

Atividade biológica das microalgas em dermatófitos: Revisão

Biological activity of microalgae in dermatophytes: Review

Actividad biológica de microalgas frente a dermatofitos: Revisión

Recebido: 26/07/2022 | Revisado: 06/08/2022 | Aceito: 08/08/2022 | Publicado: 17/08/2022

Vivian Marina Gomes Barbosa Lage

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-8548>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: vivianmarina@hotmail.com

Kathleen Ramos Deegan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-3040>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: kathdeegan@msn.com

Gabriela Fontes Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6989-6819>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: gabbfontes@outlook.com

Cristiane de Jesus Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2745-6588>
Embrapa Mandioca e Fruticultura, Brasil
E-mail: cristiane.barbosa@embrapa.br

Suzana Telles da Cunha Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9099-324X>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: stcunhalima@ufba.br

Resumo

As microalgas são consideradas uma rica fonte de metabólitos biologicamente ativos com potencial uso farmacológico. Na indústria farmacêutica, extratos microalgais se destacam por apresentarem importantes atividades biológicas, como a antifúngica. As dermatofitoses são micoses cutâneas ocasionadas por fungos denominados dermatófitos, microrganismos que possuem um biotropismo especial por tecidos queratinizados. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca da atividade biológica de extratos e compostos das microalgas em fungos dermatófitos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Google Scholar. Após a busca, foram selecionados 18 artigos publicados entre os anos de 1960 e 2021, nos idiomas inglês e francês. Quatro grupos de microalgas já foram explorados quanto à atividade antifúngica: clorófitas, diatomáceas, dinoflagelados e cianobactérias, totalizando 40 espécies de microalgas já testadas em 19 espécies de dermatófitos. As diatomáceas e cianobactérias possuem o maior número de testes realizados contra dermatófitos. As espécies de dermatófitos mais testadas foram o *T. rubrum* e o *T. menthagrophytes*. Os extratos de *S. platensis*, *C. Braunii*, *T. nodosa* e *T. tenuis* e os compostos isolados das espécies de dinoflagelados *Goniodoma* sp., *G. toxicus* e *Amphidinium* sp. apresentaram maior atividade inibitória. A falta de padronização dos testes e o potencial antifúngico das microalgas já registrado para os dermatófitos, encoraja a realização de novos estudos para contemplar a grande biodiversidade e testar o efeito sinérgico aditivo com drogas comerciais.

Palavras-chave: Microalgas; Bioextratos; Dermatofitoses; Atividade antifúngica.

Abstract

Microalgae are considered a rich source of biologically active metabolites with potential pharmacological use. In the pharmaceutical industry, microalgae extracts are found to present important biological activities, such as antifungal. Dermatophytosis are cutaneous mycoses caused by fungi called dermatophytes, microorganisms that have a special biotropism for keratinized tissues. The aim of this work was to conduct a literature review on the biological activity of microalgae extracts and compounds in dermatophyte fungi. This is a narrative review of the literature, carried out in the databases PubMed, LILACS, SciELO and Google Scholar. After search, eighteen articles published between 1960 and 2021, in English and French, were selected. Four groups of microalgae have already been explored for their antifungal activity: chlorophytes, diatoms, dinoflagellates and cyanobacteria, totaling 40 species of microalgae already tested in 19 species of dermatophytes. Diatoms and cyanobacteria have the largest number of tests performed against dermatophytes. The most tested species of dermatophytes are *T. rubrum* and *T. menthagrophytes*. The extracts of *S. platensis*, *C. Braunii*, *T. nodosa* and *T. tenuis* and the compounds isolated from the dinoflagellates *Goniodoma* sp., *G. toxicus* and *Amphidinium* sp. have the greatest inhibitory activity. The lack of standardization of tests and the

antifungal activity of microalgae extracts already registered for dermatophytes encourages the carrying out of new studies to contemplate the great biodiversity and test the synergistic effect with commercial antifungals.

Keywords: Microalgae; Bioextracts; Dermatophytosis; Antifungal activity.

Resumen

Las microalgas se presentan como una fuente valiosa de metabolitos biológicamente activos, con potencial uso farmacológico. En la industria farmacéutica, los extractos de microalgas se han destacado por sus importantes actividades biológicas, incluso la actividad antifúngica. Las dermatofitosis son micosis cutáneas causadas por hongos denominados dermatofitos, microorganismo que presenta biotropismo para los tejidos queratinizados. El objetivo de este trabajo consiste en generar una revisión bibliográfica respecto la actividad biológica de extractos y compuestos de microalgas frente a hongos dermatofitos. Consiste en una revisión narrativa de la literatura, en que se ha utilizado los portales web y bases de datos de PubMed, LILACS, SciELO y Google Scholar. Tras la búsqueda, se han seleccionado 18 artículos publicados entre los años 1960 y 2021, en inglés y francés. Se han evaluado cuatro grupos de microalgas respecto a su actividad antifúngica: clorofitas, diatomeas, dinoflagelados y cianobacterias, totalizando 40 especies de microalgas probadas contra 19 especies de dermatofitos. Las diatomeas y las cianobacterias tienen el mayor número de pruebas realizadas contra los dermatofitos. Las especies de dermatofitos más estudiadas han sido *T. rubrum* y *T. menthagrophytes*. Los extractos obtenidos de *S. platensis*, *C. braunii*, *T. nodosa* y *T. tenuis* han mostrado una mayor actividad inhibitoria en los hongos estudiados, además de compuestos aislados de las especies de dinoflagelados *Goniodoma* sp., *G. toxicus* y *Amphidinium* sp.. La falta de estandarización de las pruebas y el hecho de que ya se hayan identificado las actividades antifúngicas de las especies de microalgas para el control de los dermatofitos, anima a realizar más estudios centrados en la biodiversidad y el efecto sinérgico con los fármacos comerciales.

Palabras clave: Microalgas; Bioextractos; Dermatofitosis; Actividad antifúngica.

1. Introdução

As microalgas são microrganismos fotossintezantes que combinam água e dióxido de carbono atmosférico com a luz solar para produzirem variadas formas de energia e biomassa (Rizwan, et al., 2018). São consideradas uma rica fonte de metabólitos biologicamente ativos e com potencial aplicação biotecnológica, sendo empregadas na indústria alimentícia, produção de cosméticos e fármacos, biocombustíveis, bioindicadores ambientais, biorremediações e biomedicina (Sathasivam, et al., 2019). Dentro da área farmacológica, diversas substâncias extraídas das microalgas já foram relatadas desempenhando atividades biológicas, como antitumoral, antioxidante, imunomoduladora, anti-hipertensiva, antibacteriana, antiviral e antifúngica (Kiran & Mohan, 2021).

Nos últimos anos, o surgimento de fungos resistentes a fármacos tornou-se uma situação alarmante em todo o mundo (Khurana, et al., 2019). Consequentemente, este fato levou a um renovado interesse de pesquisas direcionadas a estes patógenos, principalmente para a busca por novos medicamentos e tratamentos alternativos (Al-Janabi & Al-Khikani, 2020). Nessa busca, os produtos naturais são considerados a maior aposta e, dentre eles, os extraídos das microalgas recebem destaque por sua rica composição em metabólitos secundários biologicamente ativos e suas diversas propriedades biológicas já registradas (Falaise, et al., 2016).

