

Novas abordagens terapêuticas: Compostos antimicrobianos produzidos por algas marinhas

New therapeutic approaches: Antimicrobial compounds produced by marine algae

Nuevos enfoques terapéuticos: Compuestos antimicrobianos producidos por algas marinas

Recebido: 03/10/2022 | Revisado: 12/10/2022 | Aceitado: 13/10/2022 | Publicado: 18/10/2022

Júlia Maria Do Nascimento Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4575-0297>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

João Pedro Lisboa Calado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-9363>
Centro Universitário Brasileiro, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Ana Vitória Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-4456>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Maria Eduarda Moura Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2038-1253>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Bruna Silva De Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8695-3579>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Wildin Da Silva Rorigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9341-6456>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Jade Martini Quintas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7839-7218>
Centro Universitário Estácio de Sá
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Júlia Conceição Bezerra dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6073-2014>
Centro Universitário Maurício de Nassau
E-mail: julianasc.farm@gmail.com

Resumo

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública global. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde classificou essa problemática como prioritária para investimento na prospecção de novos antimicrobianos. Diante da escassez de antimicrobianos eficazes frente a bactérias resistentes, o foco futuro da terapêutica médica e da pesquisa é olhar além dos antimicrobianos tradicionais e buscar alternativas que possam regular a virulência microbiana, bem como a inibição do crescimento. Tendências recentes na pesquisa de drogas de fontes naturais sugerem que as algas, em particular, são promissoras para a descoberta de novas substâncias bioquimicamente ativas. Diante disso, o objetivo deste trabalho é descrever a importância dos estudos dos compostos antimicrobianos que estão presentes nas algas marinhas, visto que, é necessário que haja inovações terapêuticas a fim de poder combater as infecções causadas por bactérias resistentes. A atividade antimicrobiana e antibiofilme de extratos de algas marinhas contra patógenos bacterianos humanos tem sido relatada por estudos recentes, indicando que os extratos de algas marinhas podem representar alternativas terapêuticas diante de bactérias resistentes e da ausência de drogas eficazes para tratamento de infecções causadas por superbactérias. Assim sendo, foi realizada uma revisão bibliográfica de abordagem exploratória, apresentando dados e informações expostas em artigos, revistas e jornais científicos. Foram selecionados 32 artigos compreendidos entre os anos de 2018 a 2021, redigidos nas línguas inglesa e portuguesa. Os dados avaliados foram a importância da produção de novos antimicrobianos, bem como resultados eficazes na utilização de algas marinhas na indústria farmacêutica.

Palavras-chave: Algas marinhas; Antimicrobiano; Resistência bacteriana.

Abstract

Bacterial resistance is a global public health problem. The World Health Organization recently classified this issue as a priority for investment in the search for new antimicrobials. Given the scarcity of effective antimicrobials against resistant bacteria, the future focus of medical therapeutics and research is to look beyond traditional antimicrobials and seek alternatives that can regulate microbial virulence as well as growth inhibition. Recent trends in drug research from natural sources suggest that algae, in particular, hold promise for the discovery of new biochemically active substances. In view of this, the objective of this work is to describe the importance of the studies of antimicrobial compounds that are present in seaweed, since therapeutic innovations are necessary in order to be able to combat infections caused by resistant bacteria. The antimicrobial and antibiofilm activity of seaweed extracts against human bacterial pathogens has been reported by recent studies, indicating that seaweed extracts may represent therapeutic alternatives against resistant bacteria and the absence of effective drugs for the treatment of infections caused by superbacteria. Therefore, a bibliographic review of exploratory approach was carried out, presenting data and information exposed in articles, magazines, and scientific journals. Thirty-two articles ranging from the years 2018 to 2021, written in English and Portuguese languages, were selected. The data evaluated were the importance of the production of new antimicrobials, as well as effective results in the use of seaweed in the pharmaceutical industry.

Keywords: Seaweed; Antimicrobial; Bacterial resistance.

