

Atendendo a solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta tese/dissertação
será disponibilizado somente a partir de
26/07/2024.

At the author's request, the full text of
this thesis/dissertation will not be
available until Jul 26, 2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

MARIANA RAQUEL DA CRUZ VEGIAN

**ESTUDO DO POTENCIAL DE REPOSICIONAMENTO DO
COMPOSTO AURANOFINA NO CONTROLE DE INFECÇÕES POR
*Candida albicans***

2022

MARIANA RAQUEL DA CRUZ VEGIAN

**ESTUDO DO POTENCIAL DE REPOSICIONAMENTO DO COMPOSTO
AURANOFINA NO CONTROLE DE INFECÇÕES POR *Candida albicans***

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Microbiologia / Imunologia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecções de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Prof^a Tit. Cristiane Yumi Koga Ito

Coorientadora: Prof^a. Dra. Mônica Valdyrce dos Anjos Lopes Ferreira

São José dos Campos

2022

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2022]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Vegian, Mariana Raquel da Cruz

Estudo do potencial de reposicionamento do composto auranofina no controle de infecções por *Candida albicans* / Mariana Raquel da Cruz Vegian. - São José dos Campos : [s.n.], 2022.
58 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2022.

Orientador: Cristiane Yumi Koga Ito

Coorientador: Mônica Valdyrce dos Anjos Lopes Ferreira

1. Auranofina. 2. *Candida albicans*. 3. Antifúngico. 4. Mecanismo de ação. 5. *Drosophila*. I. Ito, Cristiane Yumi Koga, orient. II. Ferreira, Mônica Valdyrce dos Anjos Lopes, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cristiane Yumi Koga Ito (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Antonio Carlos Victor Canettieri

Universidade do Vale do Paraíba (Univap)

Faculdade de Ciências da Saúde

São José dos Campos

Profa. Dra. Márcia Hiromi Tanaka

Pós-Graduação em Odontologia (Implantodontia)

Universidade Santo Amaro (Unisa)

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Marianne Spalding

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 26 de julho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a DEUS, por ter me colocado nesse caminho e ter me proporcionado experiências e aprendizados duradouros, assim como as amizades de pessoas especiais, sem as quais certamente não teria dado conta!

Aos meus pais, Teresinha e Antonio, e meu avô, Gumercindo, e a toda minha família que mesmo com tantos obstáculos me apoiaram no que eu escolhi para minha carreira e me ajudaram de tantas formas para que eu chegasse até aqui! Obrigada!

Ao meu querido esposo, Josiel, por ser tão importante em minha vida e sempre me apoiar em todos os momentos difíceis. Por me levantar quando eu precisava e estar sempre a meu lado com pensamentos positivos. Obrigada pelo companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio e amor. Obrigada por tornar possível esse momento!

À minha orientadora, Prof^a Cristiane Yumi Koga Ito, por ter me acolhido e me orientado nas situações em que mais precisei, e por sempre estar disponível quando necessário. À técnica de laboratório e minha querida amiga, Clélia Paiva, por ter compartilhado muito conhecimento e sabedoria da prática em uma área que eu ainda não estava familiarizada. Sua disponibilidade em ajudar quando necessário contribuiu muito para que eu chegasse aonde estou agora!

À minha amiga de doutorado, Aline Sampaio, que esteve comigo todo o caminho que percorri e que nos últimos anos se tornou minha mais humilde confidente e conselheira, com seu conhecimento e capacidade extraordinária de resolver problemas de experimentos laboratoriais. À querida Lady Daiane Pereira, por tantas risadas e por ter me ensinado os primeiros passos de um biofilme, nunca vou esquecer! Agradeço às duas pelas conversas de laboratório e por todos os momentos que compartilhamos.

Aos meus colegas e equipe, Maria Alcionéia Campos, Leandro Figueira, Geraldo Magno de Abreu, Sabrina Rovetta, Diego Morais, Ana Bessa e Noala Milhan por terem proporcionado bons momentos de conversa e reuniões enriquecedoras. Às alunas de iniciação científica, Grazielle Garcia e Ellen de Souza Reis por se empenharem em seus projetos e estarem sempre dispostas a aprender o que pude

compartilhar e a fazer o que fosse necessário com muita disposição. Torço muito pelo sucesso de todos vocês!

Agradeço à Thaís Montanheiro, aluna de pós-doutorado do Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA), por ter auxiliado na utilização do microscópio eletrônico de varredura (MEV) com tanta disposição e gentileza, sua ajuda foi muito importante!

A todos os funcionários dos Departamentos de Biociências e Diagnóstico Bucal e de Engenharia Ambiental, que contribuíram para que eu pudesse desenvolver esse projeto e realizar meus estágios docência tão necessários para minha formação. Agradeço em especial aos professores doutores Antonio Canettieri, Márcia Tanaka, Maria Aparecida Jardim e Marianne Spalding por terem aceitado com muita disposição a participação na banca de defesa. Também agradeço aos professores doutores Sônia Khouri, Guilherme Teodoro, Janete Almeida e Sérgio Paiva pela mesma disposição e gentileza ao aceitarem a participação como suplentes da banca. A contribuição de vocês foi essencial!

Agradeço, também, à CAPES pela concessão da bolsa de nº 88887.529124/2020-00, de 10/2020 a 07/2022, que foi essencial para continuação de meus estudos.

