citar mais de um “Alga”, vários “Coronavírus”, assim como “Agente Antiviral”.

#### 5.1.3.1 Alga

Para o caso da taxonomia “Alga”, duas micros se fizeram presentes: Macroalgas e Microalgas. No contexto das 43 publicações analisadas, a taxonomia micro “Macroalgas” apresentou-se majoritariamente em mais de 70% dos artigos publicados, como pode ser observado na figura 15.



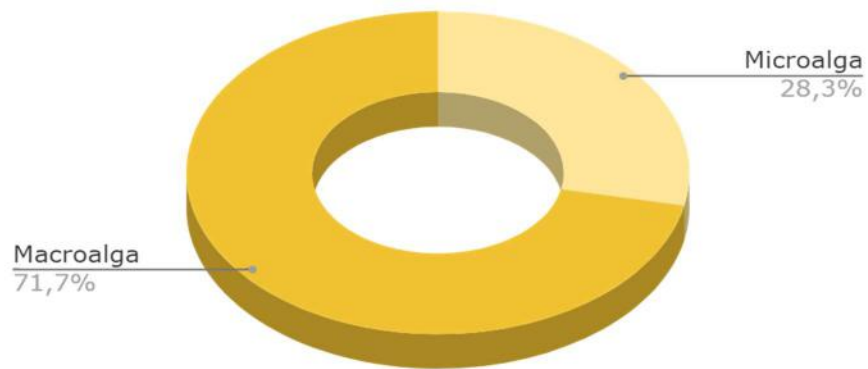


Figura 15: Distribuição do percentual de artigos publicados com relação a taxonomia "Alga".

Vale ressaltar que a grande maioria dos artigos mencionou a espécie *Griffithsia sp.*, como a macroalga mais estudada. Esta espécie refere-se a uma alga vermelha conhecida por possuir atividade antiviral. Neste mesmo contexto, as espécies mencionadas nos artigos em questão, foram listadas em Microalgas e Macroalgas, resultando na figura 16:

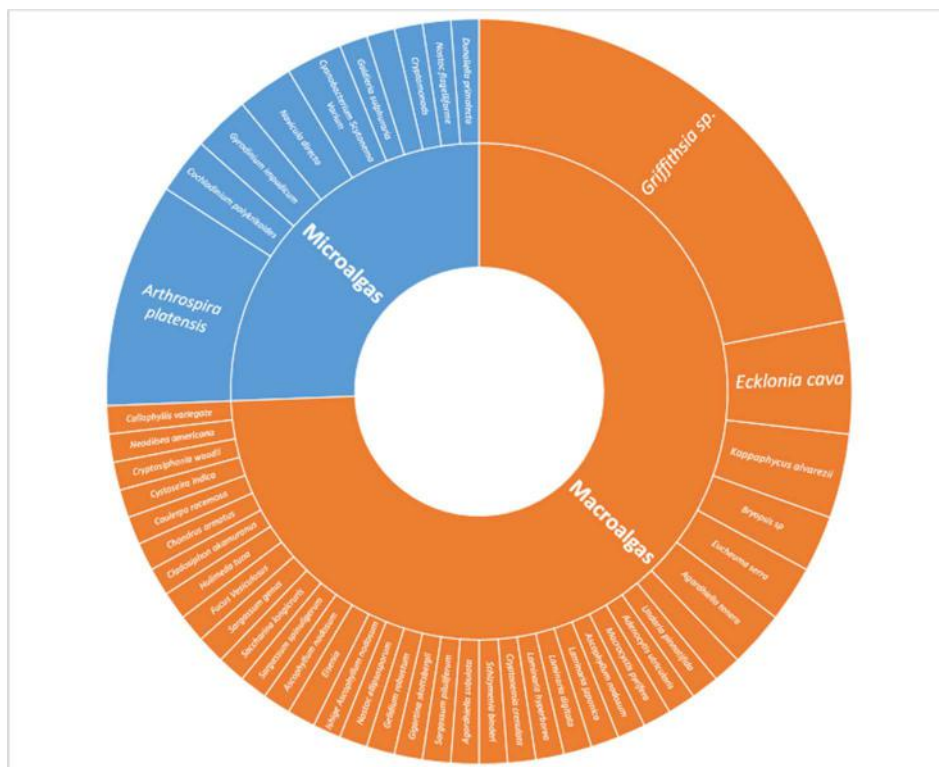


Figura 16: Explosão solar referente às taxonomias de Nível Micro provenientes de "Alga".

### 5.1.3.2 Vírus

A taxonomia “Vírus” buscou demonstrar a presença de diferentes tipos de coronavírus nas publicações pesquisadas. A micro que mais se destacou foi a “SARS-CoV”, com 31,8% do total de artigos relevantes, que faz referência ao vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Em segundo lugar a micro “HIV/Outros” esteve presente em 28,4% dos artigos analisados, este fato se deve à semelhança estrutural do coronavírus com outros tipos de vírus também envelopados. Por esta razão, os artigos muitas vezes associavam o mecanismo de ação da substância antiviral presente na alga, já comprovado cientificamente, ao possível mecanismo do coronavírus.

A figura 17, apresenta os resultados referentes aos tipos de Coronavírus encontrados. Foi possível observar um rápido crescimento no número de publicações recentemente da micro “SARS-CoV-2” que provavelmente ultrapassará as outras

micros devido à pandemia, micro esta que já possuía o terceiro lugar até agosto de 2020.

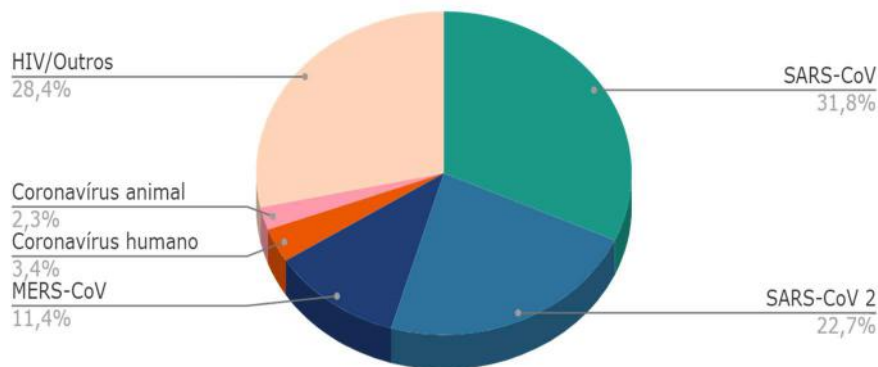


Figura 17: Percentual de artigos analisados referentes a Classe Nível Micro de "Vírus".

### 5.1.3.3 Agente Antiviral

Os agentes antivirais foram separados de acordo com as substâncias presentes nas algas mais citadas nos documentos. As principais encontradas foram: Lectina, Polissacarídeos Sulfatados, Florotanino, Halitunal, Ficocianina, Caulerpina, Compostos Antioxidantes e Extrato Bruto.

De acordo com a figura 18, Lectina foi a taxonomia mais citada nos artigos analisados, aparecendo em 21 artigos, logo após ficou Polissacarídeos Sulfatados com 9 publicações. Halitunal e Caulerpina são as taxonomias com o menor número de citações, ambas possuindo 1 apenas.

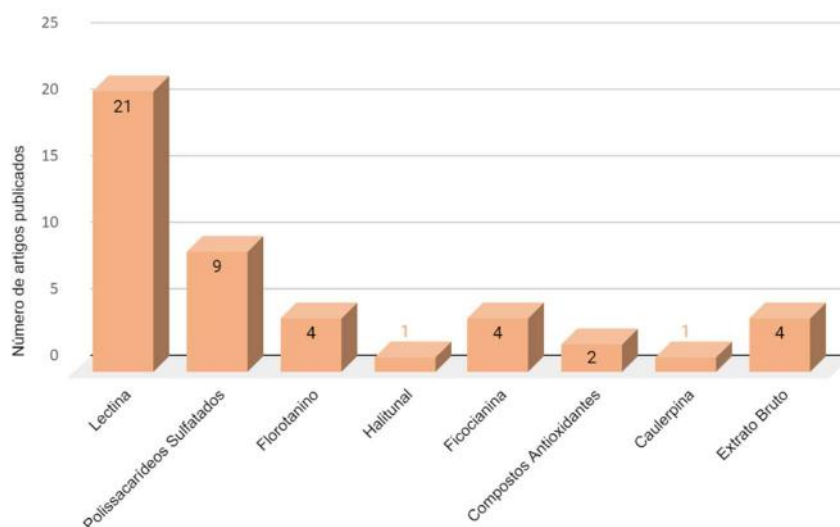


Figura 18: Quantidade de artigos analisados referentes a "Agente Antiviral"

Lectinas (hemaglutininas) são glicoproteínas de ligação a carboidratos de origem não imune que aglutinam células ou precipitam glicoconjugados. O artigo "*Antiviral lectins: Selective inhibitors of viral entry*" do NIH afirma que muitas lectinas naturais têm atividade antiviral, sendo as algas um tipo de organismo-fonte de lectinas antivirais que podem se ligar a classes estruturais e específicas de carboidratos de determinados vírus.

As lectinas ligam-se reversivelmente aos carboidratos e interagem especificamente com o glicano ligado a glicoconjugados solúveis ou ligados à membrana sem alterar sua estrutura covalente como fala no artigo "*Lectins from red algae and their biomedical potential*" publicado pela *Punjab University*.

Algumas das lectinas antivirais de algas mais promissoras incluem a GRFT e cianovirina (CV-N). No entanto, a atividade antiviral da GRFT é a mais citada frente a todas as outras, esta decorre de sua capacidade de ligar manoses terminais presentes em oligossacarídeos com alto teor de manose e reticular esses glicanos na superfície das glicoproteínas do envelope viral como explica o artigo "*Griffithsin: An Antiviral Lectin with Outstanding Therapeutic Potential*" publicado pelo *National Institutes of Health*.

No caso da segunda micro mais citada, Polissacarídeos Sulfatados, estes são componentes característicos em muitas macroalgas. Em particular, fucoidana, carragenana, alginato e quitosana têm atraído enorme atenção das indústrias farmacêutica

e biomédica devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Especificamente, as propriedades antivirais da carragenana mostraram efeitos inibitórios promissores em muitos tipos de vírus, como citado em “*Marine polysaccharides: therapeutic efficacy and biomedical applications*” pela Chung-Ang University.

#### 5.1.3.4 Teste/Método utilizado

A taxonomia “Teste/Método utilizado” faz referência aos métodos utilizados pelos pesquisadores ao estudar a relação das algas no combate ao coronavírus. Entre esses testes, encontram-se: *In vitro*, *In vivo*, *In silico* e Revisão da Literatura (*review*).

Os métodos *in vitro* ocorrem fora de um organismo vivo, envolvendo células, tecidos ou órgãos isolados, o teste *in vivo* acontece dentro de um organismo vivo e o método *in silico* refere-se a simulação molecular computacional.

A figura 19 mostra que a distribuição de artigos encontrados para tal taxonomia é muito pouca ainda nos testes *in vivo* quando comparado aos testes *in vitro*. Cabe ressaltar que algumas vezes os testes realizados foram com o vírus HIV, mas os pesquisadores associam a sua semelhança estrutural do envelope viral com a do coronavírus, fazendo uma analogia. Adicionalmente, a maioria dos estudos publicados são do tipo *review*, principalmente no ano de 2020, destacando a possibilidade do uso das algas com a finalidade de combater o coronavírus, tendo em vista o potencial antiviral demonstrado anteriormente em outros estudos com outros vírus envelopados.

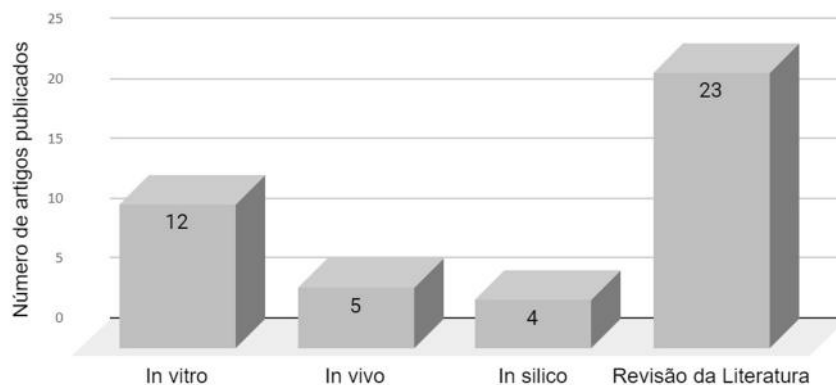


Figura 19: Quantidade de artigos analisados referentes ao "Teste/Método utilizado".

Por exemplo, o artigo: *"Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)"* da *Central South University* e do *Rega Institute for Medical Research*, abrange diversas opções terapêuticas em estudo e uma delas seria por meio da GRFT, a lectina derivada de alga vermelha, que se liga na superfície de várias glicoproteínas virais, incluindo a glicoproteína de pico do SARS-CoV. Já o artigo *"Natural products" role against COVID-19* fornece insights sobre o potencial dos bioprodutos diante da nova ameaça da COVID-19 e destaca a alga do gênero *Sargassum* devido aos seus polifenóis, conhecidos como florotaninos e derivados de quercetina.

Outro review que merece destaque é *"Antiviral lectins: Selective inhibitors of viral entry"* do NIH, pois discute classes estruturais de lectinas de várias fontes de organismos, incluindo algas, que foram investigados por sua capacidade de bloquear a replicação viral *in vitro*, reduzir a gravidade da doença e prevenir a morte em animais de laboratório infectados com vírus. Nesta mesma linha, o artigo *"The Potential of Algal Biotechnology to Produce Antiviral Compounds and Biopharmaceuticals"* da *Universidad Autónoma de San Luis Potosí* junto com *Chulalongkorn University*, é um excelente review que resume os antivirais com possível atividade contra SARS-CoV-2, com base na atividade previamente relatada contra Coronavírus ou outros vírus envelopados ou respiratórios. Ademais, contempla também o potencial de compostos anti-inflamatórios derivados de algas para tratar casos graves de COVID-19 e fornece perspectivas sobre como espécies específicas

de algas e técnicas de engenharia genética podem ser aplicadas para a produção de compostos antivirais, anticorpos e vacinas contra SARS-CoV-2.

Poucos artigos relataram ensaios *in vivo* até então, o que pode ser explicado pela data muito recente da pandemia e devido aos outros surtos epidemiológicos provocados por tipos de coronavírus mais graves (SARS-CoV e MERS-CoV) terem sido controlados. No entanto, destaca-se o artigo "*Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: Individual patient data analysis of two randomized controlled trials*" da *Medical University of Vienna* que relata os ensaios clínicos em humanos que aplicaram spray nasal de iota-carragenana, mostrando reduzir a duração do resfriado comum confirmado por coronavírus dos tipos OC43 e 229E (hCoV). Tal estudo reuniu dados de dois ensaios clínicos semelhantes para fornecer evidências adicionais para a eficácia antiviral da carragenana que pode ser proveniente de algumas espécies de algas vermelhas.

Os outros artigos que realizaram testes *in vivo* foram relacionados à atividade antiviral da lectina griftisina em mamíferos, como camundongo, rato ou porco, infectados com o coronavírus ou outro vírus envelopado, como HIV. Um exemplo interessante é o artigo "*Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the Family Coronaviridae*" do NIH, o qual é muito citado em diversos outros por possuir resultados animadores. O mesmo mostra que a GRFT se liga especificamente à glicoproteína de pico do SARS-CoV e inibe a entrada viral. Adicionalmente, relata a atividade da GRFT contra uma variedade de coronavírus adicionais que infectam humanos, outros mamíferos e pássaros, mostra que o tratamento com GRFT tem um efeito positivo na morbidade e mortalidade em um modelo de infecção letal usando um SARS-CoV adaptado a camundongo e também inibe especificamente aspectos deletérios da resposta imunológica do hospedeiro à infecção por SARS em mamíferos.