A dermatofitose, também conhecida como tinea, é uma doença causada por fungos filamentosos denominados dermatófitos (Burstein, et al., 2020). Estes microrganismos possuem um biotropismo especial por tecidos de estruturas queratinizadas, infectando principalmente a pele, os pelos e as unhas (Peres, et al., 2010). É considerada uma das doenças mais comuns entre humanos e animais, além de possuir uma ampla disseminação zoonótica, principalmente devido ao relacionamento estreito do ser humano com os animais domésticos (Al-Janabi & Al-Khikani, 2020). O aumento do número de cepas de dermatófitos resistentes nos últimos anos levou a um renovado interesse de pesquisas direcionadas a estes parasitas, principalmente para a busca de novos fármacos e tratamentos alternativos (Khurana, et al., 2019).

A presente revisão de literatura serve como referência sobre os estudos que avaliaram a atividade biológica de extratos e compostos de microalgas em fungos dermatófitos.

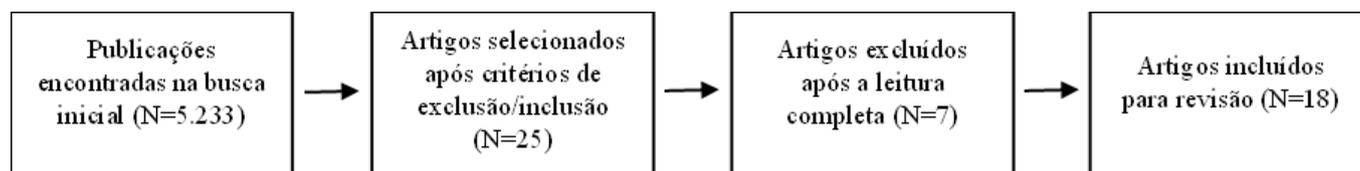
2. Metodologia

O presente artigo é uma revisão narrativa (RN), onde é construído um resumo da literatura acerca de determinado tema visando a descrição do estado da arte sob o ponto de vista teórico ou contextual (Horsley, 2019). A RN é uma forma não sistemática de revisar a literatura, sendo um processo mais simplificado e com a possibilidade de abordar um tema de forma livre, sob a ótica e análise crítica dos autores (Casarin, et al., 2020). Para isso, foram seguidos os critérios de construção de uma RN propostos por Roman e colaboradores (2017).

Nesta revisão, o tema em questão foi a atividade antifúngica de extratos e compostos de microalgas sob espécies de dermatófitos, sendo realizada a partir da busca por artigos científicos relacionados ao assunto. As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Google Scholar. O corte temporal empregado foi de janeiro de 1960 a dezembro de 2021. A estratégia de busca foi igual em todas as bases de dados. As palavras-chave foram pesquisadas nos idiomas português, inglês, espanhol e francês. Os descritores e termos consultados nas buscas foram: Microalga/ Microalgae/ Microalgas/ Microalgues AND Dermatófitos/ Dermatophytes/ Dermatofitos/ Dermatophytes, assim como Microalga/ Microalgae/ Microalgas/ Microalgues AND Fungo/ Fungi/ Hongo/ Champignon.

Para a seleção dos artigos usou-se os seguintes critérios de inclusão: (I) Artigos científicos originais publicados em periódicos nacionais e internacionais; (II) Artigos nos idiomas português, inglês, espanhol e francês; (III) Artigos publicados entre 1960 e 2021; (IV) Artigos que testaram a ação antifúngica de extratos de microalgas em fungos dermatófitos; (V) Estudos experimentais *in vivo* ou *in vitro*. Foram excluídos os estudos: (I) No formato de cartas, editoriais, notícias, comentários e estudos de caso; (II) Artigos com acesso restrito; (III) Publicados em outros idiomas; (IV) Publicados fora do período de 1960 a 2021; (V) Artigos de revisão e capítulos de livros; (VI) Estudos clínicos da doença. O fluxograma a seguir representa o processo de busca e seleção dos artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma horizontal do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

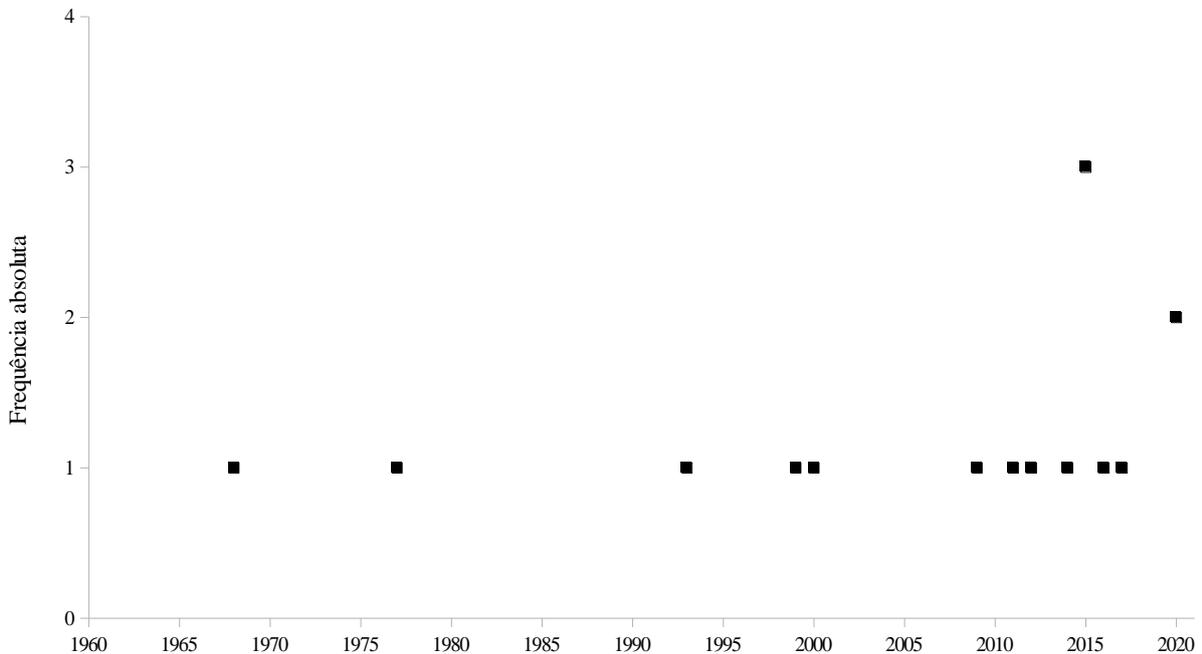
3. Resultados e Discussão

Foram selecionados 18 artigos que testaram a atividade antifúngica de extratos de microalgas em dermatófitos. Os primeiros trabalhos foram publicados entre as décadas de 60 e 70, tendo como foco as diatomáceas e os dinoflagelados (Sharma, et al., 1968; Gueho, et al., 1977). Há um maior número de artigos publicados entre 2009 e 2020 (Figura 2), fato que pode ser explicado pelo aumento do interesse na bioprospecção de agentes antifúngicos, devido ao aumento de relatos de fungos resistentes aos azóis (Ghannoum, 2016).