Por fim, gostaria de agradecer ao Instituto de Ciência e Tecnologia por abrirem as portas e permitirem minha busca pelo conhecimento científico.

Gratidão!

RESUMO

Vegian MRC. Estudo do potencial de reposicionamento do composto auranofina no controle de infecções por *Candida albicans* [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2022.

A ocorrência crescente de resistência antifúngica, a toxicidade, além do pequeno espectro de ação dos antifúngicos convencionais, limita o número de alternativas terapêuticas para doenças causadas por leveduras do gênero *Candida*. Uma das frentes de pesquisa é a proposta de novos usos para drogas existentes chamada de reposicionamento, que diminui o tempo e esforço na busca de novos compostos eficazes. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial antifúngico e os mecanismos de ação do composto auranofina contra a espécie *Candida albicans*, além da toxicidade *in vivo*. Foram utilizadas cepas padrões de *C. albicans* (SC5314, ATCC 18804) e as concentrações inibitória mínima (CIM) e fungicida mínima (CFM) foram determinadas. Os mecanismos de ação dos compostos foram avaliados sobre a estrutura celular de *C. albicans*, com verificação de alterações na morfologia, na parede celular, sobre os fatores de virulência de *C. albicans*, como transição levedura-hifa e produção de exoenzimas, além do efeito do composto sobre o metabolismo de *C. albicans* e efeito antifúngico sob condições de estresse osmótico. Para avaliação da toxicidade das concentrações efetivas de auranofina *in vivo*, foi utilizado o modelo invertebrado, *Drosophila melanogaster*. Os dados obtidos no ensaio de transição levedura-hifa foram avaliados pelos testes ANOVA e de Tukey e os testes Kruskal-Wallis e de Dunn. foram utilizados na análise do efeito de auranofina sobre o metabolismo fúngico. O nível de significância para todos os testes foi de 5%. Foram verificadas concentrações inibitória e fungicida de auranofina sobre *C. albicans*. Apesar da ausência de efeitos sobre fatores de virulência, auranofina causou redução no metabolismo fúngico e no crescimento fúngico sob estresse osmótico, sugerindo, nesse caso, um possível efeito direto ou indireto na membrana celular fúngica. Além disso, nas concentrações efetivas não foi observada toxicidade relevante *in vivo*. Os resultados demonstraram, portanto, que auranofina tem potencial para seu reposicionamento como antifúngico, no entanto, mais estudos são necessários para mais esclarecimentos e utilização adequada do medicamento.

Palavras-chave: auranofina; *Candida albicans*; antifúngico; mecanismo de ação; *Drosophila*.

ABSTRACT

Vegian MRC. Study on the potential for the repositioning of auranofin in the control of Candida albicans infections [thesis]. São José dos Campos (SP): Sao Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2022.

The increasing occurrence of antifungal resistance, toxicity, in addition to the small spectrum of action of conventional antifungals, limits the number of therapeutic alternatives for diseases caused by yeasts of the genus *Candida*. One of the research fronts is the proposal of new uses for existing drugs called repositioning, which reduces the time and effort in the search for new effective compounds. In this context, the present study aims to evaluate the antifungal potential and mechanisms of action of the auranofin compound against Candida albicans, in addition to *in vivo* toxicity. Standard strains of C. albicans (SC5314, ATCC 18804) were used and minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicide concentration (MFC) were determined. The mechanisms of action of the compounds were evaluated on the cellular structure of C. albicans, with verification of changes in morphology, in the cell wall, on the virulence factors of C. albicans, such as yeast-hypha transition and production of exoenzymes, in addition to the effect of the compound on the metabolism of C. albicans and antifungal effect under osmotic stress conditions. To evaluate the toxicity of effective concentrations of auranofin *in vivo*, the invertebrate model, Drosophila melanogaster, was used. The data obtained in the yeast-hypha transition assay were evaluated by the ANOVA and Tukey tests and the Kruskal-Wallis and Dunn tests. were used to analyze the effect of auranofin on fungal metabolism. The significance level for all tests was 5%. Inhibitory and fungicidal concentrations of auranofin were verified on C. albicans. Despite the absence of effects on virulence factors, auranofin caused a reduction in fungal metabolism and fungal growth under osmotic stress, suggesting, in this case, a possible direct or indirect effect on the fungal cell membrane. Furthermore, at effective concentrations, no relevant *in vivo* toxicity was observed. The results showed, therefore, that auranofin has the potential for its repositioning as an antifungal, however, more studies are needed for further clarification and proper use of the drug.