Com relação a testes *in vitro*, destacam-se os artigos "*Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2*" e "*Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro*" que muito recentemente apresentaram resultados que sugeriram que polissacarídeos sulfatados, como fucoidana, podem se ligar à glicoproteína S para prevenir a entrada da SARS-CoV-2 na célula hospedeira e, conseqüentemente, poderia ser empregado para tratar e prevenir COVID-19.

Já nos testes *in silico*, teste este utilizado, como por exemplo, no artigo “*Dieckol, a SARS-CoV 3CL inhibitor, isolated from the edible brown algae Ecklonia cava*”, foram realizadas simulações de interações moleculares modelando um possível processo natural. Neste artigo do Instituto de Pesquisa de Biociências e Biotecnologia da Coreia do Sul, foi abordada a interação entre nove florotaninos, e a proteinase do tipo 3C do SARS-CoV (SARS-CoV *3C-like proteinase*). Florotaninos são os compostos responsáveis por atividades farmacológicas presentes na alga marrom *Ecklonia cava*. A SARS-CoV 3CL, por sua vez, é uma cisteína proteinase semelhante à quimotripsina essencial para a replicação viral e, portanto, alvo chave para a produção de medicamentos anti-SARS. Dentre os nove florotaninos, o dieckol, que possui dois grupos eckol (florotanino), foi o que apresentou a menor energia de ligação com o SARS-CoV 3CL, ou seja, indicando uma interação mais provável de ocorrer.

Neste mesmo contexto, um outro teste *in silico* foi realizado com a citovirina, uma lectina isolada da cianobactéria *Scytonema varium*, no artigo “*In silico analysis of the cyanobacterial lectin scytovirin: new insights into binding properties*” do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, no Brasil. Neste estudo, realizou-se simulações de dinâmica molecular para avaliar interações da citovirina complexada com glicoproteínas como a proteinase do tipo 3C (SARS-CoV 3CL), para melhor compreender suas propriedades de ligação, o que também gerou como resultado uma ligação mais estável.

Por último, no artigo “*Destabilizing the structural integrity of COVID-19 by caulerpin and its derivatives along with some antiviral drugs: An in silico approaches for a combination therapy*” da Universidade Beni-Suef no Egito, a molécula de interesse foi a caulerpina, um alcalóide advindo de algas verdes do gênero *Caulerpa*. A simulação molecular dinâmica em questão, mostrou a afinidade de ligação da caulerpina com as duas proteínas receptoras de SARS-CoV-2: a protease principal e o domínio da proteína *spike*.

#### 5.1.3.5 Método de obtenção do agente antiviral

A taxonomia “Método de obtenção do agente antiviral” diz respeito à forma de obtenção do composto antiviral de interesse presente na alga. Essa análise é importante



para entender quais metodologias são mais adequadas de forma a obter agentes que possam estar presentes em um eventual tratamento. É importante ressaltar que nem todos os artigos mencionaram de forma clara o método de obtenção.

A figura 20 ilustra as principais formas encontradas para se obter o agente antiviral presente nas algas. É possível observar que o método por meio de Proteína Recombinante é o que tem sido mais explorado nas pesquisas, com 10 publicações, seguido de Extração aquosa, com 3, e Extração alcoólica com 2 publicações.

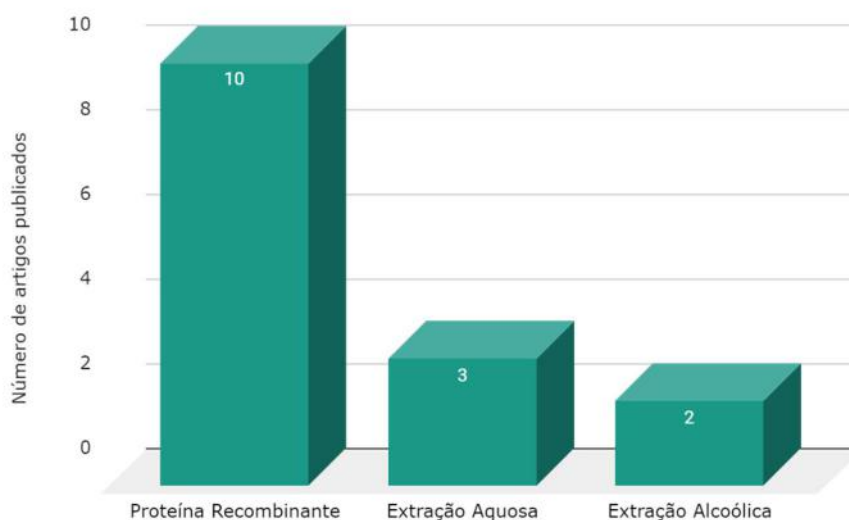


Figura 20: Quantidade de artigos analisados referentes ao "Método de obtenção do agente antiviral".

A taxonomia Proteína Recombinante se refere ao uso de proteínas expressas de forma recombinante em diferentes organismos, tal sistema de expressão em grande escala é essencial para o desenvolvimento de antivirais como uma droga acessível. Para esse fim, o artigo "*Griffithsin: An antiviral lectin with outstanding therapeutic potential*" do NIH diz que a proteína *Griffithsin* (GRFT) foi expressa pela primeira vez de forma recombinante em *Escherichia coli* (*E. coli*) com uma cauda de poli-histidina no N-terminal para facilitar a purificação por cromatografia por afinidade de metal. Após, a expressão de GRFT em *Nicotiana benthamiana* (folhas de tabaco) usando um vetor baseado no vírus infeccioso do mosaico do tabaco (TMV) rendeu quantidades de gramas da proteína e expressão em sementes de arroz por meio da transformação estável de plantas também foi relatada.

Este mesmo *review* citado anteriormente diz que a purificação de GRFT também foi otimizada, incluindo o uso de filtração de cerâmica seguida por cromatografia em dois estágios, e uma combinação de calor, cloreto de magnésio e bentonita, seguida por uma única etapa cromatográfica. É importante ressaltar que a expressão e purificação de GRFT têm se mostrado robustas, um recurso essencial para disponibilizar um medicamento para testes clínicos.

No artigo “*Structural studies of algal lectins with anti-HIV activity*” do “*National Institutes of Health*”, Estados Unidos, comentou-se que a disponibilidade de grandes quantidades de lectina recombinante facilitou estudos bioquímicos, antivirais e estruturais estendidos. Neste estudo, verificou-se que a proteína recombinante possui um padrão de ligação dissulfeto correto e exibiu tanto a atividade de ligação a gp160, uma proteína do envelope viral, quanto a atividade anti-HIV.

Um outro método de obtenção do agente viral encontrado foi por extração. Os tipos de extrações encontrados foram: extração aquosa e extração alcoólica. No artigo “*Green tea and Spirulina extracts inhibit SARS, MERS, and SARS-2 spike pseudotyped virus entry in vitro*” do Instituto Indiano de Educação Científica e Pesquisa, foi feita uma extração com água fria de *Spirulina* e Chá verde para obtenção de polissacarídeos sulfatados e polifenóis como a catequina, respectivamente.

Já no artigo “*Dieckol, a SARS-CoV 3CL inhibitor, isolated from the edible brown algae Ecklonia cava*” do Instituto de Pesquisa de Biotecnologia e Biotecnologia da Coreia, a obtenção do agente antiviral foi feita por meio de uma extração etanólica da alga marrom *Ecklonia cava*, resultando no isolamento de nove florotaninos.

#### 5.1.3.6 Mecanismo de Ação

A expressão “Mecanismo de Ação” refere-se à interação bioquímica específica através da qual uma substância produz um efeito farmacológico. Um mecanismo de ação usualmente inclui a menção de um “alvo” molecular específico no qual a substância liga-se, tal como uma enzima ou receptor. Esta taxonomia é referente às diferentes formas com que as algas podem ser utilizadas, seja quando existe alguma substância antiviral

específica ou com alguma outra relação, como no caso da melhora da resposta imune com a simples ingestão.

De acordo com a figura 21, a Ligação na glicoproteína do envelope viral foi o mais observado nos estudos, estando presente em 24 artigos publicados. Logo após, encontram-se Ligação na protease do vírus e Melhora da resposta imune com 4 publicações em ambos. Por fim, tem-se Anti-fibrose pulmonar com apenas 1.

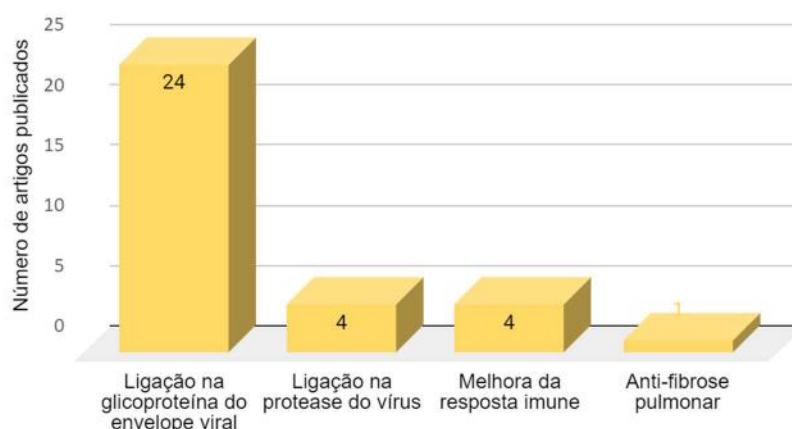


Figura 21: Quantidade de artigos analisados referentes a "Mecanismo de Ação".

A Ligação na glicoproteína do envelope viral é um mecanismo muito comentado nos artigos, pois uma vez a substância ligada na superfície do vírus, o mesmo não pode mais infectar a célula hospedeira, tornando este um alvo muito importante para a prevenção e tratamento de doenças virais. Um exemplo de artigo em que é citado, é o "*Griffithsin, a Highly Potent Broad-Spectrum Antiviral Lectin from Red Algae: From Discovery to Clinical Application*" da *Dongguk University*.

O artigo acima diz que a entrada do vírus em uma célula hospedeira suscetível é o primeiro passo na formação de todas as doenças virais. O controle de infecções virais interrompendo a entrada do vírus é vantajoso para a neutralização mediada por anticorpos pelo sistema imunológico do hospedeiro e como uma estratégia antiviral preventiva e terapêutica. Recentemente, várias proteínas de ligação a carboidratos derivadas de plantas (lectinas) surgiram como uma nova classe de biológicos antivirais tomando vantagem de um padrão de glicosilação único encontrado apenas na superfície dos vírus.

Em particular, uma proteína derivada de algas vermelhas chamada griftisina (GRFT) demonstrou atividade antiviral superior *in vitro* e *in vivo* com toxicidade mínima do hospedeiro contra uma variedade de vírus envelopados clinicamente relevantes. Sua atividade antiviral está relacionada a uma característica estrutural única que forma um complexo homodimérico com três domínios de ligação a carboidratos em cada monômero. Esses três domínios de ligação de carboidratos têm como alvo os arranjos de alto teor de manose presentes em muitos vírus envelopados patogênicos, incluindo HIV; coronavírus da síndrome respiratória aguda grave ou do Oriente Médio (SARS-CoV ou MERS-CoV); vírus da hepatite C (HCV); vírus herpes simplex 2 (HSV-2); Vírus da encefalite japonesa (JEV); e vírus da diarreia epidêmica suína (PEDV).

O artigo "*Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the Family Coronaviridae*" da Utah State University conta que a GRFT se ligou especificamente à glicoproteína *spike* do SARS-CoV e inibiu a entrada viral. As proteínas *spike* têm uma função dupla durante a entrada, elas medeiam a ligação à superfície da célula hospedeira e também a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira. Ademais, os experimentos do artigo "*Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin*" da Cornell University mostram que a griftisina inibe a infecção por MERS-CoV na etapa de ligação, identificando a griftisina como um potente inibidor da infecção por MERS-CoV na etapa de entrada.

Um outro mecanismo de ação citado foi o de melhora na resposta imune. No artigo "*Therapeutic and Nutritional Potential of Spirulina in Combating COVID-19 Infection*" da Índia, comentou-se sobre as várias propriedades terapêuticas, como atividades imunoestimulantes e antivirais, da *Spirulina platensis*. Foi descoberto que esta alga ativa macrófagos, células NK, células T, células B e induz a produção de interferon gama e outras citocinas, além das propriedades nutricionais da *Spirulina* que podem modular o sistema imunológico, cobrindo as deficiências nutricionais.

No outro artigo "*Spirulina Extract Enhances T-Cell Responses Targeting Spike Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Potential Drug Candidate for Treatment of COVID 19*" também da Índia, mencionou-se o aumento das células do sistema imune em resposta ao extrato de *Spirulina*, devido a mesma ser um

imunomodulador eficaz e ter o poder influenciar na ativação das células do sistema imunológico.

### 5.1.3.7 Perspectiva

No caso da taxonomia “Perspectiva”, esta refere-se a possíveis conclusões referentes ao estudo de modo a levar a alguma finalidade no uso de algas para combater o coronavírus. A grande maioria se deve ao tratamento da doença utilizando algas, como mostra na figura 22, constando em 35 publicações dentre as relevantes. Em seguida, encontra-se a Profilaxia em 14 artigos, uma vez que os estudos sugerem que é possível prevenir a doença causada pelo coronavírus utilizando algas.

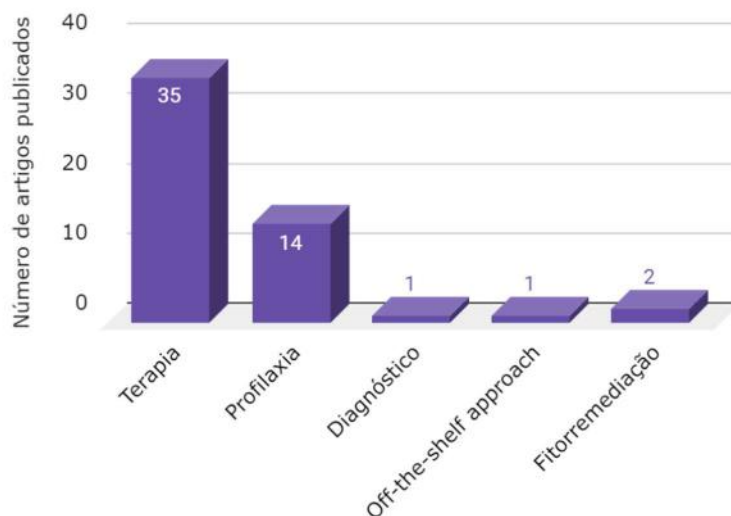


Figura 22: Quantidade de artigos analisados referentes a "Perspectiva".

O artigo “*Algae: A potential source to prevent and cure the novel coronavirus – A review*”, por exemplo, conclui que os polissacarídeos de algas e outros componentes podem ser utilizados para o desenvolvimento de agentes antivirais contra o novo coronavírus, SARS-CoV-2, pois os polissacarídeos sulfatados têm alto potencial para agir contra infecções virais. Adicionalmente, sugere, para enfrentar a atual situação de

pandemia global, a ingestão oral de *Arthrospira platensis* (*Spirulina*). Esta alga tem potencial antiviral e também está clinicamente comprovado que melhora a saúde do paciente infectado com o vírus, portanto, também pode melhorar a saúde dos pacientes com COVID-19. Uma vez que esta alga é um suplemento alimentar amplamente utilizado, o uso desta como medida profilática não causaria nenhum problema e, ao mesmo tempo, poderia resultar na melhoria da saúde do paciente e do poder de imunidade.

Já o artigo "*Griffithsin: An antiviral lectin with outstanding therapeutic potential*" diz que o potencial terapêutico do GRFT contra os vírus citados dependerá do modo de entrada de cada vírus e conclui que um crescente corpo de literatura estabeleceu agora a notável potência, atividade antiviral de amplo espectro e perfil de segurança da GRFT, apoiando seu desenvolvimento como um microbicida, especialmente para doenças onde medidas preventivas não estão disponíveis.