As espécies de microalgas estudadas pertencem a quatro grupos de microalgas: clorofíceas, diatomáceas, dinoflagelados e cianobactérias (Figura 3). Entre estes grupos, as cianobactérias possuem o maior número de estudos registrados reportando atividade inibitória contra espécies de dermatófitos, com dez artigos selecionados. As clorofíceas e as diatomáceas foram as que tiveram menos estudos publicados, totalizando três artigos para cada. Os dinoflagelados foram testados em quatro trabalhos publicados. Desta busca, dois artigos testaram extratos de ambas: clorofíceas e cianobactérias. O grupo das diatomáceas possui o maior número de espécies de algas, tipos de extratos e fungos testados (Figura 3). As espécies

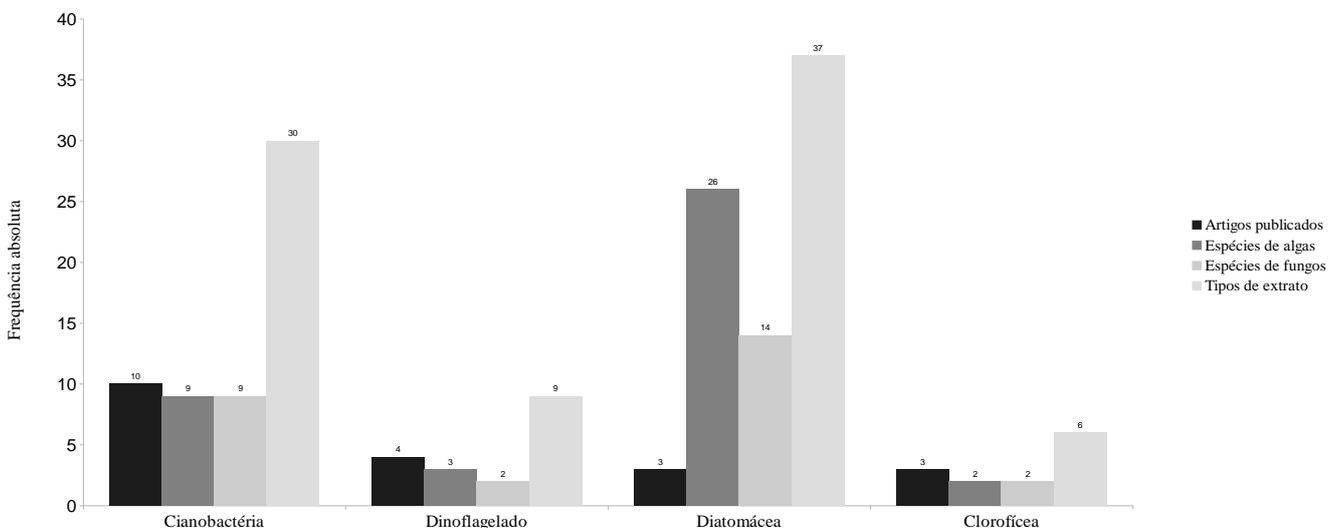
de microalgas mais testadas foram a *S. platensis*, com 23 extratos, a *C. lauderi*, com 16 extratos, e a *T. frauenfeldii*, com 12 extratos.

Figura 2. Frequência absoluta de artigos publicados por ano.



A figura representa um gráfico de pontos (*Dot plot*) acerca da frequência absoluta de artigos publicados por ano referente a temática atividade antifúngica de microalgas sob espécies de dermatófitos. No eixo X está inserido o corte temporal aplicado a busca (1960 a 2021) e no eixo Y a frequência absoluta de artigos encontrados. Fonte: Autores.

Figura 3. Frequência absoluta de artigos publicados, espécies de algas, de fungos e tipos de extratos testados, por grupo de microalga.



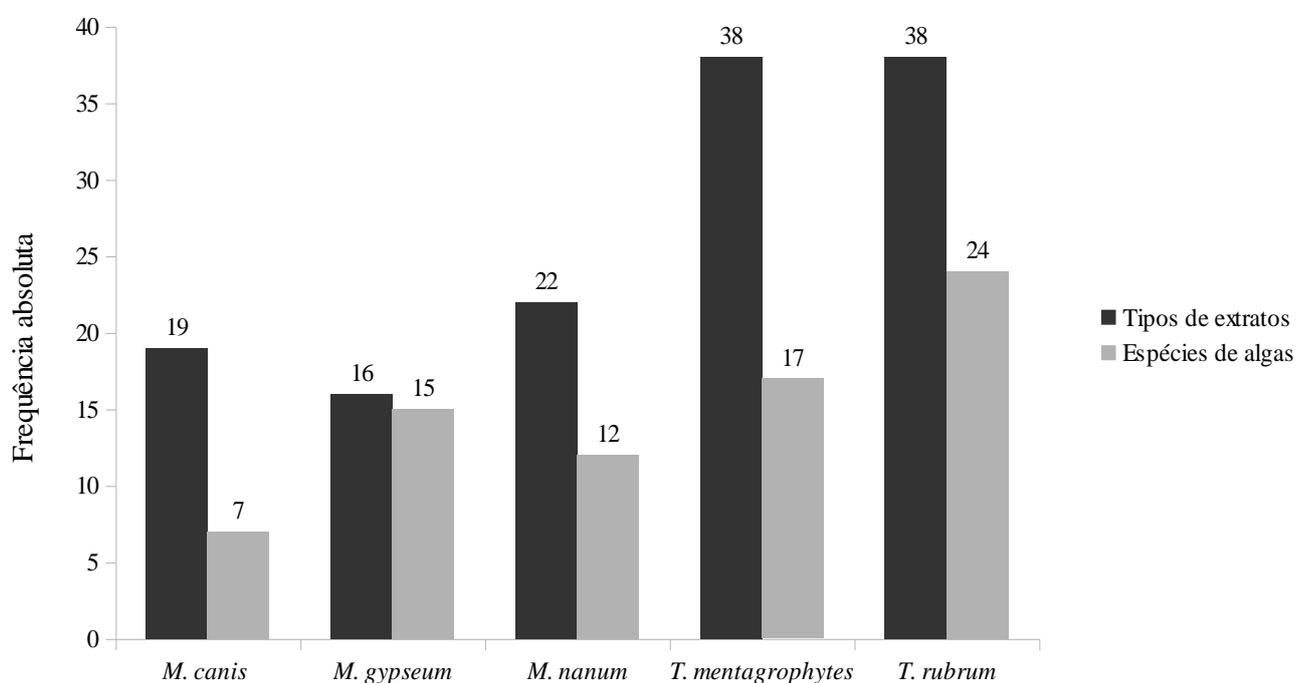
A figura representa um esquema gráfico acerca da frequência absoluta de artigos publicados, espécies de algas, de fungos e tipos de extrato testados por grupo de microalga. No eixo X estão inseridos os grupos de microalgas encontrados na busca (Cianobactérias, dinoflagelados, diatomáceas e clorofíceas) e no eixo Y a frequência absoluta encontrada relacionada a quatro variáveis: 1- Artigos publicados; 2- Espécies de algas; 3- Espécies de fungos e 4- Tipos de extratos. Fonte: Autores.

As espécies de dermatófitos mais testadas foram *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. nanum*, *M. canis* e *M. gypseum* (Figura 4), o que é condizente com o fato destes microrganismos serem os grupos de fungos filamentosos mais detectados infectando humanos e animais domésticos (Peres, et al., 2010).

As metodologias mais utilizadas para avaliação do potencial antifúngico foram a difusão em ágar, com oito artigos, seguido da disco-difusão, com seis artigos publicados. A microdiluição em caldo foi utilizada em quatro artigos e a macrodiluição em caldo em uma publicação. Apenas um trabalho realizou experimentação controlada *in vivo* em ratos, testando tratamento tópico de pomada preparada à base da microalga (Tabelas 1 a 4).

Os compostos testados variaram entre extratos brutos de cultura de microalga, extratos com solventes de diferentes polaridades e novos compostos isolados (Tabelas 1 a 4).

Figura 4. Frequência absoluta de extratos e espécies de microalgas testados por espécie de dermatófito.



A figura representa um gráfico de barras acerca da frequência absoluta de tipos de extratos e espécies de algas testados por espécie de dermatófito. No eixo X estão inseridas as espécies de dermatófitos mais encontradas na busca (*M. canis*; *M. gypseum*; *M. nanum*; *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*) e no eixo Y a frequência absoluta relacionada a tipos de extratos microalgais (gráfico preto) e espécies de algas (gráfico cinza). Fonte: Autores.