Resumen

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud clasificó este problema como una prioridad para la inversión en la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Dada la escasez de antimicrobianos eficaces contra las bacterias resistentes, el enfoque futuro de la terapéutica y la investigación médica es mirar más allá de los antimicrobianos tradicionales y buscar alternativas que puedan regular la virulencia microbiana, así como la inhibición del crecimiento. Las recientes tendencias en la investigación de fármacos a partir de fuentes naturales sugieren que las algas, en particular, son prometedoras para el descubrimiento de nuevas sustancias bioquímicamente activas. Ante esto, el objetivo de este trabajo es describir la importancia de los estudios de los compuestos antimicrobianos que están presentes en las algas, ya que son necesarias innovaciones terapéuticas para poder combatir las infecciones causadas por bacterias resistentes. Estudios recientes han señalado la actividad antimicrobiana y antibiofilm de los extractos de algas marinas contra los patógenos bacterianos humanos, lo que indica que los extractos de algas pueden representar alternativas terapéuticas contra las bacterias resistentes y la ausencia de fármacos eficaces para el tratamiento de las infecciones causadas por superbacterias. Por lo tanto, se realizó una revisión bibliográfica de enfoque exploratorio, presentando datos e información expuesta en artículos, revistas y periódicos científicos. Se seleccionaron 32 artículos comprendidos entre los años 2018 a 2021, escritos en los idiomas inglés y portugués. Los datos evaluados fueron la importancia de la producción de nuevos antimicrobianos, así como los resultados efectivos en el uso de las algas en la industria farmacéutica.

Palabras clave: Algas marinas; Antimicrobiano; Resistencia bacteriana.

1. Introdução

A descoberta por novos fármacos com eficácia terapêutica tem intensificado a pesquisa a partir de produtos naturais, no intuito de buscar moléculas bioativas a partir de organismos marinhos, possibilita uma variável quantidade de substâncias desconhecidas e que demonstram atividades diversas (Tan *et al.*, 2018). Atualmente, mais de 1.000 compostos de origem marinha são descobertos por ano, tais compostos podem permitir o desenvolvimento de fármacos para diversos tratamentos (Ghareeb *et al.*, 2020).

Estudos feitos no ambiente marinho brasileiro apresentam uma diversidade de compostos químicos tais como alcalóides, peptídeos, policetídeos, por exemplo (Dayanidhi *et al.*, 2021). As pesquisas realizadas com algas marinhas têm crescido nos últimos anos, demonstrando bioatividades importantes como: antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e antitumoral (Honório, 2018).

As algas marinhas são organismos autotróficos, que apresentam um enorme papel na manutenção e sustentação na vida marinha. Elas são classificadas em três divisões ou filos: Rhodophyta (algas vermelhas), Phaeophyta (algas marrons ou pardas) e Chlorophyta (algas verdes) (Fonseca, 2021).

Os compostos fenólicos presentes nas algas as protegem as algas da radiação UV, tais compostos apresenta atividade antioxidante natural, propriedade anti-inflamatória, antialérgicas, antivirais, antitrombóticas, hepatoprotetoras e, principalmente antimicrobiana (Kumar; Goel, 2019). Segundo Thanigaivel, a alga vermelha marinha *Gracilaria foliifera*, foi

capaz de inibir totalmente as infecções causadas pelas bactérias do gênero *Aeromonas* (Thanigaivel *et al.*, 2019). Assim como Karnjana, avaliou a capacidade antibiofilme do extrato etanólico da macroalga marinha vermelha *Gracilaria fisheri*, onde foi observado a diminuição na taxa de crescimento de cepas das bactérias Gram-negativas *Vibrio harveyi* e *V. Parahemolyticus* (Karnjana, 2019).

Diante disso, o objetivo desse trabalho é descrever a importância dos estudos dos compostos antimicrobianos que estão presentes nas algas marinhas, visto que, é necessário que haja inovações terapêuticas a fim de poder combater as infecções causadas por bactérias resistentes que é um dos maiores desafios dos profissionais de saúde.

2. Metodologia

De acordo com Webster e Wastson (2002) “A revisão bibliográfica é considerada um passo inicial para qualquer pesquisa científica”, assim sendo, para a execução da presente pesquisa, foi realizada uma revisão bibliográfica de abordagem exploratória a partir de estudos publicados em artigos científicos encontrados em bases de dados eletrônicas compreendidos entre os anos de 2018 a 2021. De acordo com Gil (2007) “a pesquisa bibliográfica possui caráter exploratório, pois permite maior familiaridade com o problema, aprimoramento de ideias ou descoberta de intuições.” Diante disso, os dados avaliados foram a importância da produção de novos antimicrobianos, bem como resultados eficazes na utilização de algas marinhas na indústria farmacêutica. A partir disso, tornou-se possível trazer uma nova perspectiva sob a temática já exposta na literatura, podendo ser utilizado como fonte para novos rumos de pesquisa e desenvolvimento na área, tratando-se de uma revisão sistemática, que segundo, Webster e Wastson (2002) “contribui para o desenvolvimento de uma base sólida de conhecimento, facilitando o desenvolvimento da teoria em áreas onde já existem pesquisas, e também, identificando áreas onde há oportunidades para novas pesquisas.”