Sabendo que o vírus SARS-CoV-2 não afeta apenas o sistema respiratório humano, mas também o trato gastrointestinal, o mesmo foi encontrado em fezes humanas, em esgotos e em estações de tratamento de águas residuais. Nesse contexto, o review "*The role of wastewater treatment plants as tools for SARS-CoV-2 early detection and removal*" apresenta melhorias recentes em todos os campos de tratamento de águas residuais, desde lagoas de tratamento até o uso de algas ou nanomateriais, com particular ênfase em técnicas baseadas em membrana. Os resultados obtidos com as algas parecem reduzir a quantidade de vírus de forma mais eficiente que a técnica do lodo ativado e, assim, reduzir a necessidade de cloração. Mecanismos para a remoção viral em sistemas de tratamento de águas residuais à base de algas incluem sedimentação após as partículas virais se ligarem à biomassa de algas, aumento da temperatura, desnaturação de ácidos nucleicos e proteínas de algas e degradação mediada pela luz solar.

Por fim, no artigo "*Occurrence, fates and potential treatment approaches for removal of viruses from wastewater: A review with emphasis on SARS-CoV-2*" do Instituto Indiano de Tecnologia, a intenção também foi analisar as tendências de pesquisa em remoção e inativação de vírus, mas mediada por microalgas. O artigo aborda o conceito de fitorremediação que vem se tornando recorrente e envolve o uso de micro/macroalgas para remoção de contaminantes tóxicos ou não tóxicos de diferentes tipos de resíduos sólidos, líquidos e gasosos. Recentemente, uma alga extremófila *Galdieria sulphuraria* foi utilizada

para o desenvolvimento de um sistema de tratamento de águas residuais baseado em microalgas que demonstrou altas taxas de remoção de norovírus, colifagos e enterovírus. Alguns estudos recentes mencionados no review elucidaram vários mecanismos de remoção, tais como adsorção, mudança de pH, inativação mediada pela luz solar para inativação de vírus mediada por microalgas.

Na figura seguinte, figura 23, o gráfico Explosão Solar mostra de forma geral as análises de Classe Nível Meso e Micro juntas.



Figura 23: Análise de Classe Nível Meso e Micro dos artigos científicos – Gráfico Explosão Solar.

## 5.2. RESULTADOS DAS PATENTES CONCEDIDAS

As patentes concedidas encontradas na base de dados *Google Patents* podem ser visualizadas na lista seguinte, de acordo com as combinações de palavras-chave selecionadas:

- *Algae AND coronavirus*: 20 documentos
- *Microalgae AND coronavirus*: 2 documentos

- *Algae AND sars*: 14 documentos
- *Microalgae AND sars*: 1 documento
- *Algae AND sars-cov*: 0 documentos
- *Microalgae AND sars-cov*: 16 documentos
- *Algae AND sars-cov 2*: 0 documentos
- *Microalgae AND sars-cov 2*: 0 documentos
- *Algae AND covid*: 0 documentos
- *Microalgae AND covid*: 0 documentos
- *Algae AND covid-19*: 0 documentos
- *Microalgae AND covid-19*: 0 documentos
- *Algae AND novel coronavirus*: 0 documentos
- *Microalgae AND novel coronavirus*: 0 documentos
- *Algae AND novel corona*: 0 documento
- *Microalgae AND novel corona*: 0 documentos
- *Cyanobacteria AND coronavirus*: 7 documentos

As análises para Patentes Concedidas seguirão a mesma metodologia realizada para a análise dos artigos científicos. Vale ressaltar que para as patentes concedidas foi usada a base de dados *Google Patents*.

### **5.2.1 Análise Classe Nível Macro**

O primeiro gráfico obtido a partir da Análise de Classe Nível Macro da prospecção tecnológica de patentes concedidas é o de atividade, ou seja, a série histórica de publicações sobre micro e macroalgas para fins de combate ao coronavírus, na base de dados *Google Patents*. O intervalo usado para análise foi até agosto de 2020.

Na figura 24, é possível notar as poucas patentes encontradas, apenas um total de 12 foram relevantes para o assunto. Os anos de 2003, 2007 e 2013 foram os que apresentaram mais patentes na área, com 2 cada. Os anos de 1996, 2004, 2005, 2008, 2009 e 2017 tiveram 1 patente cada. Os outros anos não tiveram patentes concedidas.



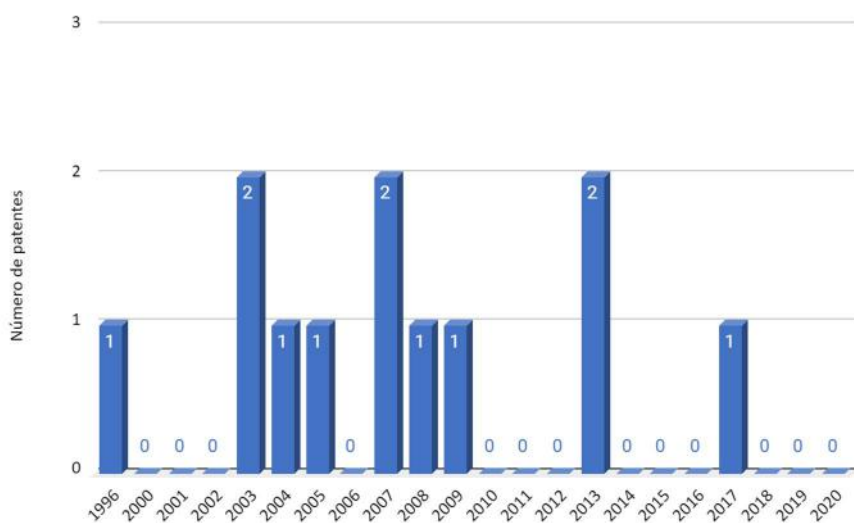


Figura 24: Série Histórica em Patentes Concedidas.

Na figura 25 pode-se analisar os países de origem das patentes concedidas. O país de maior relevância é o Estados Unidos, produzindo 25% dos documentos, junto com a “Patente Européia”. O Instituto Europeu de Patentes (IEP) (*European Patent Office – EPO*) tem como missão conceder patentes para os estados contratantes da Convenção de Munique sobre a Patente Europeia (EPC), que entrou em vigor a 7 de outubro de 1977. Dentre os países participantes, tem-se Áustria, Bélgica, Suíça, Alemanha, Dinamarca, dentre outros (Fonte: Wikipédia).

Em segundo lugar, empatados, têm-se o Japão, a China e a Austrália, com 2 patentes cada, totalizando 16,7% do total de patentes concedidas.

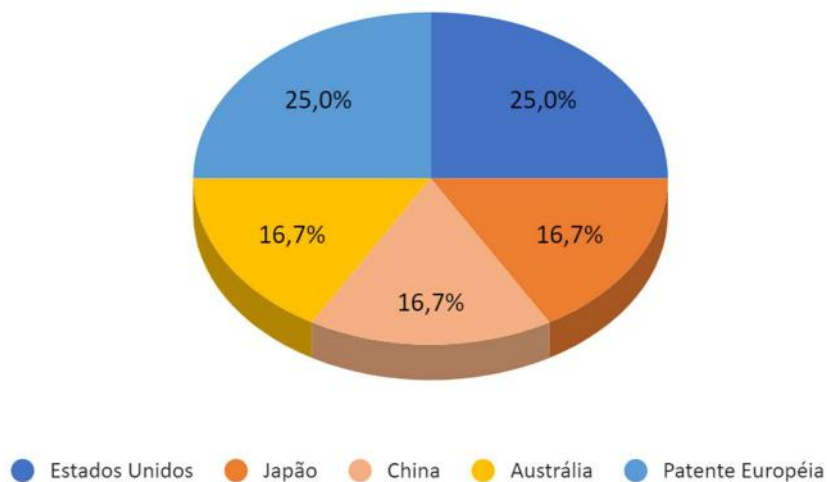


Figura 25: Distribuição de Países em Patentes Concedidas.

### 5.2.2 Análise Classe Nível Meso

Analisando a figura 26 que apresenta o quadro geral das taxonomias, pode-se notar que todas as taxonomias se fizeram presentes nas patentes analisadas.

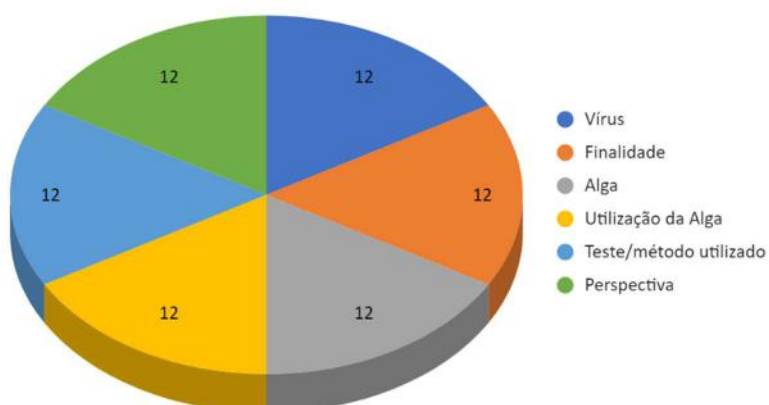


Figura 26: Distribuição das patentes concedidas de acordo com as taxonomias definidas.

### 5.2.3 Análise Classe Nível Micro

Conforme realizado para os artigos científicos, a análise de Classe Nível Meso foi detalhada a fim de chegar na análise Micro, conforme demonstra os próximos tópicos.

#### 5.2.3.1 Vírus

Pela análise Micro, a figura 27 mostra o resultado encontrado, em que 5 das patentes concedidas fazem referência à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), 8 patentes a Coronavírus em geral e todas mencionam outros vírus também.

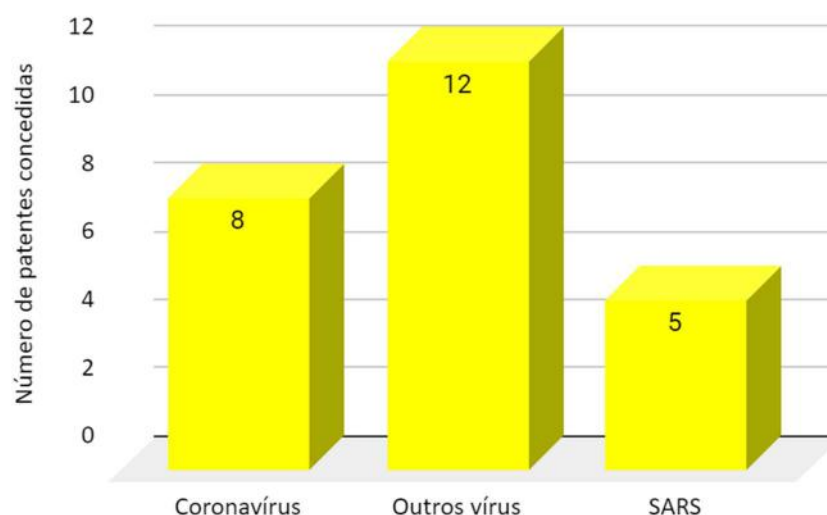


Figura 27: Quantidade de patentes concedidas nas taxonomias de Nível Micro provenientes de "Vírus".

Dentre as patentes concedidas que fazem referência a "outros vírus", pode-se citar a patente número AU2005253646A1 com o título "*Sustained release vaccine composition*" do Malcolm Brandon e Serge R. Martinold, em que foi desenvolvida uma vacina não líquida composta por um componente ativo contra um ou mais patógenos selecionados do grupo de vírus: Adenovírus, Vírus da Herpes, da Influenza, Coronavírus, dentre outros.

A micro "Coronavírus" se fez presente, por exemplo, na patente número CN101784272A com o título "*Antiviral composition comprising a sulfated polysaccharide*".

A invenção fornece o uso de iota-carragenana, kappa-carragenana e/ou fucoidana para a fabricação de uma composição farmacêutica antiviral como profilaxia ou tratamento de uma condição patológica ou doença causada por ou associada a uma infecção por um vírus respiratório como o Coronavírus.

Em relação a micro “SARS”, em algumas patentes analisadas, o alvo mencionado não era diretamente o vírus mas sim a síndrome ou doença. Como pode ser observado na patente número AU2007280690B2 de título “*Nucleic acid of formula (I): GIXmGn, or (II): CIXmCn, in particular as an immune-stimulating agent/adjuvant*” em que a aplicação da patente é a produção de um adjuvante que possa auxiliar no combate à doença SARS. Assim como na patente EP2172481A1 com o título “*Proteolytically stable antibody formats*” em que a invenção se refere a um novo polipeptídeo de anticorpo para ter ação contra a SARS.

#### 5.2.3.2 Finalidade

A taxonomia “Finalidade” buscou demonstrar o objetivo final das patentes concedidas que utilizam algas com alguma relação com o coronavírus, podendo ser Vacina, Adjuvante, Polipeptídeo de anticorpo, Extrato, Imunomodulador e Preservação do material bioativo.

A figura 28, ilustra os resultados referentes aos tipos de Finalidades encontradas. A produção de um extrato foi a finalidade mais mencionada dentre as patentes concedidas, aparecendo em 4 patentes, representando 30% do total, seguido de Composição antiviral e Adjuvante com 2 patentes, sendo 15,4%. As outras finalidades foram observadas em apenas 1 patente cada.

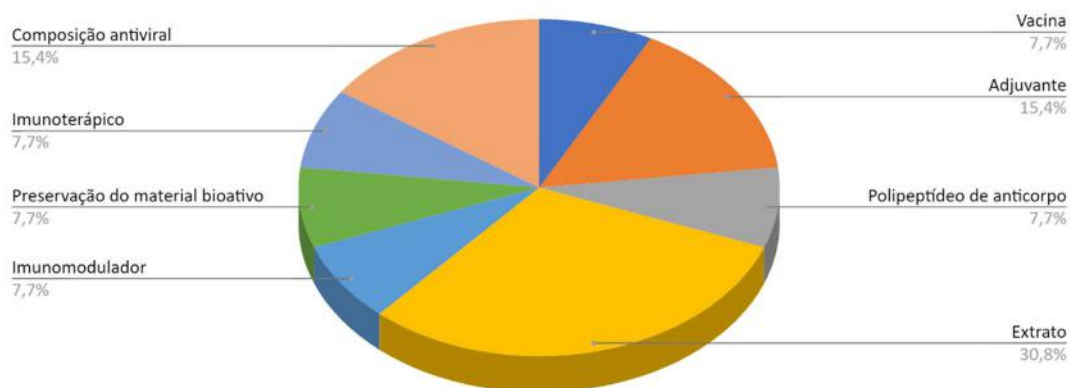


Figura 28: Quantidade e percentual de patentes concedidas analisadas referentes a taxonomia "Finalidades".

Um exemplo de patente concedida que faz menção a micro "Extrato" dentro da taxonomia "Finalidade" é a patente de número EP3071212A1 com o título "*Extract of algae for use as an immunomodulatory agent*". A invenção refere-se a um extrato de algas da ordem Ulvales, em particular um extrato de algas verdes do tipo *Ulva*, para uso a fim de modular a resposta imune em humanos ou animais e, em particular, para estimular a resposta imune a infecções.

Outra patente que menciona a micro "Extrato" é a patente JP4411523B2 de título "*Antiviral agent*" em que a finalidade da patente é a criação de um agente antiviral feito a partir do extrato de alga verde da classe das clorofíceas. A fração de polissacarídeo é obtida de extrato de água quente de algas e esta serve como ingrediente ativo possui uma atividade antiviral contra o vírus herpes simplex tipo 1, vírus influenza A, vírus da imunodeficiência humana e coronavírus humano.

Em relação a segunda micro mais observada, "Adjuvante", como por exemplo na patente AU2007280690B2, de título "*Nucleic acid of formula (I): GIXmGn, or (II): CIXmCn, in particular as an immune-stimulating agent/adjuvant*" em que a finalidade da patente é a produção de um agente imunoestimulante, portanto que induza a resposta imune.

Também em segundo, a micro “Composição antiviral”, foi uma das mais mencionadas nas patentes analisadas. Como na patente US20030104082A1 que tem como título “*Antimicrobial prevention and treatment of human immunodeficiency virus and other infectious diseases*”. A finalidade em questão refere-se à produção de uma composição farmacêutica com um antimicrobiano que previna e trate vírus do tipo HIV e outras doenças infecciosas, como também causadas por coronavírus.