Microalgas e dermatófitos

A busca por compostos bioativos com propriedades antifúngicas entre as microalgas iniciou-se mais tarde do que a triagem por compostos com atividade antibacteriana (Falaise, et al., 2016). Esta busca tardia está relacionada ao fato de que os fungos só começaram a ser considerados patógenos humanos por volta de 1970, quando a taxa de infecções fúngicas em pacientes internados em hospitais aumentou, assim como a taxa de mortalidade associada (Peres, et al., 2010).

Atualmente, com a crescente participação das microalgas na área de biotecnologia e recursos associados, a busca por novos compostos bioativos oriundos de microalgas com atividade antifúngica vem sendo cada vez mais explorada (Kiran & Mohan, 2021). Dentro desse contexto, os trabalhos já realizados testam o potencial inibitório frente a fungos de interesse em diversas áreas, como agronomia, veterinária e saúde humana.

Clorofíceas

A maioria dos trabalhos antimicrobianos com clorofíceas concentra-se nos potenciais antibacteriano e antiviral, tendo alguns compostos já isolados relacionados como fontes de atividade antimicrobiana (Falaise, et al., 2016). Para os fungos, ainda existem poucos trabalhos publicados acerca do potencial das clorófitas. Extratos brutos e fracionados de diferentes espécies de clorófitas já foram testados contra fungos patogênicos de humanos e animais (Najdenski, et al., 2013), assim como fitopatógenos (Vehapi, et al., 2018), ambos apresentando expressiva atividade de inibição do crescimento fúngico. Para os dermatófitos, até o momento, as únicas clorofíceas que tiveram seu potencial antifúngico explorado foram a *Chlorella vulgaris* (El-Sheekh, et al., 2015; El-Sheekh, et al., 2016) e a *Scenedesmus quadricauda* (Al-Rekabi, 2011).

Al-Rekabi (2011) avaliou a atividade antifúngica da clorofíceas *S. quadricauda* frente a quatro espécies de fungos, sendo dois destes dermatófitos, *T. rubrum* e *M. canis*. O extrato aquoso da microalga foi testado por meio das metodologias de difusão em ágar e ágar-diluição. Na difusão em ágar, a concentração de 400 µg/mL, gerou halos de inibição para as duas espécies de dermatófitos, de 3 mm para *T. rubrum* e de 2 mm para *M. canis*. No teste de ágar-diluição, a microalga inibiu o crescimento do *T. rubrum* e do *M. canis*, ambos com as taxas de Concentração Inibitória Mínima (CIM) igual a 400 µg/mL e Concentração Fungicida Mínima (CFM) igual a 1250 µg/mL (Tabela 1).

A susceptibilidade dos dermatófitos *T. rubrum* e *M. canis* também foi avaliada por El-Sheekh e colaboradores (2015). Extratos etanólico, metanólico, clorofórmico e etil acetanólico da clorofíceas *C. vulgaris* foram testados por meio do método de difusão em ágar na concentração de 50 mg/mL e nas concentrações entre 1 e 200 mg/mL para determinação da concentração inibitória mínima. Todos os extratos avaliados apresentaram potencial antifúngico contra as cepas testadas. O extrato metanólico apresentou maior inibição, com halo de 38 mm para *T. rubrum* e de 40 mm para *M. canis* e CIM de 12.5 mg/mL para ambos, concentração inibitória 50 vezes maior que a encontrada por Al-Rekabi (2011) no teste com o extrato aquoso de *S. quadricauda* (Tabela 1).

No estudo de El-Sheekh e colaboradores (2016), o potencial antifúngico do extrato metanólico da microalga *C. vulgaris* foi avaliado em experimento *in vivo* frente ao dermatófito *M. canis*. Para a realização dos testes, camundongos foram infectados com o patógeno avaliado e, após o surgimento de lesões na derme, foram tratados com uma pomada feita a partir do extrato metanólico da microalga. A avaliação dos resultados foi feita a partir do exame histológico dos tecidos infectados e o extrato foi considerado ativo frente ao dermatófito *M. canis* (Tabela 1).

Tabela 1. Atividade antifúngica de extratos de clorófitas sob dermatófitos (CIM: Concentração Inibitória Mínima; CFM: Concentração Fungicida Mínima; N.A.: Não avaliado).

Espécies de microalgas	Extrato	Dermatófitos testados	Modelo de ensaio	Metodologia	Concentração /Halo (mm)	CIM (µg/mL)	CFM (µg/mL)	Referências			
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	aquoso	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Ágar-diluição	N.A.	400	1250	Al-Rekabi (2011)			
				Difusão em ágar	400 µg/mL	3	N.A.				
		<i>M. canis</i>		Ágar-diluição	N.A.	400	1250				
				Difusão em ágar	400 µg/mL	2	N.A.				
<i>Chlorella vulgaris</i>	etanólico	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Difusão em ágar	50000 µg/mL			El-Sheekh e colaboradores (2015)			
		<i>M. canis</i>							28.67±1.16	N.A.	
	metanólico	<i>T. rubrum</i>							34.33±1.16		
		<i>M. canis</i>							38.67±1.53	12500	
	etil acetanólico	<i>T. rubrum</i>							40.33±0.58	12500	N.A.
		<i>M. canis</i>							18.33±1.53		N.A.
	clorofórmico	<i>T. rubrum</i>							22.00±1.73		
		<i>M. canis</i>							12.00±0.0		N.A.
<i>Chlorella vulgaris</i>	metanólico	<i>M. canis</i>	<i>in vivo</i>	Tratamento tópico, experimento controlado	N.A.		N.A.	El-Sheekh e colaboradores (2016)			

Fonte: Autores.

Diatomáceas

As diatomáceas já foram testadas contra diversos fungos patogênicos de humanos e animais, como *Candida albicans*, assim como fungos fitopatogênicos, como *Aspergillus niger*, apresentando potente atividade inibitória (Sherief, et al., 2020). Para os dermatófitos, poucos trabalhos foram publicados até o momento, contudo, os estudos publicados contemplaram 26 espécies de microalgas e 37 tipos de extratos em 14 espécies de fungos (Figura 3), com 16 testes realizados com extratos da espécie *Chaetoceros lauderi*, a mais explorada do grupo (Tabela 2) (Gueho, et al., 1977; Viso, et al., 1986; Walter & Mahesh, 2000).

Viso e colaboradores (1986) avaliaram o potencial antifúngico, por meio da difusão em ágar, de extratos brutos de 15 diatomáceas, sendo 11 destas espécies do gênero *Chaetoceros*. Duas cepas de dermatófitos foram testadas (*N. gypsea* e *T. rubrum*). As microalgas *C. lauderi* e *C. didymus* inibiram o crescimento de ambos os dermatófitos avaliados e as microalgas *C. diadema* e *Asterionella glacialis* inibiram apenas o *T. rubrum*. A diatomácea *C. lauderi* também foi testada por Gueho e colaboradores (1977), utilizando a metodologia de macrodiluição em caldo contra 14 espécies de dermatófitos e foi capaz de inibir o crescimento de todos na concentração de 25 mg/mL (Tabela 2).