Keywords: auranofin; Candida albicans; antifungal; mechanism of action; Drosophila

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	Aspectos gerais das infecções fúngicas invasivas	12
2.2	Infecções causadas por <i>Candida albicans</i>	14
2.3	Limitações de antifúngicos para infecções causadas por <i>C. albicans</i>	17
2.4	Aprovação x reposicionamento de compostos.....	18
2.5	Auranofina e seu reposicionamento	21
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivos gerais.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	25
4.1	Cepas e condições de crescimento	25
4.2	Preparação das soluções dos fármacos utilizados.....	25
4.3	Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM)	25
4.4	Investigação dos mecanismos de ação de auranofina sobre <i>C. albicans</i> ..	26
4.4.1	Determinação do efeito sobre a morfologia da célula fúngica	27
4.4.2	Avaliação do efeito sobre a parede celular fúngica.....	28
4.4.3	Avaliação do efeito sobre a transição levedura-hifa	28
4.4.4	Avaliação do efeito sobre a produção de exoenzimas	29
4.4.5	Avaliação do efeito antifúngico de auranofina sob condições de estresse osmótico.....	30
4.4.6	Avaliação do efeito sobre o metabolismo celular de <i>C. albicans</i>	31
4.5	Avaliação do efeito de auranofina <i>in vivo</i> em modelo invertebrado <i>Drosophila melanogaster</i>	32
4.5.1	Avaliação da toxicidade nas concentrações efetivas.....	32
4.6	Análise estatística	33
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Concentrações inibitória mínima (CIM) e fungicida mínima (CFM)	34
5.2	Investigação dos mecanismos de ação de auranofina	35

5.2.1	Efeito sobre a morfologia da célula fúngica.....	35
5.2.2	Efeito sobre a parede celular fúngica	36
5.2.3	Efeito sobre a transição levedura-hifa	37
5.2.4	Ação sobre a produção de exoenzimas.....	38
5.2.5	Efeito antifúngico de auranofina sob condições de estresse osmótico..	40
5.2.6	Efeito sobre metabolismo celular de <i>C. albicans</i>	41
5.3	Efeito de auranofina in vivo em modelo invertebrado <i>Drosophila melanogaster</i>	42
5.3.1	Toxicidade das concentrações efetivas de auranofina	42
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

A incidência de infecções fúngicas tem aumentado significativamente nas últimas décadas (Mount et al., 2018). Em particular, as infecções por espécies do gênero *Candida* são consideradas um problema relevante nas áreas médicas (Dadar et al., 2018). Essas infecções podem ser superficiais e sistêmicas (Williams et al., 2013). As infecções sistêmicas ocorrem quando o fungo invade a barreira epitelial e atinge a circulação sanguínea, causando a candidemia (Gow et al., 2013), a qual apresenta taxas de mortalidade de até 50% (Omrani et al., 2014).

Neste cenário, infecções causadas por fungos do gênero *Candida* são as principais causas de infecções nosocomiais da corrente sanguínea em hospitais terciários em todo o mundo (Dadar et al., 2018). Por ser um micro-organismo comensal é necessário um comprometimento do mecanismo de defesa do organismo do hospedeiro para se tornar um patógeno, o que pode ocorrer após mudanças nas barreiras naturais ou comprometimento do sistema imunológico (Pilmis et al., 2017). Situações clínicas de pacientes com doenças, como a COVID-19, podem ter complicações por infecções fúngicas com resultados desfavoráveis, o que tem sido demonstrado em um número crescente de relatos de casos e estudos observacionais (Arastehfar et al., 2020). Além disso, um estudo verificou que padrões específicos de exposição a antibióticos estão surgindo como novos fatores de risco para candidemia em pacientes internados ou não em unidades de terapia intensiva (Poissy et al., 2020)

Candida albicans é uma das espécies mais isoladas da cavidade bucal e está frequentemente associada às candidoses (Farah et al., 2010). Tem característica dimórfica e coloniza a mucosa bucal de forma comensal, tornando-se, no entanto, oportunista na presença de fatores predisponentes (Dadar et al., 2018). Sua capacidade de invasão tecidual, de adesão à células hospedeiras e formação de biofilme são ligadas à capacidade de transição de levedura para hifas, o que determina sua patogenicidade (Verma-Gaur, Traven, 2016). Além disso, a virulência de *C. albicans* envolve também componentes estruturais, como composição da parede celular, que podem diferir entre suas formas de hifa e levedura, apresentando um desafio para o sistema imunológico do hospedeiro (Gow et al.,

2013). A aderência às células epiteliais através de adesinas da parede também auxilia na invasividade do fungo, permitindo a fixação de hifas na mucosa (Chin et al., 2016).

A ocorrência crescente de resistência antifúngica, a toxicidade e interação com outras drogas dos fármacos antifúngicos existentes, além do pequeno espectro de ação, limita o número de alternativas terapêuticas para a candidose (Ford et al., 2015; Lewis, Graybill, 2008). O desenvolvimento de resistência aos agentes antifúngicos como da classe dos azóis, por exemplo, que tem ampla utilização clínica e são vendidos sem restrições, contra infecções por *Candida*, tem se tornado um problema na busca por tratamentos de candidemias (Arendrup, Patterson, 2017). A resistência em *C. albicans* está relacionada, principalmente, com a densidade celular e *quorum sensing* dos biofilmes, além da produção de matriz extracelular, que melhora a aderência e protege as células componentes do biofilme de condições ambientais adversas (Taff et al., 2013). Portanto, é necessária a busca por novos compostos químicos com potencial antifúngico para tratamentos alternativos aos procedimentos convencionais.

No entanto, o desenvolvimento de novos fármacos envolve processos custosos e prolongados, que precisam ser testados e aprovados por órgãos governamentais para garantir sua segura utilização (Siles et al., 2013). Dessa forma, medicamentos já aprovados para o tratamento de outras doenças, podem ser avaliados para diferentes ações e diminuir o tempo e esforço na busca de novos compostos eficazes (Wiederhold et al., 2017).