De modo a facilitar a compreensão e análise dos dados, subdividiu-se os tópicos em:

1. Biodiversidade e o ambiente marinho de acordo com os conceitos de Lopes (2020), Fonseca (2021) e Machado, (2019).
2. Algas marinhas, sob a visão de Cardoso (2018), Machado (2019), Fonseca (2021) e Filho (2022), trazendo uma abordagem sobre suas características e aplicações na indústria.
3. A importância de novos antimicrobianos em concordância com estudos de Taconelli (2018) Collignon (2019), Beggs (2019), Mancuso (2021), Majumder (2020) Das (2022), Vishwakarma e Vavilala (2019), Rex (2019) e Capillo (2018). Além de dados da World Health Organization (2021).
4. Por fim, utilizaram-se as sínteses de Mukherjee (2021), Teo (2019), Jun (2018), Klimjit (2021), Singkoh (2021), Little (2021) e Santhakumaran (2020) para trazer uma abordagem sobre antimicrobianos produzidos por algas marinhas.

A critério de exclusão, os artigos sem acesso ao texto completo, ou publicados em anos anteriores a 2018 foram descartados, assim como os redigidos em espanhol, e com abordagem de algas marinhas na produção alimentícia.

3. Resultados e Discussão

3.1 Biodiversidade e o ambiente marinho

De acordo com a literatura, a biodiversidade é definida como a variabilidade entre os seres vivos de quaisquer espécies, compreendendo ainda a diversidade dentro de espécies, entre espécies e de ecossistemas (art.2º,III, da Lei n. 9.985/2000), sendo constituída por toda forma de vida da biosfera. Para que haja sustentabilidade dos ecossistemas, a biodiversidade existe através de interação contínua e ininterrupta, e é a base de atividades tais como agrícolas, pecuárias, pesqueiras e florestais (Fonseca, 2021).

O planeta terra tem em sua composição 70% de água, que se dá através dos oceanos interconectados entre si, que são os oceanos Pacífico, Atlântico, Índico, Ártico e Antártico, neles encontramos um conjunto de golfos, baías e mares, que em menores dimensões são também o meio para uma abrangente diversidade marinha (Lopes, 2020).

O ambiente marinho é composto por variadas espécies, muitas delas ainda desconhecidas, representando 95% da biosfera e 32 dos 33 filos animais. Essa diversidade de espécies genéticas além dos habitats são responsáveis pela modulação de respostas dos organismos presentes (Fonseca, 2021). Os organismos marinhos habitam num ambiente altamente competitivo, assim sendo, alguns organismos desenvolvem adaptações fisiológicas em resposta às pressões ecológicas. Os organismos sésseis marinhos como algas, esponjas e corais possuem um sistema imunológico primitivo e produzem compostos químicos tóxicos como forma de defesa, eles produzem alguns metabólitos, classificados como secundários que podem atuar regulando funções biológicas específicas, entretanto, devido ao volume de água do mar esses metabólitos são diluídos (Machado, 2019).

3.2 Algas Marinhas:

As algas marinhas (do latim: *alga -e*, "planta marinha"), embora diversificadas, enquanto algumas formadas por apenas uma célula outras são organizadas em diferentes tipos de colônias, possuem também características em comum, todas elas são eucariontes, autótrofos fotossintetizantes dotadas de clorofila. Habitam tanto em regiões polares como em águas tropicais (Machado, 2019).

No Brasil, há 818 espécies de algas marinhas, de diversas formas, essa grande diversidade é vista como grande potencial de pesquisa, principalmente, devido à atividade biológica apresentada pelas algas, elas são os organismos aquáticos mais antigos, tendo relatos de existência desde o período pré-cambriano, em torno de 3,5 bilhões de anos atrás. Possuem papel essencial na manutenção e controle do ecossistema, pois servem de berçário e refúgio para espécies variadas (Fonseca, 2021).

Elas podem, ainda, serem microscópicas ou macroscópicas. Geralmente, são classificadas de acordo com sua coloração, podendo ser divididas entre algas vermelhas (Filo Rhodophyta), algas verdes (Filo Chlorophyta) e algas pardas (Filo Ochrophyta). (Machado, 2019).