Walter e Mahesh (2000) avaliaram o potencial antifúngico do extrato bruto de onze espécies de diatomáceas sobre oito cepas de fungos patogênicos, sendo dois dermatófitos (*N. nana* e *T. mentagrophytes*). A metodologia empregada foi a de disco-difusão. As espécies *Nitzschia sigma* e *Thalassiothrix frauenfeldii* apresentaram zona de inibição e foram testadas suas frações cetônica, clorofórmica, clorofórmica-metanólica, metanólica-aquosa e aquosa, através do método de disco-difusão. Os discos foram impregnados com 0,5 mL dos extratos. O extrato cetônico de *N. sigma* apresentou maiores halos de inibição para *T. mentagrophytes* (2 mm) e *N. nana* (0,5 mm), seguido do extrato clorofórmico que apresentou halos de 0.5 mm para ambas. Para a microalga *T. frauenfeldii*, os extratos mais ativos também foram o cetônico, com halo de 1.0 mm para *N. nana*, e o clorofórmico, com halo de 0.5 mm para *N. nana* (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade antifúngica de extratos de diatomáceas sob dermatófitos (CIM: Concentração Inibitória Mínima; CFM: Concentração Fungicida Mínima; N.I.: Não informado; N.A.: Não avaliado; S.I.: Sem inibição).

Espécies de microalgas	Extrato	Dermatófitos testados	Modelo de ensaio	Metodologia	Concentração /Halo (mm)	CIM (µg/mL)	CFM (µg/mL)	Referências
<i>Chaetoceros lauderi</i>	aquoso	<i>E. floccosum</i>	in vitro	Macrodiluição em caldo	N.A.	25000	N.A.	Gueho e colaboradores (1977)
		<i>M. audouini</i>						
		<i>M. ferrugineum</i>						
		<i>M. canis</i>						
		<i>M. gypseum</i>						
		<i>M. nanum</i>						
		<i>M. persicolor</i>						
		<i>T. interdigitale</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
		<i>T. rubrum</i>						
		<i>T. schoenleinii</i>						
		<i>T. soudanense</i>						
<i>T. tonsurans</i>								
<i>T. violaceum</i>								
<i>Asterionella glacialis</i>		<i>M. gypseum</i>			670000 células/mL	S.I.		
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros affinis</i>		<i>M. gypseum</i>			165000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros brevis</i>		<i>M. gypseum</i>			126000 células/mL	S.I.		
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros diadema</i>		<i>M. gypseum</i>			290000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros pseudocurvisetus</i>		<i>M. gypseum</i>			267000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros danicus</i>		<i>M. gypseum</i>			16000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros didymus</i>		<i>M. gypseum</i>			140000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros lauderi</i>	cultura bruta	<i>M. gypseum</i>	in vitro	Difusão em ágar	29000 células/mL		N.A.	Viso e colaboradores (1986)
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros protuberans</i>		<i>M. gypseum</i>			94500 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros socialis</i>		<i>M. gypseum</i>			161000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros simplex</i>		<i>M. gypseum</i>			N.C.			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Chaetoceros septentrionalis</i>		<i>M. gypseum</i>			966000 células/mL	S.I.		
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Fragilaria pinnata</i>		<i>M. gypseum</i>			310000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Thalassiosira sp.</i>		<i>M. gypseum</i>			103000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Rhizosolenia sp.</i>		<i>M. gypseum</i>			47000 células/mL			
		<i>T. rubrum</i>						

<i>Biddulpha mobiliensis</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Chaetoceros lorenzianus</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Climacosphenya moniligera</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Coscinodiscus excentricus</i>		<i>M. nanum</i>				S.I.		
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Fragilaria oceanica</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Leptocylindrus danicus</i>	cultura bruta	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Navicula longa</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Nitzschia sigma</i>		<i>M. nanum</i>				1		
		<i>T. mentagrophytes</i>				2		
<i>Pleurosigma angulatum</i>		<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Skeletonema costatum</i>		<i>M. nanum</i>				S.I.		
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Thalassiothrix frauenfeldii</i>		<i>M. nanum</i>	in vitro	Disco-difusão	0,5 mL	1	N.A.	Walter e Mahesh (2000)
		<i>T. mentagrophytes</i>				2		
<i>Nitzschia sigma</i>	cetônico	<i>M. nanum</i>				S.I.		
		<i>T. mentagrophytes</i>				2		
	clorofórmico	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
clorofórmico-metanólico	clorofórmico-metanólico	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
	metanólico-aquoso	<i>M. nanum</i>					S.I.	
		<i>T. mentagrophytes</i>						
aquoso	<i>M. nanum</i>							
	<i>T. mentagrophytes</i>							
<i>Thalassiothrix frauenfeldii</i>	cetônico	<i>M. nanum</i>				1		
		<i>T. mentagrophytes</i>						
	clorofórmico	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
clorofórmico-metanólico	clorofórmico-metanólico	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>				S.I.		
	metanólico-aquoso	<i>M. nanum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
aquoso	<i>M. nanum</i>							
	<i>T. mentagrophytes</i>							

Fonte: Autores.

Dinoflagelados

Os dinoflagelados possuem um grande potencial antimicrobiano, com diversos compostos químicos já isolados e patenteados apresentando esta atividade (Kiran & Mohan, 2021). Para os fungos, os dinoflagelados já apresentaram atividade inibidora contra uma ampla gama de organismos, sendo que para os dermatófitos apenas os gêneros *Goniodoma*, *Gambierdiscus* e *Amphidinium* tiveram o seu potencial avaliado. O grande diferencial deste grupo de microalgas é que alguns compostos químicos já foram isolados e associados à atividade antidermatófitos, tais como o “goniodomin” (Sharma, et al., 1968), o ácido gambérico (Nagai, et al., 1993) e a anfidinina (Kubota, et al., 2014; Kubota, et al., 2015).

Sharma e colaboradores (1968) isolaram e identificaram um novo composto denominado “goniodomin” a partir de dinoflagelados do gênero *Goniodoma*. O potencial antifúngico deste novo composto foi avaliado por meio da disco-difusão,

diante de diferentes cepas fúngicas, incluindo o dermatófito *T. mentagrophytes*. Na concentração de 0.5 µg/mL o composto demonstrou atividade inibitória, com halo de 3 mm (Tabela 3).

Dois compostos isolados a partir do dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*, denominados ácido gambérico “A” e “B”, tiveram o seu potencial antifúngico testado frente a oito cepas de fungos patogênicos, dentre eles dermatófitos das espécies *E. floccosum* e *T. mentagrophytes*, por meio da metodologia de microdiluição em caldo (Nagai, et al, 1993). O ácido gambérico “B” apresentou menor valor de CIM que o ácido gambérico “A” frente ao *E. floccosum* (CIM: 1.56 µg/mL e 3.13 µg/mL, respectivamente). Frente ao *T. mentagrophytes*, ambos apresentaram valor de CIM igual a 0.78 µg/mL (Tabela 3).

Novos policetídeos, denominados anfidininas e amphidinolida foram isolados a partir do dinoflagelado *Amphidinium* sp. (Kubota, et al., 2014; Kubota, et al., 2015). Estes novos compostos foram avaliados quanto ao seu potencial antifúngico por meio da microdiluição em caldo frente dermatófito *T. mentagrophytes*. As anfidinas “C”, “D” e “E” apresentaram CIM de 16 µg/mL, a anfidina “F” e a amphidinolida “Q” apresentaram CIM de 32 µg/mL (Kubota, et al., 2014), e a anfidina “G” apresentou IC₅₀ igual a 8 µg/mL (Kubota, et al., 2015) (Tabela 3).

Tabela 3. Atividade antifúngica de extratos de dinoflagelados sob dermatófitos (CIM: Concentração Inibitória Mínima; CFM: Concentração Fungicida Mínima; N.A.: Não avaliado).