### 5.2.3.3 Alga

Os compostos de interesse presentes nas algas não foram mencionados de forma clara nas patentes quando comparadas às encontradas nos artigos científicos na taxonomia “Agente antiviral”, sendo às vezes citado apenas o termo “algae”. Este fato pode ocorrer devido ao sigilo da propriedade intelectual. A taxonomia em questão foi subdividida nas micros: *Algal glucan*, *Red algae alcohol*, *Brown algae*, *Red algae*, *Green algae* e *Cyano toxin*.

De acordo com a figura 29, Alga verde foi a taxonomia mais citada nas patentes concedidas analisadas, aparecendo em 4 patentes, logo após, com 3 patentes identificadas, está *Algal glucan* e todas as outras com 1 patente apenas.

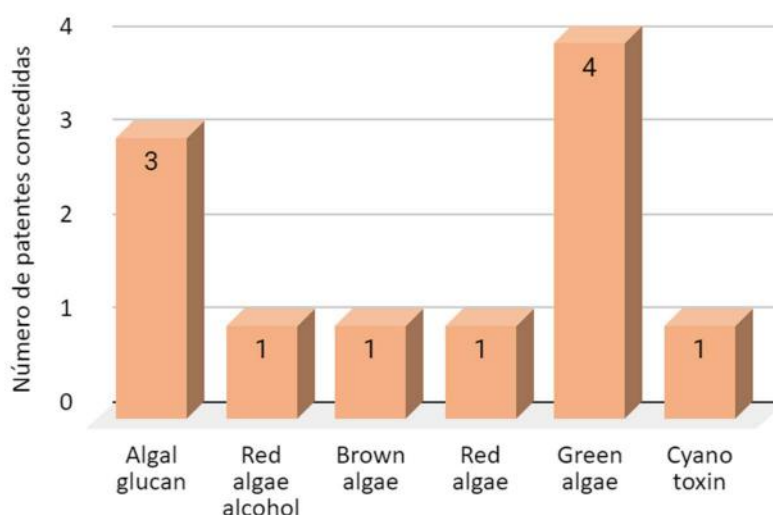


Figura 29: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Alga".

Um exemplo de “*Green algae*” é a patente cujo número JP2016539184A e título “*Algal extract for use as an immunomodulator*” descreve o uso do extrato das algas verde do tipo *Aosa* contendo polissacarídeos como um imunomodulador. Já na patente EP2172481A1 cujo título é “*Proteolytically stable antibody formats*” foi a alga verde do gênero *Chlamydomonas*, do qual fazem parte seres unicelulares flagelados, utilizados célula hospedeira e vetor de expressão para a criação do polipeptídeo.

O outro gênero de algas verdes que aparece é o das *Ulva*, mencionada na patente EP3071212A1, “*Extract of algae for use as an immunomodulatory agent*”. E por último, a alga verde conhecida como “*Coconut algae*” é citada na patente JP4411523B2 de título “*Antiviral agent*”.

A micro “*Algal glucan*” está presente nas patentes concedidas quando referentes a um tipo de adjuvante, como observado na patente AU2005253646A1 de título “*Sustained release vaccine composition*”, na qual teve por finalidade ser adjuvante na composição de uma vacina. Assim como na patente AU2007280690B2, “*Nucleic acid of formula (I): GIXmGn, or (II): CIXmCn, in particular as an immune-stimulating agent/adjuvant*” em que o adjuvante da composição farmacêutica é do grupo das “*glucans from algae*”.

A patente CN101784272A de título “*Antiviral composition comprising a sulfated polysaccharide*”, como o próprio nome diz, diz respeito a uma composição antiviral contendo polissacarídeos sulfatados contra diversos tipos de vírus. Tais polissacarídeos podem ser o fucoidana, advindo de extratos de diversas espécies de algas marrom como o gênero *Sargassum*, ou carragenanas extraídas de algas vermelhas, como do gênero *Kappaphycus*.

#### 5.2.3.4 Utilização da alga

Conforme explicitado anteriormente, a “Utilização da alga” faz referência ao motivo pelo qual a alga é utilizada, portanto, sua aplicação na patente em questão.

A figura 30 mostra a distribuição de patentes concedidas encontradas nesta taxonomia. Extração representou 30,8% das pesquisas, com 4 patentes e Adjuvante 23%, com 3 patentes, seguido de Estabilizador de mistura com 2 patentes e 15%. Já para o caso

das outras aplicações identificadas apareceram em apenas 1 patente e são elas: Vetor de expressão; Preservante; Profilático; e Célula Hospedeira.

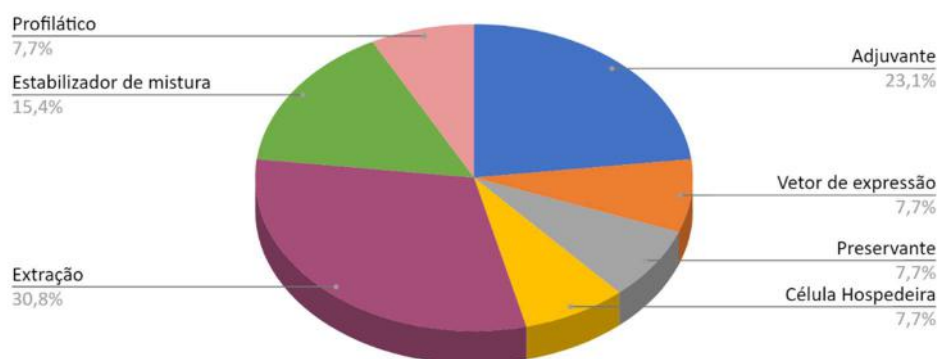


Figura 30: Quantidade e percentual de patentes concedidas analisadas referentes a taxonomia "Utilização da alga".

As 4 patentes concedidas que utilizaram alga na Extração foram as mesmas 4 patentes com finalidade de invenção de um Extrato. Assim como, 2 patentes que utilizaram a alga como adjuvante tiveram como finalidade a invenção de tal adjuvante. A outra patente que utilizou alga como adjuvante foi a patente AU2005253646A1 de título "*Sustained release vaccine composition*", na qual o "*algal glucan*" teve por finalidade ser adjuvante na composição de uma vacina.

A patente CN101287449B de título "*Preservation of bioactive materials by spray drying*" utilizou como exemplo em sua invenção um composto de alga como preservante para conservar um material bioativo em suspensão que pode ser um tipo de vírus, como o coronavírus, por exemplo em uma vacina. No caso da patente EP2172481A1 cujo título é "*Proteolytically stable antibody formats*", a alga foi utilizada como célula hospedeira e vetor de expressão para a criação do polipeptídeo. Enquanto a patente US9815886B2 de título "*Compositions and methods for the treatment of immunodeficiency*" utilizou como exemplo a toxina de cyanobacteria como um profilático para a invenção de uma composição imunoterapêutica.



Na patente US20030099726A1 cujo título é “*Antimicrobial treatment for herpes simplex virus and other infectious diseases*” o uso da alga foi para misturar os constituintes, mantendo os constituintes em solução e fornecendo um método fácil de aplicação na área afetada por spray, conta-gotas ou aplicador. Assim como na patente US20030104082A1 de título “*Antimicrobial prevention and treatment of human immunodeficiency virus and other infectious diseases*” em que a alga foi utilizada para estabilização aprimorada de transportador aquoso que é útil no tratamento de doenças infecciosas.

### 5.2.3.5 Teste/Método utilizado

A taxonomia “Teste/Método utilizado” diferiu em alguns resultados encontrados para os artigos científicos, aparecendo novas aplicações. Vale lembrar que mais de um teste pode ser encontrado na mesma patente.

A figura 31 ilustra os tipos de testes encontrados nas patentes concedidas. É possível observar que o teste *in vitro* é o mais comum em patentes concedidas, com 12 publicações, seguido de *in vivo* com 6 patentes.

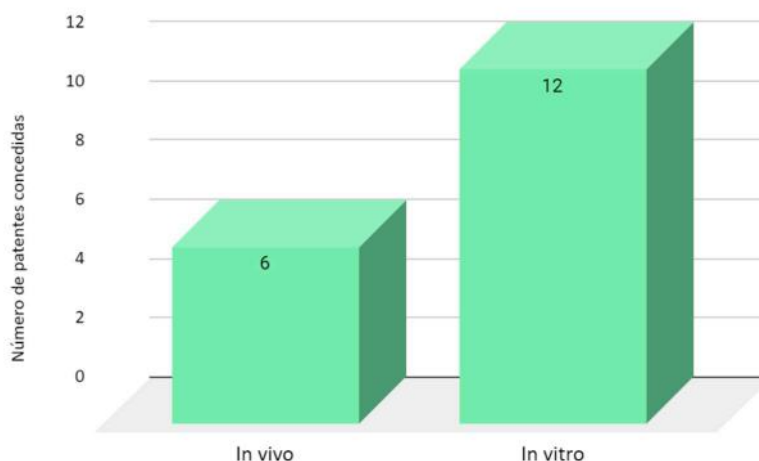


Figura 31: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Teste/Método utilizado".

Na análise micro de testes *in vitro*, uma patente fez menção a testes de estabilidade e de atividade biológica. A patente CN101287449B, de título “*Preservation of bioactive materials by spray drying*”, mencionou testes de estabilidade para detectar, quantificar e

estimar, pela forma de mudança química, os materiais bioativos. Testes como este são realizados para estimar o comportamento do material bioativo durante um período, neste caso o material foi produzido por *spray dryer* e encontrava-se em forma de pó. Neste contexto, foram feitos também testes de atividade biológica do material, para que fosse possível garantir a sua atividade no decorrer do tempo.

Na patente JP4411523B2 que tem como título “*Antiviral agent*” os testes foram realizados em diferentes células, como as células Vero que são uma linhagem que foi isolada a partir de células epiteliais renais extraídas de um macaco verde africano. Outros testes *in vitro* foram em células do tipo MDCK, células renais caninas Madin-Darby, que são um modelo de linhagem de mamíferos, e em células HeLa, linhagem celular humana mais antiga e utilizada.

Em relação a micro testes *in vivo*, uma observação a ser feita é que em todas as patentes concedidas em que estes testes foram feitos, também foram realizados testes *in vitro*. Na patente US9815886B2, por exemplo, que tem como título “*Compositions and methods for the treatment of immunodeficiency*”, os testes *in vivo* realizados foram em 53 ratos da espécie *Sigmodon hispidus* entre 6 e 8 semanas de idade.

#### 5.2.3.6 Perspectiva

Assim como nos artigos científicos, foram traçadas taxonomias de Classe Nível Micro sobre a perspectiva da patente em questão, relacionada com a aplicação da patente.

A figura 32 mostra as perspectivas encontradas nas patentes concedidas. Observa-se que Terapia foi o objetivo final mais visto, em 9 patentes do total, seguido de Profilaxia em 8 patentes e Composição Farmacêutica em 7. Diagnóstico apareceu apenas em 1 patente concedida.

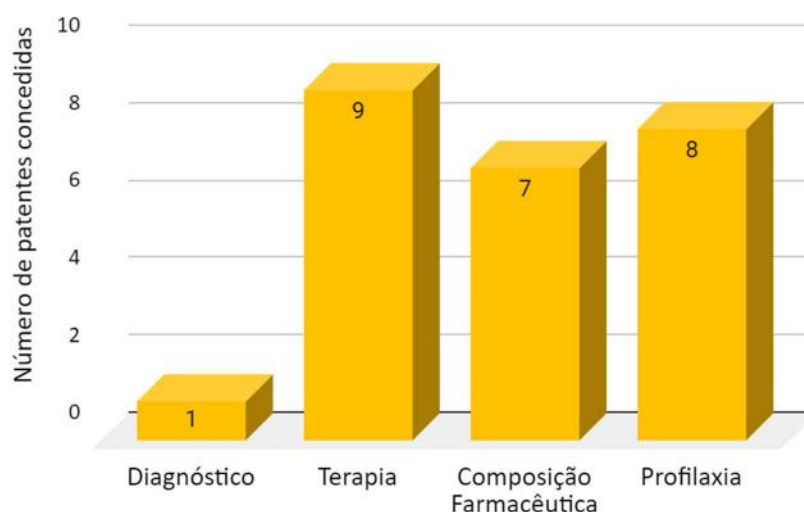


Figura 32: Quantidade de patentes concedidas analisadas referentes a "Perspectiva".

Dentre as patentes analisadas, todas possuíam a taxonomia Perspectiva e dentre as micros, a que mais se destacou foi "Terapia". Terapia ou tratamento, no contexto do combate ao coronavírus, seria o conjunto de soluções paliativas para a doença ocasionada pelo vírus. Quanto à segunda micro mais observada, "Profilaxia", este termo foi utilizado, neste contexto, para denominar medidas utilizadas na prevenção ou atenuação da doença provocada pelo coronavírus.

Neste contexto, a patente de número EP3071212A1 e de título "*Extract of algae for use as an immunomodulatory agent*", por exemplo, contém as duas micros citadas. O extrato de algas conforme definido no contexto da presente invenção é útil no tratamento e / ou na prevenção de patologias infecciosas, incluindo viroses provocadas por coronavírus.

Além destas duas micros analisadas, a micro composição farmacêutica também foi mencionada. A patente US9815886B2 cujo título é "*Compositions and methods for the treatment of immunodeficiency*" possui as três micros. A presente invenção se refere a composições/medicamentos e métodos para o tratamento de imunodeficiência que podem ser usados para tratar ou prevenir doenças em que drogas ou outros tratamentos convencionais não tiveram eficiência.

A micro diagnóstico foi detectada na patente EP2172481A1 de título "*Proteolytically stable antibody formats*". Nesta patente, a invenção foi para o uso de um polipeptídeo e /

ou construção de anticorpo para a fabricação de um medicamento para as seguintes perspectivas: tratamento, diagnóstico e / ou prevenção de infecções como as causadas por coronavírus.

Na figura seguinte, figura 33, o gráfico Explosão Solar mostra de forma geral as análises de Classe Nível Meso e Micro juntas.



Figura 33: Análise de Classe Nível Meso e Micro das patentes concedidas – Gráfico Explosão Solar

### 5.3. RESULTADOS DAS PATENTES DEPOSITADAS/SOLICITADAS

As patentes solicitadas encontradas na base de dados *Google Patents* podem ser visualizadas na lista seguinte, de acordo com as combinações de palavras-chave selecionadas:

- *Algae AND coronavirus*: 45 documentos

- *Microalgae AND coronavirus*: 6 documentos
- *Algae AND sars*: 25 documentos
- *Microalgae AND sars*: 8 documentos
- *Algae AND sars-cov*: 22 documentos
- *Microalgae AND sars-cov*: 6 documentos
- *Algae AND sars-cov 2*: 0 documentos
- *Microalgae AND sars-cov 2*: 0 documentos
- *Algae AND covid*: 0 documentos
- *Microalgae AND covid*: 0 documentos
- *Algae AND covid-19*: 0 documentos
- *Microalgae AND covid-19*: 0 documentos
- *Algae AND novel coronavirus*: 7 documentos
- *Microalgae AND novel coronavirus*: 0 documentos
- *Algae AND novel corona*: 6 documentos
- *Microalgae AND novel corona*: 0 documentos
- *Cyanobacteria AND coronavirus*: 17 documentos

As análises para Patentes depositadas seguirão a mesma metodologia realizada para a análise dos artigos e patentes concedidas. Vale ressaltar que para as patentes depositadas foi usada a base de dados *Google Patents*.

### **5.3.1. Análise Classe Nível Macro**

O primeiro gráfico obtido é o da série histórica de patentes depositadas para a ação de algas sobre o coronavírus, na base *Google Patents*. É possível observar na figura 34, que entre 2006 e 2007 o número de patentes variou entre 2 e 5, e a partir de 2009 variou entre 1 e 2 patentes até o ano de 2012. Houve uma queda logo após, sem patentes solicitadas no ano de 2013. E depois anos de novas publicações de 2014 a 2019.