As algas vermelhas (*Rhodophyta*), possuem 6.000 espécies, em sua grande maioria habitantes de ambiente marinho, tendo poucas espécies em água doce, como o gênero *Cyanidium*. As algas vermelhas são encontradas em regiões polares e tropicais, são constituídas por clorofila do tipo *a*, com a presença das ficobilinas, que conferem a cor vermelha, são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica e alimentícia, por possuírem substâncias próprias que são empregadas como espessantes e gelificantes, por exemplo (Cardoso, 2018).

As algas pardas (*Phaeophyta*), são multicelulares e em sua maioria marinhas, são organismos bentônicos e seus pigmentos são a clorofila "a" e "c" e ficoxantina. Possuem parede celular composta por celulose e ácido algínico, além disso, são conhecidas por habitarem zonas temperadas, frias e polares (Arenhart, 2020). Representam o grupo de algas mais importante da biodiversidade marinha. Podem ser representadas por ordens Dictyotales e Fucales. A ordem Dictyotales possui cerca de 20 gêneros, divididos em grupos químicos, que variam de acordo com sua composição, são eles *Styopodium*, *Dictyopteris*, e o grupo *Dictyota*. As macroalgas *Styopodium zonale* Papenfuss é a única espécie do gênero encontrada no litoral brasileiro, essa espécie apresenta importantes atividades farmacológicas (Cardoso, 2018).

As algas verdes (*Chlorophyta*) possuem em torno de 17.000 espécies, sendo assim, o grupo mais diversificado. Têm parede celular formada por celulose polissacarídeos não celulósicos, em sua coloração possuem clorofila "a" e "b", carotenos e xantofilas. São responsáveis pela origem de plantas terrestres. (Chaves, 2022). São amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, assim como, na alimentícia. Em sua maioria, apresentam valores nutricionais capazes de servirem como fonte de proteína, minerais e vitaminas de A a E (Chaves, 2022).

3.3 A importância de novos antimicrobianos:

A disseminação de bactérias resistentes a antibióticos é uma grande ameaça à saúde associada a índices elevados de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Devido ao seu impacto na saúde pública e na sociedade, a resistência bacteriana foi classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma prioridade global para investimento em novos medicamentos (Tacconelli *et al.*, 2018). Em 2017, a OMS estabeleceu uma lista prioritária de bactérias resistentes, designadas pela sigla ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*), porque representam uma maior ameaça para os seres humanos para apoiar o desenvolvimento de medicamentos eficazes para tratamento de infecções causadas por bactérias multidroga-resistentes (Tacconelli *et al.*, 2018).

A problemática da resistência bacteriana vai além da transferência de genes de resistência e do ambiente hospitalar, outros fatores contribuem para disseminação de microrganismos resistentes como o uso na pecuária e agricultura. Ademais, saneamento básico deficiente e condições de higiene precárias favorecem a propagação da resistência bacteriana. O movimento local e global de alimentos, animais e pessoas são meios pelos quais as bactérias resistentes podem se disseminar amplamente (Collignon; Beggs, 2019). Atualmente, a resistência aos antimicrobianos é responsável pela morte de pelo menos 700.000 pessoas por ano em todo o mundo. Sem novos e melhores tratamentos, a OMS prevê que esse número pode chegar a 10 milhões em 2050, agravando o atual problema de saúde pública (Mancuso *et al.*, 2021).

Apesar da crescente conscientização sobre a ameaça iminente da resistência bacteriana aos antibióticos, o desenvolvimento de tratamentos antimicrobianos eficazes tão necessários permanece sem êxito, de acordo com um relatório da OMS, nenhum dos 43 antibióticos atualmente em desenvolvimento clínico são promissores no combate das bactérias resistentes e mais perigosas do mundo (Who, 2021). Segundo a OMS, o declínio do investimento privado e a falta de inovação na prospectar novos antibióticos estão minando os esforços para combater infecções causadas por bactérias resistentes. Dessa forma, nunca a ameaça da resistência antimicrobiana foi tão grave e a necessidade de soluções mais urgentes foi tão imediata como nos dias atuais (Who, 2020). Infelizmente, à medida que o desafio da resistência antimicrobiana se agrava, nos aproximamos de um momento crítico, devido à ausência de antibióticos eficazes (Majumder *et al.*, 2020).