Espécies de microalgas	Extrato	Dermatófitos testados	Modelo de ensaio	Metodologia	Concentração/ halo (mm)	CIM (µg/mL)	CFM (µg/mL)	Referências
<i>Goniiodoma</i> sp.	Composto isolado: "Goniiodomin"	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	0,5 µg/mL 3	N.A.		Sharma e colaboradores (1968)
<i>Gambireiros toxicus</i>	Composto isolado: "Ácido gambérico A"	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>in vitro</i>	Microdiluição em caldo	N.A.	0,78	N.A.	Nagai e colaboradores (1993)
		<i>E. floccosum</i>				3,13		
	Composto isolado: "Ácido gambérico B"	<i>T. mentagrophytes</i>				0,78		
		<i>E. floccosum</i>				1,56		
<i>Amphidinium</i> sp.	Composto isolado: "Anfidinina C"	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>in vitro</i>	Microdiluição em caldo	N.A.	16	N.A.	Kubota e colaboradores (2014)
	Composto isolado: "Anfidinina D"							
	Composto isolado: "Anfidinina E"							
	Composto isolado: "Anfidinina F"							
	Composto isolado: Amphidinolide Q							
<i>Amphidinium</i> sp.	Composto isolado: "Anfidinina G"	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>in vitro</i>	Microdiluição em caldo	N.A.	8	N.A.	Kubota e colaboradores (2015)

Fonte: Autores.

Cianobactérias

O grupo de microalgas com o maior número de trabalhos científicos destinados à atividade antifúngica é o das cianofíceas. Diversos estudos já foram publicados acerca do potencial inibidor de cianobactérias contra fungos patogênicos de humanos e animais (Najdenski, et al., 2013), assim como de interesse agrônômico (Shaieb, et al., 2014). A *Spirulina platensis* é a espécie de microalga mais testada frente aos dermatófitos, com 23 testes realizados (Tabela 4).

Oscillatoria angustissima e *Calothrix parietina* apresentaram atividade inibitória contra os dermatófitos *T. gourgii*, *T. rubrum* e *M. canis*, quando avaliada por meio da disco-difusão (Issa, 1999). A cianobactéria *O. angustissima* formou halos de inibição entre 6 a 10 mm para *T. gourgii* e entre 11 a 15 mm para *T. rubrum* e *M. canis*. A *C. parietina* apresentou halos medindo entre 11 e 15 mm, para as três espécies de dermatófitos avaliadas. Al-Rekabi (2011) também avaliou o gênero *Oscillatoria*. O extrato aquoso da espécie *O. irrigua* foi testado frente a *T. rubrum* e *M. canis*. Na difusão em ágar, a concentração de 400 µg/ml do extrato microalgal gerou halos de 6 mm para *T. rubrum* e de 5 mm para *M. canis*. No teste de ágar-diluição, a microalga inibiu o crescimento de ambos, com valores iguais de CIM (250 µg/mL) e CFM (1000 µg/mL) (Tabela 4).

Outras duas espécies do gênero *Calothrix* já foram avaliadas (Malathi, et al., 2015; Nehul, 2020). Extratos aquoso, clorofórmico, etil acetanólico, hexânico e metanólico de *Calothrix braunii* foram avaliados frente a *T. mentagrophytes*, utilizando o método da disco-difusão, com discos contendo 2,5 µg do extrato. Os cinco extratos avaliados apresentaram halos de inibição: 7,3 mm (hexânico), 8 mm (aquoso e metanólico), 10,3 mm (etil acetanólico) e 11 mm (clorofórmico) (Malathi et al., 2015). Extratos clorofórmico, metanólico, hexânico e aquoso da cianobactéria *Calothrix javanica* foram testados contra a espécie *T. capitatum*, na concentração de 5000 mg/ml, pelo método da difusão em ágar. O único extrato de *C. javanica* que apresentou atividade foi o metanólico, apresentando halo de inibição de 11 mm (Nehul, 2020) (Tabela 4).

Thillairajasekar e colaboradores (2009) avaliaram, por meio da microdiluição em caldo, a atividade antifúngica de extratos hexânico e etil acetanólico da cianobactéria *Trichodesmium erythraeum* contra fungos patogênicos, incluindo os dermatófitos *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* e *T. simii*. O extrato etil acetanólico apresentou os menores valores de CIM para os dermatófitos *T. rubrum* (CIM: 500 µg/mL para ambos) e *T. simii* (CIM: 16,2 µg/mL). *T. mentagrophytes* apresentou o mesmo valor de CIM para ambos os extratos, igual a 1000 µg/mL. O extrato hexânico também inibiu o crescimento dos dermatófitos, contudo apresentou o dobro do valor de CIM para os isolados *T. rubrum* e *T. simii* (1000 e 31,25 µg/mL, respectivamente) (Tabela 4).

Quatro publicações já reportaram a atividade antifúngica da cianobactéria *Spirulina platensis*. Kumar e colaboradores (2012), por meio da difusão em ágar, testou a inibição de dermatófitos *M. canis* e *M. fulvum* frente a quatro tipos de extratos (hexânico, clorofórmico, cetônico e metanólico) de 4 isolados da cianobactéria, de diferentes localidades, em três concentrações (25, 50 e 100 µg/mL). Todos os extratos apresentaram inibição. Os extratos cetônico e metanólico mostraram-se mais efetivos, com halos entre 11 e 23 mm para *M. canis* e entre 9 e 23 mm para *M. fulvum*, nas concentrações de 50 e 100 µg/mL (Tabela 4).

A susceptibilidade do *M. canis* e *T. rubrum* frente a extratos etanólico, metanólico, etil acetanólico e clorofórmico foram testados na concentração de 50 mg/mL na difusão em ágar (El-Sheekh, et al., 2015), concentração 1000 vezes maior que a testada no trabalho de Kumar e colaboradores (2012). Todos os extratos avaliados apresentaram potencial antifúngico contra as cepas testadas e o extrato metanólico novamente apresentou maior tamanho de halo (27.67 mm para *T. rubrum* e de 28.67 mm para *M. canis*) (El-Sheekh et al., 2015). Jangi e colaboradores (2019) também encontraram atividade antifúngica da cianobactéria *S. platensis* frente ao dermatófito *M. canis* empregando o método de disco-difusão. Discos contendo 160 mg do extrato hidroalcoólico geraram halos de inibição medindo entre 0,5 e 19 mm (Tabela 4).

As espécies *T. rubrum*, *T. interdigitale* e *T. concentricum* foram avaliadas frente aos extratos etanólico e alcaloide, por meio do teste de difusão em ágar (Wali & Abdljbaar, 2020). O extrato bruto 100% concentrado inibiu o dermatófito *T. rubrum* com halos de 17 cm (extrato alcoólico) e 16 cm (extrato alcalóide) e o *T. concentricum* com halos de 23 cm (extrato alcoólico) e 14 cm (extrato alcalóide). Na concentração de 50%, o *T. interdigitale*, exibiu halos de 18 cm (extrato alcoólico) e 19 cm (extrato alcalóide) (Wali & Abdljbaar, 2020) (Tabela 4).

Duas espécies de cianobactérias do gênero *Tolypothrix*, *T. nodosa* e *T. tenuis*, tiveram seu potencial antifúngico avaliado por meio da disco-difusão contra quatro cepas de fungos patogênicos, incluindo o dermatófito *T. rubrum*. Os extratos acetanólico, metanólico e etílico formaram halo de inibição na concentração de 1 mg/mL. *T. nodosa* apresentou halos de 7.6 mm (acetona), 9 mm (metanol) e 8 mm (éter de petróleo) e *T. tenuis* halos de 8 mm (acetona), 9.33 mm (metanol) e 7.66 (éter de petróleo) (Babu, et al., 2017) (Tabela 4).