Depois do primeiro surto de SARS-CoV, que ocorreu em 2003, surgiram as primeiras patentes relacionadas ao tema, recorrência de patentes entre 2006 e 2007. Já a presença

singela de patentes solicitadas, entre 2014 e 2017, após 2013, o ano do surto do MERS-CoV, também pode ser que justifique tal recorrência.

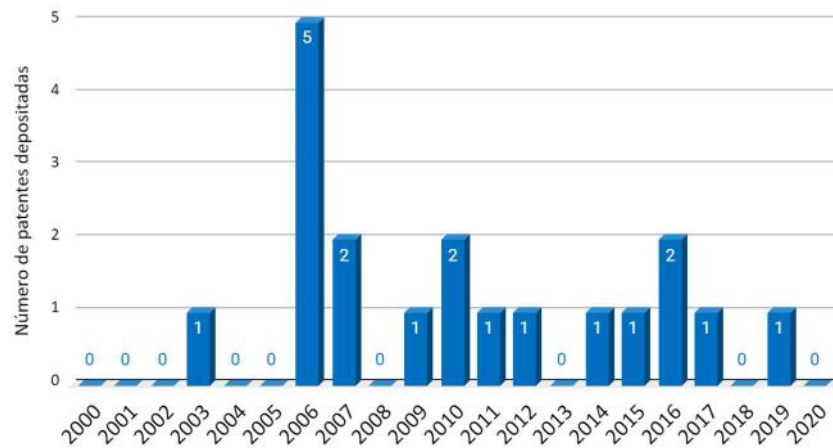
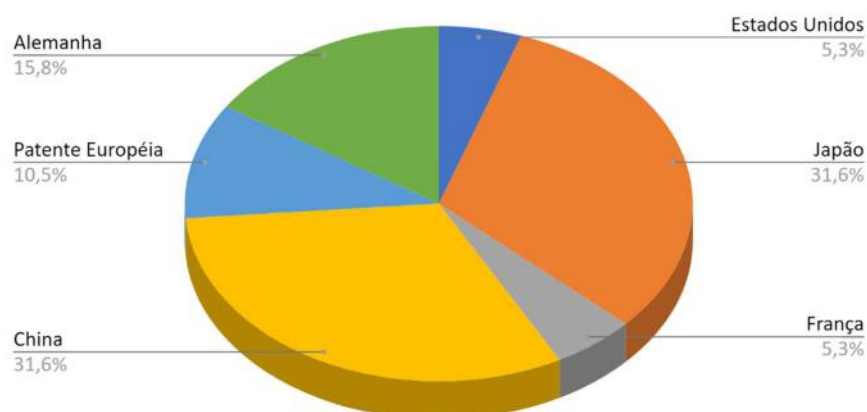


Figura 34: Série Histórica em Patentes Depositadas.

Na figura 35 nota-se os países de origem das patentes depositadas. Diferente da análise macro feita nas patentes concedidas em que o país de maior relevância era os Estados Unidos junto com a Patente Européia, nas patentes solicitadas a China e o Japão foram os países que mais publicaram com 31,6% dos documentos, em segundo lugar tem-se a Alemanha com 15,8%. Vale lembrar que China e Japão são países asiáticos e o continente asiático foi o que mais sofreu com o surto do SARS-CoV em 2003, podendo haver alguma relação das patentes nesse sentido.



*Figura 35: Distribuição de Países em Patentes Depositadas.*

### **5.3.2 Análise Classe Nível Meso**

Conforme citado anteriormente, foram adotadas nessa fase algumas taxonomias para a realização da análise de Classe Nível Meso e que foram utilizadas para a posterior análise de Classe Nível Micro.

É importante enfatizar novamente que um mesmo documento pode ter mais de uma classificação, ou seja, uma patente solicitada pode abordar, ao mesmo tempo, pesquisas sobre “Vírus”, “Finalidade”, “Alga”, “Utilização da alga”, “Teste/método utilizado” e “Perspectiva”.

Analisando a figura 36 que apresenta o quadro geral das taxonomias, pode-se notar que a única taxonomia que não se fez presente em todas as patentes solicitadas foi a “Teste/método utilizado”. As taxonomias restantes foram observadas em todas as 19 patentes solicitadas analisadas.

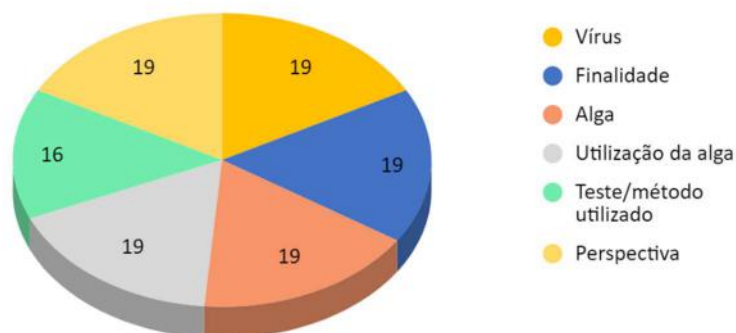


Figura 36: Distribuição das patentes depositadas de acordo com as taxonomias definidas.

### 5.3.3 Análise Classe Nível Micro

Conforme realizado para os artigos científicos e patentes concedidas, a análise de Classe Nível Meso foi detalhada a fim de chegar na análise de Classe Nível Micro, conforme demonstra os próximos tópicos.

#### 5.3.3.1 Vírus

A taxonomia “Vírus” foi observada nas patentes solicitadas analisadas. Pela análise micro esta taxonomia foi dividida em “Coronavírus”, “Outros vírus” e “SARS”.

A figura 37 mostra o resultado encontrado, assim como nas patentes concedidas, “Vírus” é mencionado em todas as patentes depositadas analisadas. “Coronavírus” e “Outros vírus” aparecem em 14 das patentes analisadas, contabilizando 74% do total. A micro “SARS” aparece em 11 patentes solicitadas, representando um total de 58% das patentes.



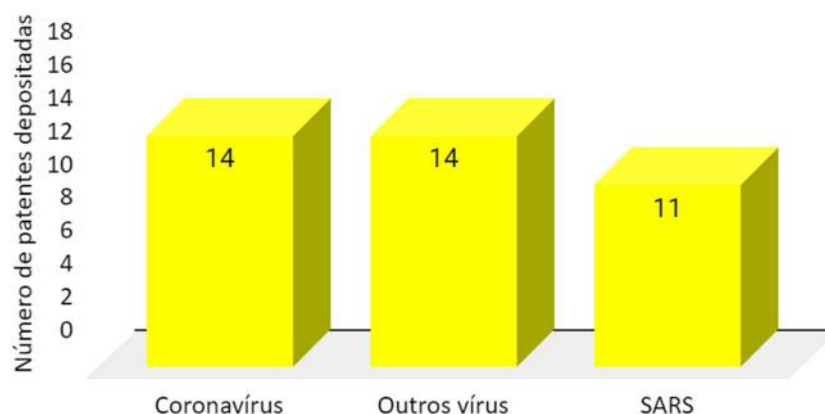


Figura 37: Quantidade de patentes depositadas nas taxonomias de Nível Micro provenientes de "Vírus".

Um exemplo de patente depositada que identifica "Coronavírus" é a patente cujo número é CN107537033A e título "*Vaccine combination, kit and its application*" em que a invenção é uma vacina que combina diferentes tipos de antígenos, incluindo o antígeno de coronavírus canino. A patente EP1857116A1 de título "*Antigen binding polypeptides against spike glycoprotein (S2) of bovine coronavirus*" refere-se à produção de um polipeptídeo de ligação ao antígeno, neste caso que se ligam especificamente a glicoproteína do coronavírus bovino.

Na patente WO2007147404A2 de título "*Pharmaceutical composition with an extracellular polyanion from Arthrospira*", a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para a profilaxia e / ou tratamento de infecções por vírus como o coronavírus humano 229E, que é um tipo de coronavírus que infecta humanos e morcegos.

"SARS" aparece na patente DE102009017716A1 de título "*New polypeptide comprising a variable domain of heavy chain of human or camelids antibody, a constant domain of light chain and optionally a linker, useful for diagnosis, treatment and/or prevention of infections associated with e.g. HIV*". Nela pode-se observar que a menção sobre o vírus acontece através do nome da doença em que a invenção indica a utilização de polipeptídeos e / ou construção de anticorpos sendo particularmente vantajosa na profilaxia, diagnóstico e / ou tratamento de doenças como a SARS.

Já nas patentes que mencionam outros vírus como por exemplo a patente JP2007252357A de título “*New extraction method*”, em que a invenção fornece um novo método de extração capaz de obter o ingrediente ativo, notou-se a menção de vírus do tipo o vírus da hepatite C, do HIV, da AIDS, Influenza, além do coronavírus.

### 5.3.3.2 Finalidade

Conforme descrito nas patentes concedidas, a taxonomia “Finalidade” buscou demonstrar o objetivo/aplicação das patentes solicitadas que correlacionava a ação de algas sobre o coronavírus, podendo ser Vacina, Adjuvante, Polipeptídeo de anticorpo, Extrato, Spray Nasal, Equipamento/Metodologia, Preservação do material bioativo e Composição Antiviral.

A figura 38, ilustra os resultados referentes às finalidades encontradas nas patentes analisadas. Composição antiviral e Equipamento/Metodologia foram os tópicos mais mencionados nesta análise Micro, 5 de 19 patentes fizeram referência a estas duas finalidades. Vacina e Polipeptídeo de anticorpo foram abordados em 4 das 19 patentes depositadas analisadas.

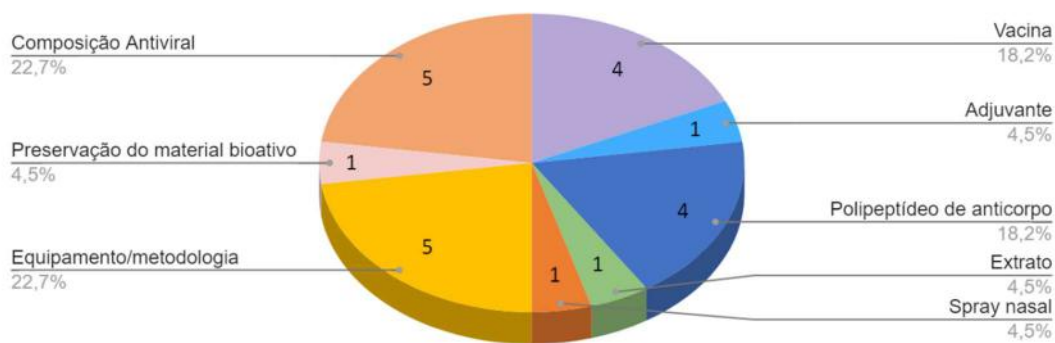


Figura 38: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a “Finalidade”.

Um exemplo de patente depositada que menciona a taxonomia micro Composição antiviral é a patente de número JP2010508014A e título “*Base-modified*

*RNA to increase protein expression*". A invenção tem como finalidade compor produtos farmacêuticos a fim de aumentar a expressão de proteínas para uso no tratamento de infecções. Esta mesma patente também se encontra na micro "Vacina" que também foi uma das micros mais observadas nas patentes depositadas. Sua aplicação faz menção a produtos farmacêuticos para seus usos na preparação de composições, particularmente vacinas, para a prevenção de doenças.

Equipamento/metodologia foi uma finalidade observada em algumas patentes analisadas, como na patente CN101063682A de título "*Novel methods for high efficiency and rapid getting fine three dimensional structure of target protein composite body and target molecule*". A invenção conta com um método eficaz e rápido para extrair a molécula alvo, portanto, notou-se que a finalidade em questão é o método de obter o composto de interesse, na melhor forma de obtê-lo.

Na patente WO2010040545A1 de título "*Proteolytically stable antibody formats*", a aplicação indica a produção de um novo polipeptídeo de ligação ao antígeno, fazendo referência a micro "Polipeptídeo de anticorpo". Assim como na patente WO2010079149A4 cujo título é "*Fusion antibody*" em que aplicação se refere a construção de um monômero de polipeptídeo que se liga a um patógeno e / ou neutraliza seu efeito patogênico, como por exemplo o coronavírus.

### 5.3.3.3 Alga

A taxonomia de nível Meso "Alga" foi usada tanto nos artigos científicos quanto nas patentes concedidas, no entanto, a mesma taxonomia gerou análises de nível Micro distintas dos artigos para as patentes. Em relação aos artigos, a Meso "Alga" levou a análise entre duas micros: "Microalgas" e "Macroalgas". Já na análise Micro observada nas patentes, foram abordados classe de algas como "*Red algae*", "*Green algae*" e "*Brown algae*" e também a própria molécula presente na alga como "*Algal glucan*", "*Algae Hydrochlorate*" e "*Algae Sugar*".

De acordo com a figura 39, "*Green algae*" foi a Micro mais citada nas patentes depositadas analisadas, aparecendo em 5 patentes, logo após, com 3 patentes

identificadas, está “*Algal Glucan*”. Em terceiro lugar aparecem “*Algae Sugar*”, “*Red algae*”, “*Microalga*” e “*Brown algae*” com 2 patentes cada.

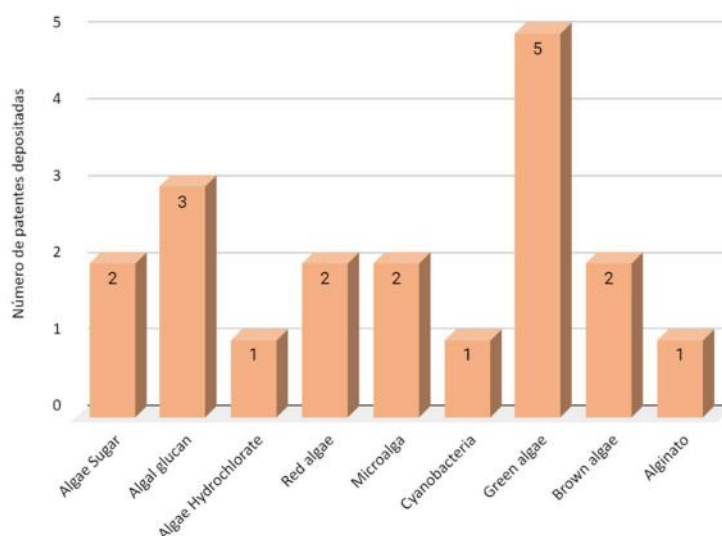


Figura 39: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Alga".

A patente cujo número é JP2007215534A e título “*Discovery of new extraction method*” tem como objetivo fornecer um novo método para extrair um componente ativo, neste contexto a microalga verde *Chlorella* foi mencionada como uma das possíveis fontes da molécula ativa. Já na patente JP2016065037A de título “*Production method of antiviral drug and antiviral drug obtained by method thereof*” a aplicação refere-se a um método para a produção de um agente antiviral obtido a partir de microalgas verde como a *Kokomixa* e a *Chlorella*.

“*Algal glucan*” aparece na patente JP2005528373A de título “*Method using Flt3 ligand in immunization protocol*”. A invenção faz referência a um método de uso de ligante Flt3 (Flt3-L) em um protocolo de imunização para aumentar a resposta imune frente a um antígeno de vacina. Os adjuvantes presentes na vacina são glucanas de algas. Assim como na patente US20190351048A1 cujo título é “*Mers coronavirus vaccine*” em que glucanas de algas são indicadas como possíveis adjuvantes para a produção da vacina em questão.

Outra micro observada foi “*Microalgas*”, mencionada em 2 das patentes depositadas analisadas. Como por exemplo na patente WO2007147404A2 de título “*Pharmaceutical composition with an extracellular polyanion from arthrospira*”, aplicação que visa produzir

uma composição farmacêutica com um poliânion extracelular da alga. A microalga que se apresenta neste caso é a *Arthrospira platensis*, conhecida como *Spirulina*.

“*Red algae*” aparece na patente CN104147603A cujo título é “*Application of novel marine algae extractive composition in preventing virus flu*”. A invenção pertence ao campo das preparações farmacêuticas, e está especificamente relacionada ao spray nasal e à sua preparação que contenha extrato de algas vermelhas.