A falta de sucesso no desenvolvimento de antibióticos destaca a necessidade de acelerar os esforços e explorar abordagens terapêuticas inovadoras para o tratamento de infecções bacterianas, variando de anticorpos para bacteriófagos, peptídeos antimicrobianos, nanopartículas, inibidores de pequenas moléculas e terapias que apoiam a resposta imunológica do paciente e enfraquecem os danos provocados pela bactéria (Das *et al.*, 2022).

Diante do aumento contínuo da resistência bacteriana, muitas soluções estão sendo buscadas em paralelo, incluindo agentes antibacterianos 'não tradicionais' dentre as alternativas para encontrar novos agentes antimicrobianos uma delas tem sido estudar algas marinhas com potencial antibacteriano (Rex *et al.*, 2019). Nos últimos anos, a produção de novos compostos bioativos diminuiu. Em contrapartida, na busca de agentes antimicrobianos, compostos marinhos têm sido isolados e caracterizados com propriedades antibacterianas (Capillo *et al.*, 2018).

3.4 Antimicrobianos produzidos por algas marinhas:

As algas marinhas são ricas em flavonóides e outros bioativos intermediários metabólicos. Esses metabólitos apresentam uma variedade de importantes atividades biológicas, incluindo atividade antimicrobiana. Foi em 1944 que Pratt demonstrou pela primeira vez a atividade de *Chlorella* frente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Mukherjee *et al.*, 2021). Segundo estudo *in vivo*, extratos de algas marinhas vermelhas da espécie *Eucheuma cottonii* auxiliaram a cicatrização de feridas devido suas propriedades antibacterianas e adstringentes atribuídas a presença de flavonóides e triterpanóides. A avaliação *in vitro* da atividade antibacteriana dos extratos da alga *E. cottonii* demonstrou ação contra o *S. aureus* que poderia

prevenir a infecção da ferida. Isso pode ser benéfico na cicatrização de feridas, prevenindo mais danos nos tecidos. Assim, é possível que futuramente os extratos de *E. cottonii* sejam utilizados como uma das alternativas aos curativos para tratamento de feridas (Teo et al. 2021).

Além da atividade antibacteriana, a atividade antibiofilme também tem sido relatada por alguns estudos que avaliaram a ação de extratos de algas marinhas frente bactérias patogênicas. De acordo com Vishwakarma & Vavilala (2019), polissacarídeos sulfatados extraídos da alga verde *Chlamydomonas reinhardtii* apresentaram ação antibacteriana frente às bactérias *Bacillus subtilis*, *Streptococcus*, *Neisseria mucosa* e *Escherichia coli*. Além disso, esses polissacarídeos erradicaram efetivamente, em até 90%, os biofilmes pré-formados. Esses resultados que indicam que provavelmente os polissacarídeos sulfatados extraídos da alga verde *Chlamydomonas reinhardtii* são agentes antibiofilme eficientes, que podem atuar em todas as etapas da formação do biofilme, ou seja, adesão, maturação e dispersão, prevenindo assim a resistência antimicrobiana apresentada por essas superbactérias (Vishwakarma ; Vavilala 2019).

Com base nos resultados obtidos no estudo realizado por Capillo *et al* (2018), extratos metanólicos e etanólicos da alga vermelha *Gracilaria gracilis* podem ser úteis para isolar produtos químicos que atuam como agente antibacteriano contra *B. subtilis* (Cappilo et al., 2018). A atividade antimicrobiana e antibiofilme de extratos de algas marinhas pode ser atribuída aos polissacarídeos sulfatados presentes nessas algas que exercem atividades contra patógenos bacterianos humanos (Jun *et al.*, 2018). A atividade antimicrobiana de diferentes extratos de algas é também atribuída principalmente a terpenóides e flavonoides (Klimjit *et al*, 2021).

Um estudo fitoquímico avaliou as algas marrons da espécie *Padina australis* e detectou além da presença de flavonóides, esteróides, saponinas e taninos, também a atividade antibacteriana frente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Singkoh, *et al.*, 2021). As microalgas verdes também apresentam atividades antibacterianas, variando de acordo com a cepa da alga, cepa do patógeno bacteriano e solvente usado para extrair os metabólitos. A produção de compostos antibacterianos auxilia direta ou indiretamente na sobrevivência de microalgas verdes em ambientes extremos (Little *et al.*, 2021). A biomassa de algas como *P. quaternaries*, *M. bisecta*, *S. bijuga* e *B. minor* foram identificadas como espécies promissoras de algas de rápido crescimento com um potencial antibacteriano relativamente alto frente cepas de bactérias patogênicas (Santhakumaran *et al.*, 2020).