Tabela 4. Atividade antifúngica de extratos de cianobactérias sob dermatófitos (CIM: Concentração Inibitória Mínima; CFM: Concentração Fungicida Mínima; N.I.: Não informado; N.A.: Não avaliado).

Espécies de microalgas	Extrato	Dermatófitos testados	Modelo de ensaio	Metodologia	Concentração /Halo (mm)	CIM (µg/mL)	CFM (µg/mL)	Referências
<i>Oscillatoria angustissima</i>	etil acetanólico	<i>T. gourgii</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	N.I.	6 a 10	N.A.	Issa (1999)
		<i>T. rubrum</i>						
		<i>M. canis</i>						
		<i>T. gourgii</i>						
		<i>T. rubrum</i>						
<i>Calothrix parietina</i>	etil acetanólico	<i>M. canis</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	N.I.	6 a 10	N.A.	Issa (1999)
		<i>T. rubrum</i>						
		<i>M. canis</i>						
		<i>T. rubrum</i>						
		<i>M. canis</i>						
<i>Trichodesmium erythraeum</i>	hexânico	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Microdiluição em caldo	N.A.	N.A.	N.A.	Thillairajasekar e colaboradores (2009)
		<i>T. mentagrophytes</i>						
		<i>T. simii</i>						
	etil acetanólico	<i>T. rubrum</i>						
		<i>T. mentagrophytes</i>						
<i>Oscillatoria irrigua</i>	aquoso	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Ágar-diluição	N.A.	250	1000	Al-Rekabi (2011)
		<i>T. rubrum</i>		Difusão em ágar	400 µg/mL	6	N.A.	
		<i>M. canis</i>		Ágar-diluição	N.A.	250	1000	
		<i>M. canis</i>		Difusão em ágar	400 µg/mL	5	N.A.	
		<i>M. canis</i>		Difusão em ágar	400 µg/mL	5	N.A.	
<i>Spirulina platensis</i>	hexânico	<i>M. canis</i>	<i>in vitro</i>	Difusão em ágar	50 e 100 µg/mL	N.A.	N.A.	Kumar e colaboradores (2012)
		<i>M. fulvum</i>						
	clorofórmico	<i>M. canis</i>						
		<i>M. fulvum</i>						
		<i>M. canis</i>						
	cetônico	<i>M. fulvum</i>						
		<i>M. canis</i>						
		<i>M. fulvum</i>						
metanólico	<i>M. canis</i>							
	<i>M. fulvum</i>							

<i>Calothrix braunii</i>	aquoso	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	2,5 µg	8.00 ± 0.00	N.A.	Malathi e colaboradores (2015)						
	clorofórmico					11.00 ± 0.57								
	etil acetanólico					10.33 ± 0.88								
	hexânico					7.33 ± 0.33								
	metanólico					8.00 ± 0.57								
<i>Spirulina platensis</i>	etanólico	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Difusão em ágar	50000 µg/mL	23.67±1.16	N.A.	El-Sheekh e colaboradores (2015)						
		<i>M. canis</i>				25.00±0.0								
	metanólico	<i>T. rubrum</i>				27.67±0.58								
		<i>M. canis</i>				28.67±1.16								
	etil acetanólico	<i>T. rubrum</i>				9.33±1.16								
		<i>M. canis</i>				9.33±1.16								
	clorofórmico	<i>T. rubrum</i>				9.67±0.58								
		<i>M. canis</i>				9.33±1.16								
	<i>Tolypothrix nodosa</i>	cetônico				<i>T. rubrum</i>			<i>in vitro</i>	Disco-difusão	50 µg	7.66 ± 0.33	N.A.	Babu e colaboradores (2017)
		metanólico										9.00 ± 0.57		
éter de petróleo		8.00 ± 0.57												
<i>Tolypothrix tenuis</i>	cetônico	<i>T. rubrum</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	50 µg	8.00 ± 0.57	N.A.	Babu e colaboradores (2017)						
	metanólico					9.33 ± 0.33								
<i>Spirulina platensis</i>	Hidroalcoólico	<i>M. canis</i>	<i>in vitro</i>	Disco-difusão	160 . 10 ³ µg	0,5 a 19	N.A.	Jangi e colaboradores (2019)						
		<i>T. rubrum</i>				100,00%			17					
<i>Spirulina platensis</i>	etanólico	<i>T. interdigitale</i>	<i>in vitro</i>	Difusão em ágar		50,00%	N.A.	Wali e Adbljbaar (2020)						
		<i>T. concentricum</i>				100,00%			23					
	alcaloide	<i>T. rubrum</i>				100,00%			16					
		<i>T. interdigitale</i>				50,00%			19					
		<i>T. concentricum</i>				100,00%			14					
<i>Calothrix javanica</i>	clorofórmico	<i>T. capitatum</i>	<i>in vitro</i>	Difusão em ágar	5000 . 10 ³ µg/mL	N.I.	N.A.	Nehul (2020)						
	metanólico					11±1.8								
	hexânico													
	aquoso					N.I.								

Fonte: Autores.

A falta de padronização e alta variabilidade das metodologias empregadas nos trabalhos publicados impede a realização de comparações estatísticas entre os testes. Alguns extratos microalgais não apresentaram atividade inibitória frente aos isolados de dermatófitos testados, todas estas espécies pertencem ao grupo das diatomáceas (Viso, et al., 1986; Walter & Mahesh, 2000).

Considerando o tamanho do halo e as concentrações dos extratos microalgais testados pela metodologia de difusão em ágar, os extratos da cianobactéria *S. platensis* evidenciam a atividade antifúngica na menor concentração testada (50 µg/mL) frente a isolados de *M. canis* e *M. fulvum* (Kumar, et al., 2021). Considerando o halo produzido na metodologia de disco-difusão, é possível observar que baixas concentrações do extrato das cianobactérias *C. braunii* (Malathi, et al., 2015), *T. nodosa* e *T. tenuis* (Babu, et al., 2017) são capazes de inibir o crescimento do *T. mentagrophytes* (Malathi, et al., 2015) e do *T. rubrum* (Babu, et al., 2017). Comparando-se os valores determinados de CIM na microdiluição em caldo, os ácidos gambéricos

“A” e “B” (Nagai, et al., 1993) mostraram-se mais eficazes em inibir o *T. mentagrophytes* do que as anfidininas (Kubota, et al., 2014; Kubota, et al., 2015). O composto “goniodomina” também se mostrou eficaz na inibição do *T. mentagrophytes*, no teste de disco-difusão (Sharma, et al., 1968).

As microalgas ainda possuem um grande número de espécies cujo potencial antifúngico não foi investigado, mesmo sendo considerado um grupo promissor para a bioprospecção de novos fármacos. É necessário investir na padronização dos testes antifúngicos, visto que os ensaios já realizados divergem nas metodologias utilizadas, fator que dificulta a comparação dos resultados obtidos e impede a realização de análises estatísticas. Não foram encontrados estudos que avaliassem o efeito aditivo dos extratos microalgas junto aos antifúngicos comerciais, uma importante lacuna na literatura a ser preenchida.