Auranofina, um medicamento com propriedades anti-inflamatórias utilizado desde 1985 para diminuir a progressão dos sintomas de artrite reumatoide (Siles et al., 2013; Wiederhold et al., 2017), tem demonstrado, em pesquisas da última década, atividades antiparasitária, antifúngica e antibacteriana (Debnath et al., 2012; Fuchs et al., 2016; Hokai et al., 2014). Além disso, auranofina apresenta biodisponibilidade oral e toxicidade sistêmica toleráveis, indicando um possível reaproveitamento para diferentes usos terapêuticos (Wiederhold et al., 2017). Estudos recentes verificaram efeito inibitório *in vitro* desse composto sobre células planctônicas e biofilme de *C. albicans* (Fuchs et al., 2016; She et al., 2019), incluindo isolados clínicos resistentes ao fluconazol, reforçando a importância da abordagem de reposicionamento desse medicamento (Wiederhold et al., 2017). Apesar disso,

são necessários estudos concentrados na caracterização do mecanismo de ação específico, responsável pela atividade antifúngica, assim como experimentos *in vivo*, para sua utilização de forma efetiva.

Em estudos *in vivo*, tem sido utilizados diversos modelos animais para investigar eventos como toxicidade de compostos e curvas de sobrevivência após infecções por *Candida* spp., dentre eles, modelos invertebrados como moscas da espécie *Drosophila melanogaster* (Glittenberg et al., 2011; Sampaio et al., 2018). Estudos anteriores verificaram que um hospedeiro simples, como *D. melanogaster*, pode ser um modelo adequado para estudos comparativos de candidose (Chamilos et al., 2006).

Contudo, apesar do potencial efeito antifúngico de auranofina sobre *C. albicans* foi recentemente descrito em estudos anteriores, como já mencionado, as informações disponíveis ainda não são suficientes para sugerir o reposicionamento dos fármacos para uso como antifúngico. Os mecanismos de ação, efeito sobre fatores de virulência e na interação patógeno-hospedeiro de *C. albicans*, não foram investigados. Dessa forma, o presente estudo busca elucidar esses efeitos sobre *C. albicans*, *in vitro* e *in vivo*, utilizando modelos experimentais de invertebrado, *Drosophila melanogaster*.

7 CONCLUSÃO

Apesar da ausência de efeitos sobre fatores de virulência, auranofina teve efeito fungistático e fungicida em determinadas concentrações e causou redução no metabolismo fúngico e no crescimento fúngico sob estresse osmótico, sugerindo, nesse caso, um possível efeito direto ou indireto na membrana celular fúngica. Além disso, nas concentrações efetivas não foi observada toxicidade relevante *in vivo* utilizando o modelo animal *Drosophila melanogaster*. Os resultados demonstraram, portanto, que auranofina tem potencial para seu reposicionamento como antifúngico. No entanto, mais estudos são necessários para mais esclarecimentos e utilização adequada do medicamento.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque P, Casadevall A. Quorum sensing in fungi – a review. *Med Mycol*. 2012;50(4):337–45. doi: 10.3109/13693786.2011.652201. Quorum. PMID: 22268493.
- ANVISA AN de VS-M da S [internet]. Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso 2018. [cited 2022 Jun 15]; Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5062720&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=registro-de-novos-medicamentos-saiba-o-que-e-preciso&inheritRedirect=true.
- Arastehfar A, Carvalho A, Hong Nguyen M, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. Covid-19-associated candidiasis (Cac): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? *J Fungi*. 2020;6(4):1–13. doi: 10.3390/jof6040211. PMID: 33050019.
- Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant candida: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 3):S445–51. doi: 10.1093/infdis/jix131. PMID: 28911043.
- Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8):673–83. doi: 10.1038/nrd1468. PMID: 15286734.
- Blodgett RC. Auranofin: Experience to date. *Am J Med*. 1983;75(6):86–9. doi: 10.1016/0002-9343(83)90480-1. PMID: 6419601.
- BRASIL. Lei Nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Brasil: Diário Oficial da União; 2016.
- Brilhante RSN, De Lima RAC, Caetano EP, Leite JJG, De Souza Collares Maia Castelo-Branco D, Ribeiro JF, et al. Effect of farnesol on growth, ergosterol biosynthesis, and cell permeability in *Coccidioides posadasii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2167–70. doi: 10.1128/AAC.02457-12. PMID: 23459491.
- Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science*. 2012 May 11;336(6082):647. doi: 10.1126/science.1222236. PMID: 22582229.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *TRENDS Microbiol Microbiol*. 2001;9(7):327–35. doi: 10.1016/S0966-842X(01)02094-7. PMID: 11435107.
- Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira ME da S. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*. 2017;61(1):11–21. doi: 10.1111/myc.12695. PMID: 28940753.
- Capparelli E V, Bricker-Ford R, Rogers MJ, McKerrow JH, Reed SL. Phase I clinical trial results of auranofin, a novel antiparasitic agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(1). doi: 10.1128/AAC.01947-16. PMID: 27821451.
- Chamilos G, Lionakis MS, Lewis RE, Lopez-Ribot JL, Saville SP, Albert ND, et al. *Drosophila melanogaster* as a Facile Model for Large-Scale Studies of Virulence Mechanisms and Antifungal Drug Efficacy in *Candida* Species. *J Infect Dis*. 2006;193(7):1014–22. doi:

10.1086/500950. PMID: 16518764.

Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm Formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5385–94. doi: 10.1128/JB.183.18.5385–5394.2001. PMID: 11514524.

Chandra J, Mukherjee PK. *Candida* biofilms: development, architecture, and resistance. *Microbiol Spectr.* 2015;3(4). doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0020-2015. PMID: 11514524.

Chevalier M, Medioni E, Prêcheur I. Inhibition of *Candida albicans* yeast-hyphal transition and biofilm formation by *Solidago virgaurea* water extracts. *J Med Microbiol.* 2012;61(PART7):1016–22. doi: 10.1099/jmm.0.041699-0. PMID: 22422572.

Chin VK, Lee TY, Rusliza B, Chong PP. Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. Albicans* virulence and omics approaches on host–pathogen interaction: A review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10). doi: 10.3390/ijms17101643. PMID: 27763544.

Chiou CC, Mavrogiorgos N, Tillem E, Hector R, Walsh TJ. Synergy, pharmacodynamics, and time-sequenced ultrastructural changes of the interaction between nikkomycin Z and the echinocandin FK463 against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3310–21. doi: 10.1128/AAC.45.12.3310-3321.2001. PMID: 11709302.

Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, Richtmann R, de Queiroz-Telles F, Salles MJC, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazi J Infect Dis.* 2013;17(3):283–312. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.001. PMID: 23693017.

Costa-De-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(5):365–74. doi: 10.1007/s10096-007-0448-4. PMID: 18204871.

Costa-de-Oliveira S, Rodrigues AG. *Candida albicans* antifungal resistance and tolerance in bloodstream infections: the triad yeast-host-antifungal. *Microorganisms.* 2020 Jan 22;8(2):154. doi: 10.3390/microorganisms8020154. PMID: 31979032; PMCID: PMC7074842.

Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microb Pathog.* 2018;117(December 2017):128–38. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.028. PMID: 29454824.

Dantas A da S, Patterson MJ, Smith DA, MacCallum DM, Erwig LP, Morgan BA, et al. Thioredoxin regulates multiple hydrogen peroxide-induced signaling pathways in *Candida albicans*. *Mol Cell Biol.* 2010;30(19):4550–63. doi: 10.1128/mcb.00313-10. PMID: 20679492

Dantas KC, Mauad T, de André CDS, Bierrenbach AL, Saldiva PHN. A single-centre, retrospective study of the incidence of invasive fungal infections during 85 years of autopsy service in Brazil. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-021-83587-1. PMID: 33597620.

Debnath A, Parsonage D, Andrade RM, He C, Cobo ER, Hirata K, et al. A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. *Nat Med.* 2012;18(6):956–60. doi: 10.1038/nm.2758. PMID: 22610278.

Diaz RS, Shytaj IL, Giron LB, Obermaier B, della Libera E, Galinskis J, et al. Potential

impact of the antirheumatic agent auranofin on proviral HIV-1 DNA in individuals under intensified antiretroviral therapy: Results from a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):592–600. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.001. PMID: 31394172.

Eksi F, Gayyurhan ED, Balci I. In vitro susceptibility of *Candida* species to four antifungal agents assessed by the reference broth microdilution method. *Sci World J*. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/236903. PMID: 24250260.

Eldesouky HE, Salama EA, Li X, Hazbun TR, Mayhoub AS, Seleem MN. Repurposing approach identifies pitavastatin as a potent azole chemosensitizing agent effective against azole-resistant *Candida* species. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-020-64571-7. PMID: 32372011.

Farah C, Lynch N, McCullough M. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Aust Dent J*. 2010;55:48–54. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01198.x. PMID: 20553244.

FDA USF and DA [internet]. The Drug Development Process 2018. [cited 2022 Jun 15]; Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.

Ferreira LG, Andricopulo AD. Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective. *Drug Discov Today*. 2016 Oct;21(10):1699-1710. doi: 10.1016/j.drudis.2016.06.021. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27365271.

Firacative C. Invasive fungal disease in humans: Are we aware of the real impact? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115(9):1–9. doi: 10.1590/0074-02760200430. PMID: 33053052.

Ford CB, Funt JM, Abbey D, Issi L, Guiducci C, Martinez DA, et al. The evolution of drug resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *Elife*. 2015;2015(4):1–27. doi: 10.7554/eLife.00662. PMID: 25646566.

Fraczek MG, Chishimba L, Niven RM, Bromley M, Simpson A, Smyth L, et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):407–14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.039. PMID: 29122659.

Frost DJ, Brandt KD, Cugier D, Goldman R. A Whole-Cell *Candida albicans* Assay for the Detection of Inhibitors towards Fungal Cell Wall Synthesis and Assembly. *J Antibiot (Tokyo)*. 1995;48(4):306–10. doi: 10.7164/antibiotics.48.306. PMID: 7775267.

Fuchs B, RajaMuthiah R, Souza A, Rossoni R, Santos D, Junqueira J, et al. Inhibition of bacterial and fungal pathogens by the orphaned drug auranofin. *Future Med Chem*. 2016;8(2):117–32. doi: 10.4155/fmc.15.182. PMID: 26808006.