4. Conclusão

Diante da crescente incidência de resistência bacteriana, faz-se necessária e urgente a produção de novos antimicrobianos. De acordo com a literatura, as algas marinhas apresentam grande potencial para a indústria farmacêutica, no combate à resistência bacteriana, como por exemplo, os polissacarídeos extraídos das algas verdes, que apresentaram ação antibacteriana frente às bactérias *Bacillus subtilis*, *Streptococcus*, *Neisseria mucosa* e *Escherichia coli*. Ademais, estudos sugerem que, as algas marrons apresentam atividade antibacteriana em bactérias gram-positivas e gram-negativas, e as algas vermelhas apresentam agente antibacteriano contra *B. subtilis*. No Brasil, há 818 espécies de algas marinhas, de variadas formas e espécies, sendo assim, de grande potencial para pesquisas com resultados eficazes.

A ampla biodiversidade encontrada no Brasil, somada à inovação exposta nesse trabalho traz novos rumos à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos, principalmente, tendo em vista a grande atividade biológica apresentada pelas algas. Embora, seja crescente a conscientização sobre a ameaça de resistência bacteriana, nenhum dos antibióticos em desenvolvimento clínico, até o presente momento, são promissores. Diante disso, a necessidade de inovação e busca por novos compostos se faz urgente para os próximos anos. Tendo em vista que, atualmente, a resistência aos antimicrobianos é responsável pela morte de pelo menos 700.000 pessoas por ano em todo o mundo podendo chegar a 10 milhões em 2050.

Assim sendo, como sugestão para pesquisas futuras, é possível trazer enfoque para a utilização de fontes naturais como promissoras para a descoberta de novas substâncias bioquimicamente ativas.