4. Conclusão

Os extratos de microalgas apresentam grande potencial antifúngico sobre os dermatófitos. Apesar da rica composição de biomoléculas de interesse farmacológico e das atividades antimicrobianas reportadas, ainda existem poucos estudos acerca do potencial inibidor de microalgas frente a fungos dermatófitos, com apenas 40 espécies de microalgas contempladas. Apenas quatro grupos de microalgas registraram publicações associadas ao tema, sendo estes: clorofíceas, diatomáceas, dinoflagelados e cianobactérias. Dentre estes grupos, diatomáceas e cianobactérias possuem o maior número de testes realizados contra dermatófitos. As espécies de dermatófitos mais testadas são o *T. rubrum* e o *T. mentagrophytes*. Os extratos de *S. platensis*, *C. braunii*, *T. nodosa* e *T. tenuis* e os compostos isolados das espécies de dinoflagelados *Goniodoma* sp., *G. toxicus* e *Amphidinium* sp. apresentaram maior atividade inibitória.

A falta de padronização dos testes realizados impossibilita uma análise comparativa mais robusta dos resultados obtidos. Tendo em vista a necessidade de novos fármacos no tratamento das dermatofitoses, existe uma lacuna promissora que pode ser explorada pelos compostos bioativos extraídos de produtos naturais, como das microalgas. Novos estudos ainda são necessários para elucidar e contribuir com a temática do potencial antifúngico das microalgas em dermatófitos.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo financiamento da bolsa de doutorado.

Referências

- Al-Janabi, A. A. H. S., & Al-Khikani, F. H. O. (2020). Dermatophytoses: A short definition, pathogenesis, and treatment. *International Journal of Health & Allied Sciences*, 9 (3), 210-214.
- Al-Rekabi, H. Y. (2011). Study the effect of some algae extracts against activity of some fungi. *Journal of Thi-Qar University*, 6 (4), 35-42.
- Babu, M. R., Malathi, T., & Rao, B. D. (2017). Antifungal activity of selected cyanobacteria against fungal pathogens. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 7 (4), 207-213.
- Burstein, V. L., et al. (2020). Skin Immunity to Dermatophytes: From Experimental Infection Models to Human Disease. *Frontiers in Immunology*, 11.
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10 (5).
- El-Sheekh, M. M., El-Shafay, S. M., & El-Ballat, E. M. (2015). Production and characterization of antifungal active substance from some marine and freshwater algae. *International Journal of Environmental Science and Engineering*, 6, 85-92.
- El-Sheekh, M. M., El-Shafay, S. M., & El-Ballat, E. M. (2016). In vivo evaluation of antimicrobial effect of methanolic extract of *Chlorella vulgaris* on impetigo and some dermatophytes. *Egyptian Journal of Botany*, 56 (2), 423-437.
- Falaise, C., et al. (2016). Antimicrobial compounds from eukaryotic microalgae against human pathogens and diseases in aquaculture. *Marine drugs*, 14 (9):159.
- Gueho, E., Pesando, D., & Barelli, M. (1977). Propriétés antifongiques d'une diatomée *Chaetoceros lauderi* Ralfs C C. *Mycopathologia*, 60 (2), 105-107.

- Horsley, T. (2019). Tips for improving the writing and reporting quality of systematic, scoping, and narrative reviews. *Journal of Continuing Education in the Health Professions*, 39 (1), 54-57.
- Issa, A. A. (1999). Antibiotic production by the cyanobacteria *Oscillatoria angustissima* and *Calothrix parietina*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 8, 33-37.
- Jangi, M., Samaneh, E., & Hamideh, G. A. (2019). Effects of Iranian *Spirulina platensis* extract on *Microsporium canis* isolates. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*, 85 (24), 10-17.
- Khurana, A., Sardana, K., & Chowdhary, A. (2019). Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*, 132, 1087-1845.
- Kiran, B. D., & Mohan, S. V. (2021). Microalgal Cell Biofactory - Therapeutic, Nutraceutical and Functional Food Applications. *Plants*, 10 (5).
- Kubota, T., et al. (2014). Amphidinins C–F, Amphidinolide Q Analogues from Marine Dinoflagellate Amphidinium sp. *Organic Letters*, 21 (16), 5624-5627.
- Kubota, T., et al. (2015). Amphidinin G, a putative biosynthetic precursor of amphidinin A from marine dinoflagellate Amphidinium sp. *Tetrahedron Letters*, 56 (8), 990-993.
- Kumar, V., Bhatnagar, A. K., & Srivastava, J. N. (2012). Comparative study of different strains of *Spirulina platensis* (Geitler) against some human pathogens. *Journal of Algal Biomass Utilization*, 3 (3), 39-45.
- Malathi, T., et al. (2015). Antimicrobial activity of Blue-Green Algae, *Calothrix braunii* (A. Br.) Bornet et Flahault. *International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology*, 8 (2), 104-112.
- Nagai, H., et al. (1993). Biological activities of novel polyether antifungals, Gambieric Acids A e B from a Marine dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. *The Journal of Antibiotics*, 46 (3), 520-522.
- Najdenski, H. M., et al. (2013). Antibacterial and antifungal activities of selected microalgae and cyanobacteria. *International Journal of Food Science and Technology*, 48, 1533–1540.
- Nehul, J. N. (2020). Assesment of antifungal activity of a cyanobacterium *Calothrix javanica* de wilde. *International Journal of Researches in Biosciences, Agriculture and Technology*, 8 (2), 92-95.
- Peres, N. T. A., et al. (2010). Dermatofitos: Interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *Anais brasileiros de dermatologia*, 85 (5), 657-667.
- Rizwan, M., et al. (2018). Exploring the potential of microalgae for new biotechnology applications and beyond: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 92, 394-404.
- Roman, C., Ellwanger, J., Becker, G. C., Silveira, A. D., Machado, C. L. B., & Manfroi, W. C. (2017). Metodologias ativas de ensino-aprendizagem no processo de ensino em saúde no Brasil: Uma revisão narrativa. *Clinical and Biomedical Research*, 37 (4), 349-357.
- Sathasivam, R., et al. (2019). Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26 (4), 709-722.
- Shaieb, F. A., Issa, A. A., & Meragaa, A. (2014). Antimicrobial activity of crude extracts of cyanobacteria *Nostoc commune* and *Spirulina platensis*. *Archives of Biomedical Sciences*, 2 (2), 34-41.
- Sharma, G. M., Michaels, L., & Burkholder, P. R. (1968). Goniiodomin, a new antibiotic from a dinoflagellate. *The Journal of Antibiotics*, 21 (11), 659-664.
- Sherief, M. A., et al. (2020). Modification of diatom using silver nanoparticle to improve antimicrobial activity. *Materialstoday: Proceedings*, 43 (6), 3369-3374.
- Thillairajasekar, K., et al. (2009). Antimicrobial activity of *Trichodesmium erythraeum* (Ehr) (microalga) from South East coast of Tamil Nadu, India. *International Journal of Integrative Biology*, 5 (3), 167-170.
- Vehapi, M., Yilmaz, A., & Ozçimen, D. (2018). Antifungal activities of *Chlorella vulgaris* and *Chlorella minutissima* microalgae cultivated in bold basal medium, wastewater and tree extract water against *Aspergillus niger* and *Fusarium oxysporum*. *Romanian Biotechnological Letters*.
- Viso, A. C., Pesando, D., & Baby, C. (1987). Antibacterial and antifungal properties of some marine diatoms in culture. *Botanica Marina*, 30 (1), 41-45.
- Wali, N. M., & Abdjbaar, A. S. (2020). Effect of ethanol and alkaloid extract of *Spirulina platensis* against dermatophyte fungi. *Plant Archives*, 20 (1), 2736-2743.
- Walter, C. S., & Mahesh, R. (2000). Antibacterial and antifungal activities of some marine diatoms in culture. *Indian Journal of Marine Sciences*, 29, 238-242.