Funaki T, Komura M, Miyairi I. Relationship between antimicrobial days of therapy and detection rate and antifungal susceptibilities of *Candida*. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):182. doi: 10.1093/ofid/ofv133.59.

Ghannoum MA, Radwan SS. *Candida* Adherence to Epithelial Cells. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 1990. doi: 10.1201/9781351070416

Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2016;59(3):145–50. doi: 10.1111/myc.12427. PMID: 26691607.

Glittenberg MT, Silas S, MacCallum DM, Gow NAR, Ligoxygakis P. Wild-type *Drosophila*

- melanogaster as an alternative model system for investigating the pathogenicity of *Candida albicans*. *DMM Dis Model Mech*. 2011;4(4):504–14. doi: 10.1242/dmm.006619. PMID: 21540241.
- Gow NAR, Van De Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: Discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol*. 2013;10(2):112–22. doi: 10.1038/nrmicro2711. PMID: 22158429.
- Hokai Y, Jurkowicz B, Fernández-Gallardo J, Zakirkhodjaev N, Sanaú M, Muth TR, et al. Auranofin and related heterometallic gold(I)-thiolates as potent inhibitors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacterial strains. *J Inorg Biochem*. 2014;138:81–8. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.05.008. PMID: 24935090.
- Hornby JM, Jensen EC, Lisec AD, Tasto JJ, Jahnke B, Shoemaker R, et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(7):2982–92. doi: 10.1128/AEM.67.7.2982. PMID: 11425711
- Ilari A, Baiocco P, Messori L, Fiorillo A, Boffi A, Gramiccia M, et al. A gold-containing drug against parasitic polyamine metabolism: The X-ray structure of trypanothione reductase from *Leishmania infantum* in complex with auranofin reveals a dual mechanism of enzyme inhibition. *Amino Acids*. 2012;42(2–3):803–11. doi: 10.1007/s00726-011-0997-9. PMID: 21833767.
- Jackson-Rosario S, Self WT. Inhibition of selenium metabolism in the oral pathogen *treponema denticola*. *J Bacteriol*. 2009;191(12):4035–40. doi: 10.1128/JB.00164-09
- Junqueira JC, Vilela SFG, Rossoni RD, Barbosa JO, Costa ACBP, Rasteiro VMC, et al. Colonização oral por leveduras em pacientes HIV-positivos no Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54(1):17–24. doi: 10.1590/S0036-46652012000100004. PMID: 22370749.
- Kim K, Zilbermintz L, Martchenko M. Repurposing FDA approved drugs against the human fungal pathogen, *Candida albicans*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14(1):1–11. doi: 10.1186/s12941-015-0090-4. PMID: 26054754.
- Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis - review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16(4):159. doi: 10.1186/2047-783X-16-4-159. PMID: 21486730.
- Krcmery Jr. V, Matejicka F, Pichnova E, Jurga L, Sulcova M, Kunova A, et al. Documented Fungal infections after prophylaxis or therapy with wide spectrum antibiotics: relationship between certain fungal pathogens and particular antimicrobials? *J Chemother*. 1999;11(5):385–90. doi: 10.1179/joc.1999.11.5.385. PMID: 10632385
- Kruppa M. Quorum sensing and *Candida albicans*. *Mycoses*. 2009;52(1):1–10. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01626.x. PMID: 18983434.
- Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun*. 2002 Feb;70(2):878–88. doi: 10.1128/IAI.70.2.878-888.2002. PMID: 11796623; PMCID: PMC127692
- Levitz SM, Diamond RD. A rapid colorimetric assay of fungal viability with the tetrazolium salt MTT. *J Infect Dis*. 1985;152(5):938–45. doi: 10.1093/infdis/152.5.938. PMID: 2413145.
- Lewis JS, Graybill JR. Fungicidal versus Fungistatic: what's in a word? *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(6):927–35. doi: 10.1517/14656566.9.6.927. PMID: 18377336.

Low ZY, Farouk IA, Lal SK. Drug repositioning: New approaches and future prospects for life-debilitating diseases and the COVID-19 pandemic outbreak. *Viruses*. 2020;12(9). doi: 10.3390/v12091058. PMID: 32972027.

Madeira JM, Gibson DL, Kean WF, Klegeris A. The biological activity of auranofin: Implications for novel treatment of diseases. *Inflammopharmacology*. 2012;20(6):297–306. doi: 10.1007/s10787-012-0149-1. PMID: 22965242.

Marchaim D, Lemanek L, Sobel JD, Kaye KS. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis 2012;120(6):1407–14. doi: 10.1097/aog.0b013e31827307b2. PMID: 23168767.

Mardegan RDC, Klein MI, Golvea MB, Oliveira Rodrigues JA, Gonçalves RB, Höfling JF. Biotyping and genotypic diversity among oral *Candida albicans* strains from caries-free and caries-active healthy children. *Braz J Microbiol*. 2006;37(1):26–32. doi: 10.1590/S1517-83822006000100005

de Menezes BRC, Sampaio A da G, da Silva DM, Montagna LS, Montanheiro TL do A, Koga Ito CY, et al. Nanocomposites obtained by incorporation of silanized silver nanowires to improve mechanical properties and prevent fungal adhesion. *Nano Sel*. 2021;2(12):2358–72. doi: 10.1002/nano.202100095.

Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Front Microbiol*. 2012 Aug 8;3:286. doi: 10.3389/fmicb.2012.00286. PMID: 23024638; PMCID: PMC3441194.

Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983;65(1–2):55–63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4. PMID: 6606682.

Mount HO, Revie NM, Todd RT, Anstett K, Collins C, Costanzo M, et al. Global analysis of genetic circuitry and adaptive mechanisms enabling resistance to the azole antifungal drugs. *PLoS Genet*. 2018 Apr 27;14(4):e1007319. doi: 10.1371/journal.pgen.1007319. PMID: 29702647; PMCID: PMC5922528.

Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):51-83. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.012. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26739608.

Nohl H, Kozlov AV, Gille L, Staniek K. Cell respiration and formation of reactive oxygen species: facts and artefacts. *Biochem Soc Trans*. 2003 Dec;31(Pt 6):1308-11. doi: 10.1042/bst0311308. PMID: 14641050.

Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003;11(6):272–9. doi: 10.1016/S0966-842X(03)00117-3. PMID: 12823944.

Omrani AS, Makkawy EA, Baig K, Baredhwan AA, Almuthree SA, Elkhizzi NA, et al. Ten-year review of invasive candida infections in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2014;35(8):821–6. PMID: 25129180.

Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax*. 1991;46(1):15–20. doi: 10.1136/thx.46.1.15. PMID: 1871691.

Papon N, Naglik JR, Hube B, Goldman GH. Fungal pathogenesis: a new venom. *Curr Biol*. 2021 Apr 26;31(8):R391-R394. doi: 10.1016/j.cub.2021.03.015. PMID: 33905698.

- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.
- Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the icu: How to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;19(1):1085–119. doi: 10.3390/molecules19011085. PMID: 24445340.
- de Pauw BE. What are fungal infections? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011001. doi: 10.4084/MJHID.2011.001. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21625304; PMCID: PMC3103258.
- Peroutka-Bigus N, Bellaire BH. Antiparasitic activity of auranofin against pathogenic *naegleria fowleri*. *J Eukaryot Microbiol*. 2019;66(4):684–8. doi: 10.1111/jeu.12706. PMID: 30520183
- Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367–76. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the artemis disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1366–77. doi: 10.1128/JCM.02117-09. PMID: 20164282.
- Pilmis B, Yang Z, Lanternier F, Lortholary O. Systemic Candidiasis. In: Cohen, J, Powderly, WG, Opal, SM. *Infectious Disease*. 4th ed. Elsevier Ltd; 2017. p. 439-445. ISBN n°. 978-0-7020-6285-8.
- Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11. doi: 10.1186/s13054-020-2766-1. PMID: 32188500.
- Polak A. Virulence of *Candida albicans* mutants. *Mycoses*. 1992;35(1–2):9–16. doi: 10.1111/j.1439-0507.1992.tb00813.x. PMID: 1406791.
- Polke M, Hube B, Jacobsen ID. *Candida* survival strategies. *Adv Appl Microbiol*. 2015;91:139–235. doi: 10.1016/bs.aambs.2014.12.002. PMID: 25911234.
- Popolo L, Gualtieri T, Ragni E. The yeast cell-wall salvage pathway. *Med Mycol*. 2001;39(1):111–21. doi: 10.1080/mmy.39.1.111.121. PMID: 11800265.
- Price MF, Wilkinson ID, Gentry LO. Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia*. 1982 Mar;20(1):7-14. doi: 10.1080/00362178285380031. PMID: 7038928.
- Rigobello MP, Folda A, Baldoin MC, Scutari G, Bindoli A. Effect of Auranofin on the mitochondrial generation of hydrogen peroxide. Role of thioredoxin reductase. *Free Radic Res*. 2005;39(7):687–95. doi: 10.1080/10715760500135391. PMID: 16036347.
- Roder C, Thomson MJ. Auranofin: repurposing an old drug for a golden new age. *Drugs R D*. 2015;15(1):13–20. doi: 10.1007/s40268-015-0083-y. PMID: 25698589