#### 5.3.3.4 Utilização da alga

Conforme explicitado anteriormente, a “Utilização da alga” faz referência ao emprego das algas no contexto do coronavírus. Pela análise Micro das patentes depositadas foram encontradas duas Micros a mais das encontradas nas patentes concedidas, “Agente protetor” e “Ingrediente ativo”.

A figura 40 mostra a distribuição de patentes depositadas encontradas para a utilização da alga. É possível observar que Extração foi a aplicação mais citada, assim como nas patentes concedidas, representando 26,9% e aparecendo em 7 patentes. Após, nota-se que Adjuvante, Célula hospedeira e Vetor de expressão foram identificados em 3 patentes cada, seguido de Ingrediente Ativo com 3 publicações, Preservante com 2 publicações e por último tem-se: Profilático e Agente protetor estando em apenas 1 patente cada.



Figura 40: Quantidade e percentual de patentes depositadas analisadas referentes a "Utilização da alga".

A patente depositada CN104147603A, por exemplo dentro da micro "Extração", com o título "*Application of novel marine algae extractive composition in preventing virus flu*", diz respeito a uma invenção referente a uma nova composição extrativa de algas marinhas que compreende extrato de algas vermelhas, um agente bacteriostático e água purificada. De acordo com a invenção, o agente bacteriostático é adicionado a um spray nasal, de modo que o extrato de algas marinhas seja impedido de se degradar e ambos efeitos de prevenção da gripe viral e alívio dos sintomas sejam alcançados, portanto, a composição do extrato de algas marinhas pode efetivamente manter a mucosa nasal úmida além de promover a prevenção da gripe.

Outras patentes depositadas que fizeram referência a "Extração", possuíam escopo de uma metodologia de extração de um componente ativo. As patentes "*Discovery of new extraction method*" e "*New extraction method*" do mesmo autor japonês Yoshiaki Nagaura e respectivos números: JP2007215534 e JP2007252357A, são exemplos nos quais um dos objetivos era realizar um método de extração com o propósito de destruir a parede celular de uma alga verde, por exemplo, *Chlorella*, com a finalidade de extrair o ingrediente ativo contido nela. Já a patente japonesa cujo número é JP2016065037A e título "*Production method of antiviral drug and antiviral drug obtained by method thereof*", é descrito um método de extração para a produção de um agente antiviral com atividade contra vírus

envelopados, como o vírus da gripe humana e o coronavírus, usando um polissacarídeo extraído de algas verdes.

Referente a taxonomia micro “Adjuvante”, dentre as analisadas está a de número EP2497479A1 e título “*Extracts from phototropic microorganisms as adjuvants*”, na qual compreende a preparação da composição de um extrato aquoso de um microrganismo fototrófico, a fim de obter um imunoestimulador para produzir uma imunidade ativa. Outros exemplos seriam as patentes “*Base-modified RNA to increase protein expression*” e “*Mers coronavirus vaccine*” de números JP2010508014A e US20190351048A1, respectivamente, que utilizam glucanos derivados de alga como adjuvantes.

As mesmas patentes que mencionaram algas como “Vetor de expressão” também faziam menção delas como “Célula hospedeira”, um exemplo são “*New polypeptide comprising a variable domain of heavy chain of human or camelids antibody, a constant domain of light chain and optionally a linker, useful for diagnosis, treatment and/or prevention of infections associated with e.g. HIV*” de número DE102009017716A1 e “*Fusion antibody*” de número WO2010079149A4, nas quais ambas tem como objetivo a construção de um polipeptídeo (anticorpo) para a fabricação de um medicamento para o tratamento, diagnóstico e / ou prevenção de infecções ao HIV, Hepatite B, SARS, Coronavirus, entre outros.

#### 5.3.3.5 Teste/método utilizado

O resultado encontrado para a taxonomia “Teste/método utilizado” seguiu a mesma tendência das patentes concedidas, em que “*In vivo*” e “*In vitro*” também se fizeram presentes.

A figura 41 ilustra os testes utilizados encontrados nas patentes solicitadas. É possível observar que *in vitro* é a forma mais comum de se testar o método em patentes depositadas, com 16 publicações, seguido de *in vivo* com 9 patentes.

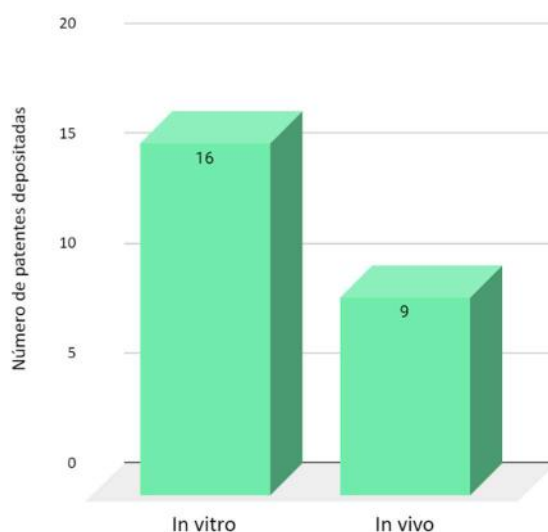


Figura 41: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Teste/método utilizado".

Das 9 patentes que apareceram com testes *in vivo*, todas elas possuem testes *in vitro* também. Como é o caso da “*Mers coronavirus vaccine*” de número US20190351048A1, uma vez que tal invenção se refere a mRNAs adequados para uso como vacinas baseadas em mRNA contra infecções com coronavírus MERS. A composição compreendendo os mRNAs e a utilização das sequências de mRNAs para a preparação de uma composição farmacêutica, especialmente uma vacina para uso na profilaxia ou tratamento de infecções por coronavírus MERS, é de suma importância os diversos testes *in vitro* de síntese e transcrição desse RNA, além de testes *in vivo* para observar sua estabilidade ou degradação por alguma exo ou endonuclease ou ainda testes *ex vivo* para observar a degradação, por exemplo, pelo processo de fabricação antes da administração da vacina ou no curso de preparação da solução de vacina a ser administrada.

A patente “*Antigen binding polypeptides against spike glycoprotein (S2) of bovine coronavirus*” de número EP1857116A1 foi a única que realizou teste de estabilidade além de realizar testes *in vitro*. Um exemplo de um ensaio *in vitro* realizado foi o que avalia o efeito neutralizante dos polipeptídeos de ligação ao antígeno (anticorpo) desta invenção, o “teste de neutralização de vírus”. As células Vero (células de Macaco Verde Africano) são cultivadas em meio MEM a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> e, em condições padrão, o vírus induz alterações citopáticas da monocamada. Anticorpos que se ligam especificamente à glicoproteína *spike* de coronavírus bovino (S2) são adicionados a este sistema para medir



seu efeito neutralizante nas alterações citopáticas e observa-se, então, que os anticorpos protegem as células em monocamada de alterações danosas causadas pelo vírus. Já os estudos de estabilidade tiveram o propósito de examinar o pH e a estabilidade da temperatura dos fragmentos de anticorpo, para esta finalidade, as amostras foram incubadas por vários pontos de tempo em diferentes pH e temperaturas.

### 5.3.3.6 Perspectiva

Para as patentes depositadas, a “Perspectiva” foi referente a tendência ou destino final de determinada patente. Como por exemplo, uma aplicação que visa o diagnóstico, a terapia, a profilaxia ou a composição farmacêutica sobre o coronavírus.

A maioria das patentes fez referência a “Terapia”, totalizando 15 das solicitadas. Em seguida, encontra-se o tema “Profilaxia”, com 11 patentes, e “Composição farmacêutica” com 10 patentes. Por último, a perspectiva de uso para “Diagnóstico” está presente em 3 patentes das analisadas (Figura 42).

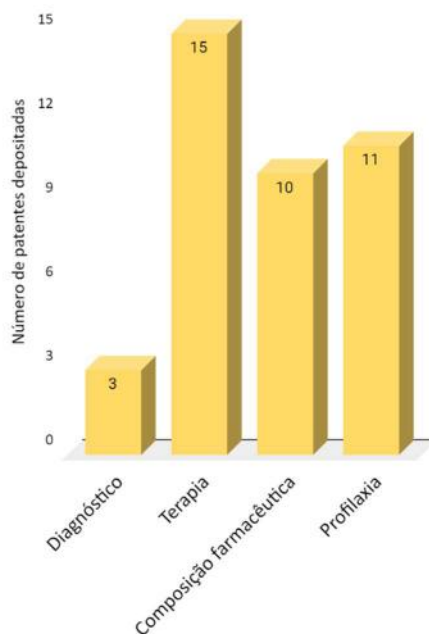


Figura 42: Quantidade de patentes depositadas analisadas referentes a "Perspectiva".

Vale ressaltar que grande parte das patentes não apresenta apenas uma perspectiva, uma vez que a composição farmacêutica proposta na patente pode acarretar uma terapia ou prevenção de alguma doença, por exemplo.

A exemplo de composição farmacêutica, tem-se a patente depositada de número CN107614008A e título "*Carrier formulation*" se refere a uma invenção que fornece os objetivos de composição e preparação da mesma para preservar o vetor viral. Especificamente, a modalidade está relacionada ao agente protetor adequado no qual a formulação e composição de trealose ou seus derivados são aplicados como diluente farmacologicamente aceitável de armazenamento de longo prazo *in vitro* e *in vivo*.

Dentro da perspectiva de terapia, encontra-se a patente CN101063682A, intitulada "*Novel methods for high efficiency and rapid getting fine three dimensional structure of target protein composite body and target molecule target molecule*". Esta invenção fornece um método eficaz e rápido para extrair a molécula alvo e o composto alvo da mistura de produtos naturais que pode vir a ter uma ação terapêutica.

A ação terapêutica pode advir também de um anticorpo, como na patente WO2010040545A1 com título "*Proteolytically stable antibody formats*", esta se refere a um novo polipeptídeo de ligação ao antígeno e / ou construção de anticorpo com uma estrutura de ligação ao antígeno, compreendendo fragmentos variáveis emparelhados cruzados de cadeias leve e pesada, com domínios leves constantes adicionais para facilitar a dimerização intensificada. Tal anticorpo referente à invenção também pode ser utilizado a fins de diagnóstico. Ademais, a patente se refere a um polinucleotídeo que codifica o referido polipeptídeo, um vetor compreendendo o polinucleotídeo e uma célula hospedeira procariótica ou eucariótica compreendendo o polinucleotídeo, o vetor e / ou o polipeptídeo. A invenção também se refere a plantas, suas partes ou microrganismos contendo o polinucleotídeo, o vetor e/ou o polipeptídeo.

Como medida profilática, tem-se o uso de vacinas e a patente JP2005528373A de título "*Method using Flt3 ligand in immunization protocol*" aborda como perspectiva a profilaxia, tendo em vista que a invenção se refere a um método de uso de ligante Flt3 (Flt3-L) em um protocolo de imunização para aumentar uma resposta imune a um antígeno de vacina. As modalidades incluem a administração de ligante Flt3 antes de imunizar um sujeito com a vacina, em que a vacina compreende pelo menos um antígeno formulado em

um ou mais adjuvantes. Também são fornecidos métodos de tratamento e prevenção de doenças e infecções usando o protocolo de imunização com ligante Flt3.

Na figura seguinte, figura 43, o gráfico Explosão Solar mostra de forma geral as análises de Classe Nível Meso e Micro juntas.



Figura 43: Análise de Classe Nível Meso e Micro das patentes depositadas – Gráfico Explosão Solar

#### 5.4. DISCUSSÃO

A partir das análises realizadas na fase pós mapeamento, foi possível notar uma evolução temporal quanto ao número de publicações de artigos científicos e patentes nos últimos anos. Os artigos científicos apresentaram um aumento expressivo no ano de 2020, após o surgimento da pandemia da Covid-19, muito superior aos outros anos. No entanto, não se pode afirmar o mesmo nas patentes analisadas, provavelmente devido ao maior tempo para a concessão de uma patente comparado ao tempo de publicação de um artigo.

O principal país envolvido nos artigos científicos foram os Estados Unidos, seguido da Índia. Vale ressaltar que a Índia é a maior produtora de imunobiológicos do mundo, logo, pode-se explicar uma posição de destaque para este país. Adicionalmente, foi observado uma grande diversidade de países nas publicações de artigos. Já para as patentes, nota-se a predominância dos Estados Unidos tanto nas patentes concedidas quanto solicitadas e a presença também marcante do Japão e da China nas patentes solicitadas.

É importante trazer à atenção que a recorrência de patentes concedidas e solicitadas em um determinado país é considerada como um indicador de avanço tecnológico desse país. Portanto os Estados Unidos com seu poderio científico e os países asiáticos, continente que sofreu com o surto de SARS-CoV em 2003.

Para os artigos, foi visível a liderança de Universidades e Centro de Pesquisas nas publicações. Ademais, o *National Institute of Health* (NIH) se destacou, principalmente pela forte participação do *National Cancer Institute* (NCI). O NCI é o mais antigo e tem o maior orçamento e programa de pesquisa dos 27 institutos e centros do NIH nos Estados Unidos. Paralelamente, o presente estudo não obteve êxito em relação as empresas, tendo em vista que os documentos analisados não fizeram menção a empresas envolvidas nos estudos.

As “Macroalgas” tiveram maior destaque em artigos e patentes concedidas e solicitadas, mais especificamente as algas vermelhas. Também pode-se destacar a espécie *Griffithsia sp*, tipo de alga vermelha que teve presença marcante nos resultados, devido a presença da glicoproteína lectina, sendo forte candidata a composição de um agente antiviral.

Para o “Teste/Método utilizado”, os testes *in vitro* predominaram os resultados dos artigos científicos e patentes concedidas e solicitadas. Tal fato pode ser justificado devido a relevância do assunto ser muito recente, os projetos, portanto, são considerados de longo prazo, ainda em estágio inicial, sendo necessários muitos estudos e ensaios clínicos adiante.

Na “Perspectiva”, a aplicação como Terapia foi a mais identificada nos artigos e patentes solicitadas e concedidas, com inovações quanto a diferentes substâncias presentes nas algas a fim de obter compostos antivirais terapêuticos para o tratamento da doença provocada por coronavírus.

Os artigos científicos deram foco no “Agente antiviral” e o seu mecanismo de obtenção nos estudos, enquanto as patentes se restringiram muito mais no método de “Utilização da alga”. Nas patentes os métodos de extração foram os que tiveram destaque, o tópico que mais foi identificado, enquanto nos artigos o “Método de obtenção do Agente Antiviral” mais citado foi por proteína recombinante.

Neste contexto, vale ressaltar a baixa complexidade do uso de algas por meio de seus extratos posto que o processo de extração é um método bem estabelecido. Em relação a proteína recombinante, o processo é mais complexo referindo-se ao uso de proteínas expressas de forma recombinante em diferentes organismos.

Foi encontrada uma grande variedade de resultados para a “Agente antiviral” nas algas, o que mostra que é uma área com alto potencial para pesquisa e desenvolvimento. Nos artigos os agentes antivirais de maior destaque foram Lectina e Polissacarídeos Sulfatados provenientes de algas vermelhas. Em patentes concedidas e solicitadas apareceram em grande parte as algas verdes, mas sem a menção do composto específico antiviral, possivelmente por questão de sigilo.

Embora a descoberta de novos antivirais baseados em algas seja um campo potencial, os compostos já descritos merecem avaliações para gerar soluções de maneira direta. O composto antiviral isolado de algas mais caracterizado e promissor é, em nossa opinião, o GRFT, dado o amplo conjunto de estudos que apoiam sua atividade contra vírus envelopados, incluindo SARS-CoV-1 e MERS-CoV. As perspectivas de aplicação do GRFT no combate ao COVID-19 são cruciais, uma vez que os ensaios clínicos podem ser implementados em curto prazo, pois o sistema de produção já está estabelecido nas plantas, embora seja possível implementar a sua produção em algas recombinantes.

## CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

### 6.1 CONCLUSÃO

Com o recente surto de pandemia de COVID-19, é urgente retomar a pesquisa de coronavírus para encontrar possíveis agentes terapêuticos contra SARS-CoV-2; tendo em vista aqueles com atividade comprovada contra SARS-CoV-1 como ponto de partida. A biotecnologia de algas tem muito a oferecer na luta contra a SARS-CoV-2, servindo como fonte de compostos antivirais e biológicos avançados, como antígenos e anticorpos. O desenvolvimento de novas ferramentas de engenharia genética está progredindo e elas permitirão melhorias em termos de produção de proteína recombinante, secreção e processamento pós-tradução específico em hospedeiros de algas.