Referências

- Capillo, G., Savoca, S., Costa, R., Sanfilippo, M., Rizzo, C., Giudice, A. L., Albergamo, A., Rando, R., Bartolomeo, G., Spanò, N. & Faggio, C. (2018). New Insights into the Culture Method and Antibacterial Potential of *Gracilaria gracilis*. *Marine drugs*, 16(12), 492-502.
- Cardoso, I. L. A. (2018). Extração e análise de compostos com potencial antibacteriano e antifúngico da alga vermelha *Grateloupia turuturu*. (Tese de Doutorado). Universidade de Coimbra.
- Collignon, P. & Beggs, J. J. (2019). Facilitadores socioeconômicos do contágio: fatores que impulsionam a epidemia de resistência antimicrobiana. *Antibiotics (Basel)*, 8(3), 86.
- Das, R., Kotra, K., Singh, P., Loh, B., Leptihn, S. & Bajpai, U. (2022). Alternative Treatment Strategies for Secondary Bacterial Fungal Infections Associated with COVID-19. *Infectious diseases and therapy*, 11(1), 53-78.
- Dayanidhi, D. L., Thomas, B. C., Osterberg, J. S., Vuong, M., Vargas, G., Kwartler, S. K., Schmaltz, E., Dunphy-Daly, M. M., Schultz, T. F., Rittschof, D., Eward, W.C., Roy, C. & Somarelli, J. A. (2021). Exploring the diversity of the marine environment for new anti-cancer compounds. *Frontiers in Marine Science*, 7, 614766.
- Filho, C. & Pereira, G. (2022). Avaliação da atividade osteogênica e antidipogênica de polissacarídeos sulfatados de macroalgas marinhas verdes.
- Fonseca, C. I. R. (2021). Caracterização da atividade antimicrobiana da alga *Plocamium cartilagineum* para aplicações biotecnológicas. (Tese de Doutorado). Universidade de Lisboa, faculdade de ciências.
- Ghareeb, M. A., Tammam, M. A., El-Demerdash, A. & Atanasov, A. G. (2020). Insights about clinically approved and Preclinically investigated marine natural products. *Current Research in Biotechnology*, 2, 88-102.
- Gil, A. *Como elaborar projetos de pesquisa*. Atlas: São Paulo, 2007.
- Honório, A. E. (2018). Avaliação química e biológica de fungos endofíticos associados as algas marinhas *Acanthophora spicifera*, *Dichotomaria marginata* e *Sargassum vulgare*.
- Karnjana, K., Soowannayan, C. & Wongprasert, K. (2019). Ethanolic extract of red seaweed *Gracilaria fisheri* and furanone eradicate *Vibrio harveyi* and *Vibrio parahaemolyticus* biofilms and ameliorate the bacterial infection in shrimp. *Fish & Shellfish Immunology*, 88, 91-101.
- Klimjit, A., Praiboon, J., Tiengrim, S., Chirapart, A. & Thamlikitkul, V. (2021). Phytochemical composition and antibacterial activity of brown seaweed, *Padina australis* against human pathogenic bacteria. *Journal of Fisheries and Environment*, 45(1), 8-22.
- Kumar, N. & Goel, N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370.
- Jun, J., Jung, M., Jeong, I., Yamazaki, K., Kawai, Y. & Kim, B. (2018). Antimicrobial and antibiofilm activities of sulfated polysaccharides from marine algae against dental plaque bacteria. *Marine drugs*, 16(9), 301.
- Little, S. M., Senhorinho, G. N. A., Saleh, M., Basiliko, N. & Scott, J. A. (2021). Antibacterial compounds in green microalgae from extreme environments: a review. *Algae*, 36(1), 61-72.
- Lopes, S. S. G. (2020). Atividades antioxidante, antimicrobiana e fitotóxica dos extratos etanólicos das macroalgas marinhas vermelhas *Bryothamnion seaforthii* e *B. triquetrum* coletadas na praia de Paracuru, Ceará.
- Machado, M. A. V. (2019). Organismos Marinhos como Fonte de Novos Fármacos. (Tese de Doutorado). Universidade de Lisboa – Portugal.
- Majumder, M. A. A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M. & Hilaire, M. G. (2020). Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infection and drug resistance*, 13, 4713-4738.
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E. & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, 10, 1-14.
- Mukherjee, G. & Mukhopadhyay, B., Sil, A. K. (2021). Edible marine algae: a new source for anti-mycobacterial agents. *Folia Microbiologica*, 66(1), 99-105.
- Rex, J. H., Lynch, H. F., Cohen, I. G., Darrow, J. J. & Outtersson, K. (2019). Designing development programs for non-traditional antibacterial agents. *Nature Communications*, 10(3436), 1-10.
- Santhakumaran, P., Ayyappan, S. M. & Raio, J. J. (2020). Aplicações nutraceuticas de vinte e cinco espécies de microalgas verdes de rápido crescimento, conforme indicado pelo seu conteúdo antibacteriano, antioxidante e mineral. *Algal Research*, 47, 101878.
- Singkoh, M. F. O., Katill, D. Y. & Rumondor, M. J. (2021). Phytochemical screening and antibacterial activity of brown algae *Padina australis* from Atep Oki Coast, East Lembean of Minahasa. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation*, 14(1), 455-461.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, N., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U. & Magrini, M. (2018). WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 18(3), 318-327.

Tan, X., Zhou, Y., Zhou, X., Xia, X., Wei, Y., He, L., Tang, H. & Yu, L. (2018). Diversity and bioactive potential of culturable fungal endophytes of *Dyosma versipellis*, a rare medicinal plant endemic to China. *Scientific Reports*, 8(1), 5929.

Teo, B. S. X., Gan, R. Y., Aziz, S. A., Sirirak, T., Asmani, M. F. M. & Yusuf, E. (2021). In vitro evaluation of antioxidant and antibacterial activities of *Eucheuma cottonii* extract and its in vivo evaluation of the wound-healing activity in mice. *J Cosmet Dermatol*, 20(3), 993-1001.

Thanigaivel, S., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A. & Thomas, J. (2019). Protective efficacy of microencapsulated seaweed extracts for preventing *Aeromonas* infections in *Oreochromis mossambicus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 218 (1), 36-45.

Vishwakarma J. & Vavilala S. L. (2019). Evaluating the antibacterial and antibiofilm potential of sulphated polysaccharides extracted from green algae *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Appl Microbiol*, 127(4), 1004-1017.

Webster, J., Watson, J.T. (2002). Analyzing the past to prepare for the future: writing a literature review. *MIS Quarterly & The Society for Information Management*, 26(2), 13-23.

World Health Organization. (2020). Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections. [Internet]. Geneva: WHO, [cited 2020 Jan 17]. <https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>.