- Rodrigues ML, Nosanchuk JD. Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(2):1–9. doi: 10.1371/journal.pntd.0007964. PMID: 32078635.
- Rothan H, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS- COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. *Virology*. 2020;547:7–11. doi: 10.1016/j.virol.2020.05.002. PMID: 32442105.
- Ruchel R, Tegeler R, Trost M. A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia*. 1982;20:233–44. doi: 10.1080/00362178285380341. PMID: 6753190.
- Rudrapal M, Khairnar SJ, Jadhav AG . Drug Repurposing (DR): an emerging approach in drug discovery. In: Badria FA. ed. Drug repurposing - hypothesis, molecular aspects and therapeutic applications [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/72744> doi: 10.5772/intechopen.93193
- Sampaio A da G, Gontijo AVL, Araujo HM, Koga-Ito CY. In vivo efficacy of ellagic acid against *Candida albicans* in a drosophila melanogaster infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12):10–2. doi: 10.1128/AAC.01716-18. PMID: 30249692.
- Santos GC d. O, Vasconcelos CC, Lopes AJO, Cartágenes M do S d. S, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. *Candida* infections and therapeutic strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol*. 2018;9(JUL):1–23. doi: 10.3389/fmicb.2018.01351. PMID: 30018595.
- Satala D, Karkowska-Kuleta J, Zelazna A, Rapala-Kozik M, Kozik A. Moonlighting proteins at the candidal cell surface. *Microorganisms*. 2020;8(7):1–25. doi: 10.3390/microorganisms8071046. PMID: 32674422.
- Serrano-Fujarte I, López-Romero E, Cuéllar-Cruz M. Moonlight-like proteins of the cell wall protect sessile cells of *Candida* from oxidative stress. *Microb Pathog*. 2016;90:22–33. doi: 10.1016/j.micpath.2015.10.001. PMID: 26550764.
- She P, Liu Y, Wang Y, Tan F, Luo Z, Wu Y. Antibiofilm efficacy of the gold compound auranofin on dual species biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida* sp. *J Appl Microbiol*. 2019;128(1):88–101. doi: 10.1111/jam.14443. PMID: 31509623.
- Siles SA, Srinivasan A, Pierce CG, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK. High-throughput screening of a collection of known pharmacologically active small compounds for identification of *Candida albicans* biofilm inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3681–7. doi: 10.1128/AAC.00680-13. PMID: 23689719.
- Silva DM da, Souza TC de, Alencar CF de C, Souza I da S de, Bandeira MFCL, Fernandes OCC. Virulence factors of *Candida* species from the oral mucosa and prostheses of elderly people from a riverside community in the Amazon state, Brazil. *Rev Odontol Da UNESP*. 2019;48(:e20190094):1–9. doi: 10.1590/1807-2577.09419.
- Singh SP, Qureshi A, Hassan W. Mechanisms of action by antimicrobial agents: A review. *McGill J Med*. 2021;19(1). doi: 10.26443/mjm.v19i1.217.
- Spampinato C, Leonardi D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: Traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/204237. PMID: 23878798.
- Stylianou M, Kuleskiy E, Lopes JP, Granlund M, Wennerberg K, Urban CF. Antifungal

application of nonantifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):1055–62. doi: 10.1128/AAC.01087-13. PMID: 24277040.

Taff HT, Mitchell KF, Edward JA, Andes DR. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. *Future Microbiol.* 2013;8(10):1325–37. doi: 10.2217/fmb.13.101. PMID: 24059922.

Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL, et al. Antifungal Drug Susceptibility of *Candida* Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol.* 2017 Mar 2;8:298. doi: 10.3389/fmicb.2017.00298. PMID: 28303122; PMCID: PMC5332371.

Thangamani S, Maland M, Mohammad H, Pascuzzi PE, Avramova L, Koehler CM, et al. Repurposing approach identifies auranofin with broad spectrum antifungal activity that targets *mia40-erv1* pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Jan 18;7:4. doi: 10.3389/fcimb.2017.00004. PMID: 28149831; PMCID: PMC5241286.

Thangamani S, Mohammad H, Abushahba M, Sobreira T, Seleem Mn com zebrafish/Artigos/Thangamani2017-mecanismos de ação. pd. Repurposing auranofin for the treatment of cutaneous staphylococcal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(3):195–201. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.016. PMID: 2814983.

Tverdek FP, Kofteridis D, Kontoyiannis DP. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(8):765–76. doi: 10.1080/14787210.2016.1199272. PMID: 27275514.

Verma-Gaur J, Traven A. Post-transcriptional gene regulation in the biology and virulence of *Candida albicans*. *Cell Microbiol.* 2016;18(6):800–6. doi: 10.1111/cmi.12593. PMID: 26999710.

Walz DT, DiMartino MJ, Griswold DE, Intoccia AP, Flanagan TL. Biologic actions and pharmacokinetic studies of auranofin. *Am J Med.* 1983 Dec 30;75(6A):90-108. doi: 10.1016/0002-9343(83)90481-3. PMID: 6318557.

Wiederhold NP, Lewis RE. The echinocandin antifungals: An overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(8):1313–33. doi: 10.1517/13543784.12.8.1313. PMID: 12882619.

Wiederhold NP, Patterson TF, Srinivasan A, Chaturvedi AK, Fothergill AW, Wormley FL, et al. Repurposing auranofin as an antifungal: In vitro activity against a variety of medically important fungi. *Virulence.* 2017;8(2):138–42. doi: 10.1080/21505594.2016.1196301. PMID: 27268469.

Williams DW, Jordan RPC, Wei X-Q, Alves CT, Wise MP, Wilson MJ, et al. Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *J Oral Microbiol.* 2013;5:1–8. doi: 10.3402/jom.v5i0.22434. PMID: 24155995.

Zhang H, Zhu A. Emerging invasive fungal infections: Clinical features and controversies in diagnosis and treatment processes. *Infect Drug Resist.* 2020;13:607–15. doi: 10.2147/IDR.S237815. PMID: 32110071.

Zhang MR, Zhao F, Wang S, Lv S, Mou Y, Yao CL, et al. Molecular mechanism of azoles resistant *Candida albicans* in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–6. doi: 10.1186/s12879-020-4856-8. PMID: 32046674.

Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu Z Bin. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.* 2019;44(1):3–15. doi:

10.3892/ijmm.2019.4188. PMID: 31115493.

Zuzarte M, Vale-Silva L, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Vaz S, Canhoto J, et al. Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. Essential oil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1359–66. doi: 10.1007/s10096-011-1450-4. PMID: 22020493.