Nos últimos anos, compostos isolados de micro e macroalgas ganharam interesse crescente, como mostram os inúmeros artigos relatando estudos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Embora muitos estudos tenham apresentado seus resultados com qualidade, há alguns pontos que merecem destaque na maioria dos documentos consultados. A frequente falta de clareza na apresentação dos resultados em várias publicações e patentes também foi uma desvantagem na análise dos estudos interessantes e promissores.

Estudos de ensaios clínicos com compostos isolados, infelizmente, são escassos. A razão pela qual este fato ocorre pode ser devida a diversas complicações, como obter as aprovações necessárias para iniciar o estudo, obter voluntários ou obter o composto em quantidades suficientes. Outra falha nos numerosos estudos sobre extratos de algas é o fato de sua composição química não ter sido mencionada ou ser desconhecida, e a extrapolação dos efeitos dos extratos ou algas em seus metabólitos secundários não ser de forma garantida e/ou válida.

Apesar das limitações indicadas, os ensaios clínicos de extrato são relevantes para avaliações qualitativas e de segurança. Em nossa opinião, esses estudos também contribuirão para o interesse da comunidade científica, resultando em uma análise mais profunda que irá descobrir os compostos mais ativos. No entanto, na maioria dos casos, os estudos analisados representam os primeiros passos no caminho para aumentar o

potencial das algas como uma fonte farmacêutica de novos compostos com propriedades promissoras.

Por fim, foi possível notar que a pesquisa na área da ação de algas sobre o coronavírus está em expansão, dado o número de resultados encontrados para os artigos científicos. Entretanto, as poucas patentes encontradas, demonstram a atuação ainda tímida no mercado de algas especificamente como antiviral sobre o coronavírus. Adicionalmente, pouquíssimos artigos eram voltados para produção em escala industrial, sendo a grande maioria na escala de bancada, o que mostra como as pesquisas também estão no estágio inicial. Portanto, é possível perceber que existe um rico e atrativo universo a ser explorado no que se refere ao uso de algas para ação sobre o coronavírus.

## 6.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestões para trabalhos futuros, a ampliação dos campos de busca de artigos científicos e patentes, nas bases de dados utilizadas e em novas bases, de forma a obter resultados mais conclusivos e recentes/atualizados.

No universo das algas é importante reafirmar a necessidade de explorar mais a fundo a biotecnologia que as algas têm a oferecer, posto que são fonte de compostos antivirais e biológicos avançados. Neste contexto, são extremamente relevantes e necessários ainda os ensaios clínicos de extratos provenientes das algas com objetivo de obter avaliações qualitativas e de segurança.

Em relação a metodologia utilizada, a continuação da prospecção tecnológica é também de extrema importância. Portanto, faz-se necessária a avaliação temporal da pesquisa realizada para assim elaborar um roadmap tecnológico, continuação da fase 4 que teve início no presente trabalho, com o objetivo de estabelecer tendências de mercado, estudar trajetórias tecnológicas, perfil das empresas e identificação de oportunidades de novos negócios de maneira mais clara.

Por fim, pode-se notar que os estudos analisados representam os primeiros passos no caminho para aumentar o potencial das algas como uma fonte farmacêutica de novos compostos com propriedades promissoras e suas demais ações sobre vírus.

## CAPÍTULO 7 - REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAOUF, N.; IBRAHEEM, I. B. M.; ABDEL-HAMEED, M.; ELYAMANY, K. Evaluation of antibacterial, antifungal and antiviral activities of ten marine macroalgae from Red Sea, Egypt. **Egypt. J. Biotechnol.**, v. 29, p. 157–172, 2008.
- ACHARYA, P.; LUSVARGHI, S.; BEWLEY, C. A.; KWONG, P. D. **HIV-1 gp120 as a therapeutic target: Navigating a moving labyrinth.** [S. l.]: Informa Healthcare, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1010513>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- AHMED, W. *et al.* First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. **Science of the Total Environment**, v. 728, p. 138764, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>
- AHN, G. *et al.* **Dieckol, a phlorotannin of Ecklonia cava, suppresses IgE-mediated mast cell activation and passive cutaneous anaphylactic reaction.** [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/exd.12814>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- ALENCAR, M. S. M.; PORTER, A. L.; ANTUNES, A. M. S. **Nanopatenting patterns in relation to product life cycle.** *Tecnological Forecasting & Social Change*, v.74, p.1661-1680, 2007.
- ALEXANDRE, K. B.; GRAY, E. S.; MUFHANDU, H.; MCMAHON, J. B.; CHAKAUYA, E.; O'KEEFE, B. R.; CHIKWAMBA, R.; MORRIS, L. The lectins griffithsin, cyanovirin-N and scytovirin inhibit HIV-1 binding to the DC-SIGN receptor and transfer to CD4+ cells. **Virology**, v. 423, n. 2, p. 175–186, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.12.001>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- ANTONY, A.; BLACKBEARD, J.; LESLIE, G. Removal efficiency and integrity monitoring techniques for virus removal by membrane processes. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 42, n. 9, p. 891–933, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10643389.2011.556539>. Acesso em: 21 fev. 2021.



ARIEDE, M.; CANDIDO, T.; MOROCHO-JÁCOME, A.; VELASCO, M.; CARVALHO, J. C.; BABY, A. Cosmetic attributes of algae - A review. **Algal Research**, v. 25, p. 483–487, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.05.019>

BAHRUTH, E. B.; ANTUNES, A. M. S.; BOMTEMPO, J. V. **Prospecção tecnológica na priorização de atividades de CeT. In: Gestão em Biotecnologia**. Editora E-papers. Rio de Janeiro. p. 300–324, 2006.

BALZARINI, J. **Targeting the glycans of glycoproteins: A novel paradigm for antiviral therapy**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1707>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BARRE, A.; DAMME, E. J. M. V.; SIMPLICIEN, M.; BENOIST, H.; ROUGÉ, P. **Man-Specific, GalNAc/T/Tn-Specific and Neu5Ac-Specific Seaweed Lectins as Glycan Probes for the SARS-CoV-2 (COVID-19) Coronavirus**. [S. l.]: NLM (Medline), 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md18110543>

BARRIENTOS, L. G.; O'KEEFE, B. R.; BRAY, M.; SANCHEZ, A.; GRONENBORN, A. M.; BOYD, M. R. Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein, GP1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. **Antiviral Research**, v. 58, n. 1, p. 47–56, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00183-3](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00183-3). Acesso em: 21 fev. 2021.

BARROW, C.; SHAHIDI, F. **Marine Nutraceuticals and Functional Foods**. [S. l.]: CRC Press, 2007. (Nutraceutical Science and Technology). *E-book*. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=TjCH7snFkDcC>

BAYNE, A.-C. V.; BOLTZ, D.; OWEN, C.; BETZ, Y.; MAIA, G.; AZADI, P.; ARCHER-HARTMANN, S.; ZIRKLE, R.; LIPPMEIER, J. C. Vaccination against Influenza with Recombinant Hemagglutinin Expressed by Schizochytrium sp. Confers Protective Immunity. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61790, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061790>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BEGUM, H.; YUSOFF, F. M. D.; BANERJEE, S.; KHATOON, H.; SHARIFF, M. Availability and Utilization of Pigments from Microalgae. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 13, p. 2209–2222, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.764841>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BELOUZARD, S.; MILLET, J. K.; LICITRA, B. N.; WHITTAKER, G. R. **Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein.** [S. l.]: Viruses, 2012.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v4061011>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BELTRÁN-LÓPEZ, J. I.; ROMERO-MALDONADO, A.; MONREAL-ESCALANTE, E.; BAÑUELOS-HERNÁNDEZ, B.; PAZ-MALDONADO, L. M. T.; ROSALES-MENDOZA, S.

*Chlamydomonas reinhardtii* chloroplasts express an orally immunogenic protein targeting the p210 epitope implicated in atherosclerosis immunotherapies. **Plant Cell Reports**, v.

35, n. 5, p. 1133–1141, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00299-016-1946-6>.

Acesso em: 21 fev. 2021.

BHATT, A.; ARORA, P.; PRAJAPATI, S. K. Occurrence, fates and potential treatment approaches for removal of viruses from wastewater: A review with emphasis on SARS-CoV-2. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 8, n. 5, 2020. Disponível

em: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104429>

BOKESCH, H. R.; O'KEEFE, B. R.; MCKEE, T. C.; PANNELL, L. K.; PATTERSON, G. M.

L.; GARDELLA, R. S.; SOWDER, R. C.; TURPIN, J.; WATSON, K.; BUCKHEIT, R. W.;

BOYD, M. R. A potent novel anti-HIV protein from the cultured cyanobacterium *Scytonema varium*. **Biochemistry**, v. 42, n. 9, p. 2578–2584, 2003. Disponível em:

<https://doi.org/10.1021/bi0205698>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BOROWITZKA, M. A. **High-value products from microalgae-their development and commercialisation.** [S. l.]: Springer, 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s10811-013-9983-9>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BOYD, M. R. *et al.* Discovery of cyanovirin-N, a novel human immunodeficiency virus-inactivating protein that binds viral surface envelope glycoprotein gp120: Potential applications to microbicide development. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.

41, n. 7, p. 1521–1530, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.41.7.1521>.

Acesso em: 21 fev. 2021.

CAO, X. **COVID-19: immunopathology and its implications for therapy.** [S. l.]: Nature Research, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>. Acesso em:

21 fev. 2021.

CARDOZO, K. H. M.; GUARATINI, T.; BARROS, M. P.; FALCÃO, V. R.; TONON, A. P.;

LOPES, N. P.; CAMPOS, S.; TORRES, M. A.; SOUZA, A. O.; COLEPICOLO, P.; PINTO, E. **Metabolites from algae with economical impact**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2007.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2006.05.007>

CHAN, J. F. W.; LAU, S. K. P.; TO, K. K. W.; CHENG, V. C. C.; WOO, P. C. Y.; YUE, K. Y. Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 2, p. 465–522, 2015.

Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHEN, X.; SONG, L.; WANG, H.; LIU, S.; YU, H.; WANG, X.; LI, R.; LIU, T.; LI, P. Partial characterization, the immune modulation and anticancer activities of sulfated polysaccharides from filamentous microalgae *Tribonema* sp. **Molecules**, v. 24, n. 2, 2019.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24020322>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHEW, B. P.; PARK, J. S. Carotenoid Action on the Immune Response. *In*: 2004, **Journal of Nutrition**. : American Institute of Nutrition, 2004. Disponível em:

<https://doi.org/10.1093/jn/134.1.257s>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHIU, Y. H.; CHAN, Y. L.; LI, T. L.; WU, C. J. Inhibition of Japanese Encephalitis Virus Infection by the Sulfated Polysaccharide Extracts from *Ulva lactuca*. **Marine Biotechnology**, v. 14, n. 4, p. 468–478, 2012. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s10126-011-9428-x>. Acesso em: 21 fev. 2021.

<https://doi.org/10.1007/s10126-011-9428-x>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CHOI, H. II; HWANG, S. W.; SIM, S. J. **Comprehensive approach to improving life-cycle CO2 reduction efficiency of microalgal biorefineries: A review**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.121879>

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.121879>

CHRISTENSON, L.; SIMS, R. **Production and harvesting of microalgae for wastewater treatment, biofuels, and bioproducts**. [S. l.]: Elsevier, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.05.015>

<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.05.015>

COSSART, P.; HELENIUS, A. Endocytosis of viruses and bacteria. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 8, 2014. Disponível em:

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016972>. Acesso em: 21 fev. 2021.

CROCKETT, S. L.; WENZIG, E. M.; KUNERT, O.; BAUER, R. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. **Phytochemistry Letters**, v. 1, n.

1, p. 37–43, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2007.12.003>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DAR, R. A.; SHARMA, N.; KAUR, K.; PHUTELA, U. G. Feasibility of Microalgal Technologies in Pathogen Removal from Wastewater. *In: Application of Microalgae in Wastewater Treatment*. [S. l.]: Springer International Publishing, 2019. p. 237–268. *E-book*. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-13913-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-13913-1_12). Acesso em: 21 fev. 2021.

DE MARCO, F. **Oxidative stress and HPV carcinogenesis**. [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v5020708>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DE OLIVEIRA ROCHA, H. A.; LINS DE MEDEIROS BEZERRA, L. C.; LOPES DE ALBUQUERQUE, I. R.; SILVA COSTA, L.; PINTO GUERRA, C. M.; DIZ DE ABREU, L.; BONCIANI NADER, H.; LISBOA LEITE, E. A xylogalactofucan from the brown seaweed *Spatoglossum schröderi* stimulates the synthesis of an antithrombotic heparan sulfate from endothelial cells. **Planta Medica**, v. 71, n. 4, p. 379–381, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2005-864110>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DELANKA-PEDIGE, H. M. K.; MUNASINGHE-ARACHCHIGE, S. P.; ZHANG, Y.; NIRMALAKHANDAN, N. **Bacteria and virus reduction in secondary treatment: Potential for minimizing post disinfectant demand**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115802>

DEMURTAS, O. C.; MASSA, S.; FERRANTE, P.; VENUTI, A.; FRANCONI, R.; GIULIANO, G. A Chlamydomonas-Derived Human Papillomavirus 16 E7 Vaccine Induces Specific Tumor Protection. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61473, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061473>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. **A Historical overview of natural products in drug discovery**. [S. l.]: MDPI AG, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DIETRICH, C. P.; FARIAS, G. G. M.; DE ABREU, L. R. D.; LEITE, E. L.; DA SILVA, L. F.; NADER, H. B. A new approach for the characterization of polysaccharides from algae: presence of four main acidic polysaccharides in three species of the class Phaeophyceae.

**Plant Science**, v. 108, n. 2, p. 143–153, 1995. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/0168-9452\(95\)04142-H](https://doi.org/10.1016/0168-9452(95)04142-H)

DILLON, J. C.; PHUC, A. P.; DUBACQ, J. P. **Nutritional value of the alga Spirulina**. [S. l.]: World Rev Nutr Diet, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000424464>. Acesso em: 21 fev. 2021.

DOMS, R. W.; MOORE, J. P. **HIV-1 membrane fusion: Targets of opportunity**. [S. l.]: Rockefeller University Press, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.151.2.f9>. Acesso em: 21 fev. 2021.

FOLADORI, P.; CUTRUPI, F.; SEGATA, N.; MANARA, S.; PINTO, F.; MALPEI, F.; BRUNI, L.; LA ROSA, G. SARS-CoV-2 from faeces to wastewater treatment: What do we know? A review. **Science of the Total Environment**, v. 743, p. 140444, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140444>

GOMAA, H. H. A.; ELSHOUBAKY, G. A. **Antiviral Activity of Sulfated Polysaccharides Carrageenan from Some Marine Seaweeds Available online on International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research**. [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.ijcpr.com](http://www.ijcpr.com). Acesso em: 21 fev. 2021.

GORDON, D. E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>. Acesso em: 21 fev. 2021.

GREGORY, J. A.; SHEPLEY-MCTAGGART, A.; UMPIERREZ, M.; HURLBURT, B. K.; MALEKI, S. J.; SAMPSON, H. A.; MAYFIELD, S. P.; BERIN, M. C. Immunotherapy using algal-produced Ara h 1 core domain suppresses peanut allergy in mice. **Plant Biotechnology Journal**, v. 14, n. 7, p. 1541–1550, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pbi.12515>. Acesso em: 21 fev. 2021.

GULLBERG, R. C.; JORDAN STEEL, J.; MOON, S. L.; SOLTANI, E.; GEISS, B. J. Oxidative stress influences positive strand RNA virus genome synthesis and capping. **Virology**, v. 475, p. 219–229, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.10.037>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HABIB, M.; HASAN, M. **A Review on Culture, Production and Use of Spirulina as**

**Food for Humans and Feed for Domestic Animals and Fish.** [S. l.: s. n.]

HARDOUIN, K.; BEDOUX, G.; BURLLOT, A. S.; DONNAY-MORENO, C.; BERGÉ, J. P.; NYVALL-COLLÉN, P.; BOURGOUGNON, N. Enzyme-assisted extraction (EAE) for the production of antiviral and antioxidant extracts from the green seaweed *Ulva armoricana* (Ulvales, Ulvophyceae). **Algal Research**, v. 16, p. 233–239, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2016.03.013>

HARRISON, S. C. **Viral membrane fusion.** [S. l.]: Academic Press Inc., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.043>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HEMPEL, F.; MAIER, U. G. An engineered diatom acting like a plasma cell secreting human IgG antibodies with high efficiency. **Microbial Cell Factories**, v. 11, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-126>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HENRIKSON, R.; YORO, C.; RUPPERT, R. **Fifth Printing, Revised Edition Online.** [S. l.: s. n.]. Disponível em: [www.spirulinasource.com](http://www.spirulinasource.com). Acesso em: 21 fev. 2021.

HOLDT, S. L.; KRAAN, S. **Bioactive compounds in seaweed: Functional food applications and legislation.** [S. l.]: Springer, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10811-010-9632-5>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HSU, H.; HWANG, P. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. **Clinical and Translational Medicine**, v. 8, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0234-9>. Acesso em: 21 fev. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 21 fev. 2021.

JIA, H. P.; LOOK, D. C.; SHI, L.; HICKEY, M.; PEWE, L.; NETLAND, J.; FARZAN, M.; WOHLFORD-LENANE, C.; PERLMAN, S.; MCCRAY, P. B. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. **Journal of Virology**, v. 79, n. 23, p. 14614–14621, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.79.23.14614-14621.2005>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KHAN, M. I.; SHIN, J. H.; KIM, J. D. **The promising future of microalgae: Current**

**status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products.** [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0879-x>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KHAN, Z.; BHADOURIA, P.; BISEN, P. Nutritional and Therapeutic Potential of Spirulina. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, n. 5, p. 373–379, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920105774370607>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KIURU, P.; VALERIA D'AURIA, M.; MULLER, C. D.; TAMMELA, P.; VUORELA, H.; YLI-KAUHALUOMA, J. **Exploring marine resources for bioactive compounds.** [S. l.]: Georg Thieme Verlag, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383001>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KOLCHINSKY, P.; KIPRILOV, E.; SODROSKI, J. Increased Neutralization Sensitivity of CD4-Independent Human Immunodeficiency Virus Variants. **Journal of Virology**, v. 75, n. 5, p. 2041–2050, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.75.5.2041-2050.2001>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KOYANDE, A. K.; CHEW, K. W.; RAMBABU, K.; TAO, Y.; CHU, D. T.; SHOW, P. L. **Microalgae: A potential alternative to health supplementation for humans.** [S. l.]: Elsevier B.V., 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.001>

KUMAR, S.; MAURYA, V. K.; PRASAD, A. K.; BHATT, M. L. B.; SAXENA, S. K. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). **VirusDisease**, v. 31, n. 1, p. 13–21, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00571-5>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KUPFER, D.; TIGRE, P. B. Prospecção tecnológica. In: Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. CARUSO, L. A.; TIGRE, P. B. (Coord.) Montevideo: CINTERFOR/OIT (Papeles de la Oficina Técnica, 14). p. 77, 2004.

LAI, C. C.; SHIH, T. P.; KO, W. C.; TANG, H. J.; HSUEH, P. R. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges.** [S. l.]: Elsevier B.V., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>. Acesso em: 21 fev. 2021.

LEIBBRANDT, A. *et al.* Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza a virus infection.

- PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014320>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- LODDER, W.; DE RODA HUSMAN, A. M. **SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020. Disponível em:  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30087-X). Acesso em: 21 fev. 2021.
- LOTFI, H.; SHEERVALILOU, R.; ZARGHAMI, N. An update of the recombinant protein expression systems of Cyanovirin-N and challenges of preclinical development. **BiolImpacts**, v. 8, n. 2, p. 139–151, 2018. Disponível em:  
<https://doi.org/10.15171/bi.2018.16>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- LOUREIRO, C.; MEDEMA, M. H.; VAN DER OOST, J.; SIPKEMA, D. **Exploration and exploitation of the environment for novel specialized metabolites**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.017>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- LUSVARGHI, S.; BEWLEY, C. A. Griffithsin: An antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. **Viruses**, v. 8, n. 10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v8100296>
- MALLAPATY, S. **How sewage could reveal true scale of coronavirus outbreak**. [S. l.]: NLM (Medline), 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00973-x>
- MALVE, H. **Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology**. [S. l.]: Medknow Publications, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171700>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- MAYERHOFF, Z.D.V.L. Uma análise sobre os estudos de Prospecção Tecnológica. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Propriedade Industrial, 2008.
- MCCARTY, M. F. **Clinical potential of Spirulina as a source of phycocyanobilin**. [S. l.]: J Med Food, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.621>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- MCCARTY, M. F.; DINICOLANTONIO, J. J. **Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>



MENG, X.; YANG, J.; XU, X.; ZHANG, L.; NIE, Q.; XIAN, M. **Biodiesel production from oleaginous microorganisms**. [S. l.]: Elsevier BV, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.renene.2008.04.014>

MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 42, p. 15214–15219, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407087111>. Acesso em: 21 fev. 2021.

MUHAMMAD, R.; MUJTABA, G.; MEMON, S.; LEE, K.; RASHID, N. Exploring the potential of microalgae for new biotechnology applications and beyond: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 92, 2018.

MULLER, G. Roadmapping. Embedded Systems Institute, jul. 2005. Disponível em: [www.gaudisite.nl](http://www.gaudisite.nl).

MYSLIWA-KURDZIEL, B.; SOLYMOSI, K. Phycobilins and Phycobiliproteins Used in Food Industry and Medicine. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389557516666160912180155>. Acesso em: 21 fev. 2021.

NGO, D. H.; KIM, S. K. **Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae**. [S. l.]: Int J Biol Macromol, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.08.036>. Acesso em: 21 fev. 2021.

NOVETSKY, A. P.; KELLER, M. J.; GRADISSIMO, A.; CHEN, Z.; MORGAN, S. L.; XUE, X.; STRICKLER, H. D.; FERNÁNDEZ-ROMERO, J. A.; BURK, R.; EINSTEIN, M. H. In vitro inhibition of human papillomavirus following use of a carrageenan-containing vaginal gel. **Gynecologic Oncology**, v. 143, n. 2, p. 313–318, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.09.003>. Acesso em: 21 fev. 2021.

O'KEEFE, B. R.; SMEE, D. F.; TURPIN, J. A.; SAUCEDO, C. J.; GUSTAFSON, K. R.; MORI, T.; BLAKESLEE, D.; BUCKHEIT, R.; BOYD, M. R. Potent Anti-Influenza Activity of Cyanovirin-N and Interactions with Viral Hemagglutinin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 8, p. 2518–2525, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2518-2525.2003>. Acesso em: 21 fev. 2021.

OMS. **World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report.** [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 24 nov. 2020.

PAN, S. Y.; ZHOU, S. F.; GAO, S. H.; YU, Z. L.; ZHANG, S. F.; TANG, M. K.; SUN, J. N.; MA, D. L.; HAN, Y. F.; FONG, W. F.; KO, K. M. New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM'S outstanding contribution to modern therapeutics. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/627375>

PARK, J. Y.; KIM, J. H.; KWON, J. M.; KWON, H. J.; JEONG, H. J.; KIM, Y. M.; KIM, D.; LEE, W. S.; RYU, Y. B. Dieckol, a SARS-CoV 3CLpro inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 13, p. 3730–3737, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.026>

PEREIRA, L. **Therapeutic and Nutritional Uses of Algae.** [S. l.]: CRC Press, 2018. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781315152844>. Acesso em: 21 fev. 2021.

PÉREZ, M. J.; FALQUÉ, E.; DOMÍNGUEZ, H. **Antimicrobial action of compounds from marine seaweed.** [S. l.]: MDPI AG, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md14030052>. Acesso em: 21 fev. 2021.

PINIDIS, P.; TSIKOURAS, P.; IATRAKIS, G.; ZERVOUDIS, S.; KOUKOULI, Z.; BOTHOU, A.; GALAZIOS, G.; VLADAREANU, S. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. **Maedica**, v. 11, n. 1, p. 48–54, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465751>. Acesso em: 21 fev. 2021.

PIZZANI, L.; SILVA, R. C.; HAYASHI, M. C. P. I. Bases de dados e bibliometria: A presença da Educação Especial na base Medline. *Revista Brasileira de Biblioteconomia e Documentação. Nova Série, São Paulo*, v.4, n.1, p.68-85, jan./jun. 2008.

PRASEPTIANGGA, D. Algal Lectins and their Potential Uses. **Squalen Bulletin of Marine and Fisheries Postharvest and Biotechnology**, v. 10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.15578/squalen.v10i2.125>

QUADROS, R.; VILHA, A. M. Tecnologias de informação no gerenciamento do processo da inovação. Disponível em:

[http://www.lukatus.com/tecnologias\\_de\\_informacaonogerenciam.pdf](http://www.lukatus.com/tecnologias_de_informacaonogerenciam.pdf). 2009.

RIBEIRO, N. M. Série: Prospecção Tecnológica. p. 194, 2018.

ROMAY, C.; GONZALEZ, R.; LEDON, N.; REMIREZ, D.; RIMBAU, V. C-Phycocyanin: A Biliprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects. **Current Protein & Peptide Science**, v. 4, n. 3, p. 207–216, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389203033487216>. Acesso em: 21 fev. 2021.

ROSALES-MENDOZA, S.; GARCÍA-SILVA, I.; GONZÁLEZ-ORTEGA, O.; SANDOVAL-VARGAS, J. M.; MALLA, A.; VIMOLMANGKANG, S. **The Potential of Algal Biotechnology to Produce Antiviral Compounds and Biopharmaceuticals**. [S. l.]: MDPI AG, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25184049>

SANDA, M.; MORRISON, L.; GOLDMAN, R. N and O glycosylation of the SARS-CoV-2 spike protein. **bioRxiv**, p. 2020.07.05.187344, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.07.05.187344>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SANSONE, C.; BRUNET, C.; NOONAN, D. M.; ALBINI, A. Marine algal antioxidants as potential vectors for controlling viral diseases. **Antioxidants**, v. 9, n. 5, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox9050392>

SATO, Y.; OKUYAMA, S.; HORI, K. Primary structure and carbohydrate binding specificity of a potent anti-HIV lectin isolated from the filamentous cyanobacterium *Oscillatoria agardhii*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 15, p. 11021–11029, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M701252200>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SCHLINDWEIN, A. D.; RIGOTTO, C.; SIMÕES, C. M. O.; BARARDI, C. R. M. Detection of enteric viruses in sewage sludge and treated wastewater effluent. **Water Science and Technology**, v. 61, n. 2, p. 537–544, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2166/wst.2010.845>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SHAJAHAN, A.; SUPEKAR, N. T.; GLEINICH, A. S.; AZADI, P. Deducing the N- And O-glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2. **Glycobiology**, v. 30, n. 12, p. 981–988, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwaa042>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SIDDIQUI, A.; WEI, Z.; BOEHM, M.; AHMAD, N. Engineering microalgae through

chloroplast transformation to produce high-value industrial products. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 67, n. 1, p. 30–40, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bab.1823>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SIMPORE, J.; ZONGO, F.; KABORE, F.; DANSOU, D.; BERE, A.; NIKIEMA, J. B.; PIGNATELLI, S.; BIONDI, D. M.; RUBERTO, G.; MUSUMECI, S. Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 49, n. 6, p. 373–380, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000088889>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SINGH, R. S.; WALIA, A. K. Lectins from red algae and their biomedical potential. **Journal of Applied Phycology**, v. 30, n. 3, p. 1833–1858, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10811-017-1338-5>

SKULBERG, O. M. Microalgae as a source of bioactive molecules - Experience from cyanophyte research. *In*: 2000, **Journal of Applied Phycology**. : Springer Netherlands, 2000. p. 341–348. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/a:1008140403621>

SONG, L.; CHEN, X.; LIU, X.; ZHANG, F.; HU, L.; YUE, Y.; LI, K.; LI, P. Characterization and comparison of the structural features, immune-modulatory and anti-avian influenza virus activities conferred by three algal sulfated polysaccharides. **Marine Drugs**, v. 14, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md14010004>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SOTIROUDIS, T. G.; SOTIROUDIS, G. T. Health aspects of Spirulina (Arthrospira) microalga food supplement. **J. Serb. Chem. Soc**, v. 78, n. 3, p. 395–405, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2298/JSC121020152S>

SPECHT, E. A.; KARUNANITHI, P. S.; GIMPEL, J. A.; ANSARI, W. S.; MAYFIELD, S. P. Host Organisms: Algae. *In*: **Industrial Biotechnology**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. p. 605–641. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527807796.ch16>. Acesso em: 21 fev. 2021.

STIVER, G. The treatment of influenza with antiviral drugs. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 168, n. 1, p. 49–56, 2003.

TANG, F.; CHEN, F.; LI, F. Preparation and potential *in vivo* anti-influenza virus activity of

low molecular-weight κ-carrageenans and their derivatives. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 127, n. 3, p. 2110–2115, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.37502>. Acesso em: 21 fev. 2021.

TAUBENBERGER, J. K.; MORENS, D. M. **The pathology of influenza virus infections**. [S. l.]: Annu Rev Pathol, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316>. Acesso em: 21 fev. 2021.

THUY, T. T. T.; LY, B. M.; VAN, T. T. T.; VAN QUANG, N.; TU, H. C.; ZHENG, Y.; SEGUIN-DEVAUX, C.; MI, B.; AI, U. Anti-HIV activity of fucoidans from three brown seaweed species. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 122–128, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.068>. Acesso em: 21 fev. 2021.

VONSHAK, A. **Spirulina Platensis Arthrospira: Physiology, Cell-Biology And Biotechnology**. [S. l.]: Taylor & Francis, 1997. *E-book*. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=IKaKEqo6pB8C>

WELLS, M. L.; POTIN, P.; CRAIGIE, J. S.; RAVEN, J. A.; MERCHANT, S. S.; HELLIWELL, K. E.; SMITH, A. G.; CAMIRE, M. E.; BRAWLEY, S. H. **Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding**. [S. l.]: Springer Netherlands, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10811-016-0974-5>. Acesso em: 21 fev. 2021.

WU, F. *et al.* SARS-CoV-2 Titers in Wastewater Are Higher than Expected from Clinically Confirmed Cases. **mSystems**, v. 5, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/msystems.00614-20>. Acesso em: 21 fev. 2021.

YAN, N.; FAN, C.; CHEN, Y.; HU, Z. The Potential for Microalgae as Bioreactors to Produce Pharmaceuticals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, p. 962, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17060962>. Acesso em: 21 fev. 2021.

YEO, C.; KAUSHAL, S.; YEO, D. **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible?**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0). Acesso em: 21 fev. 2021.

ZHANG, C. M.; XU, L. M.; XU, P. C.; WANG, X. C. **Elimination of viruses from**

**domestic wastewater: requirements and technologies.** [S. l.]: Springer Netherlands, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2018-3>. Acesso em: 21 fev. 2021.

ZHENG, J.; INOBUCHI, T.; SASAKI, S.; MAEDA, Y.; MCCARTY, M. F.; FUJII, M.; IKEDA, N.; KOBAYASHI, K.; SONODA, N.; TAKAYANAGI, R. Phycocyanin and phycocyanobilin from spirulina platensis protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress.

**American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative**

**Physiology**, v. 304, n. 2, 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00648.2011>. Acesso em: 21 fev. 2021.

ZHU, Y. Z.; QIAN, X. J.; ZHAO, P.; QI, Z. T. How hepatitis C virus invades hepatocytes:

The mystery of viral entry. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 13, p. 3457–

3467, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3457>. Acesso em: 21 fev.

2021.