

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 26/06/2022.

Estudo do potencial antifúngico de compostos de coordenação de Ag (I) não incorporados e incorporados em sistema nanotecnológico de liberação de fármacos

Giovanna Capaldi Fortunato

Orientadora: Profa. Dra. Taís Maria Bauab

Estudo do potencial antifúngico de compostos de coordenação de Ag (I) não incorporados e incorporados em sistema nanotecnológico de liberação de fármacos

Giovanna Capaldi Fortunato

Orientadora: Profa. Dra. Taís Maria Bauab

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

F745e Fortunato, Giovanna Capaldi.
Estudo do potencial antifúngico de compostos de coordenação de Ag (I) não incorporados e incorporados em sistema nanotecnológico de liberação de fármacos / Giovanna Capaldi Fortunato. – Araraquara: [S.n.], 2020.
118 f. : il.

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

Orientador: Taís Maria Bauab.

1. Compostos de Ag (I). 2. Nanoemulsão lipídica. 3 Concentração inibitória mínima (CIM). 4. Concentração fungicida mínima (CFM). I. Bauab, Taís Maria, orient. II. Título.

Epígrafe

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

Dedicatória

Com todo amor e carinho desse mundo dedico este trabalho as pessoas mais importantes da minha vida, aos meus pais José Roberto Fortunato e Miriam T.C.C. Fortunato e ao meu esposo Francisco Boralli Junior , tenham a certeza de que, sem vocês eu nada seria.

Agradecimento especial

À Profa. Dra. Taís M. Bauab, minha orientadora, deixo aqui a imensa admiração, respeito e carinho. Agradeço por me aceitar, por abrir as portas do laboratório, você não imagina o quanto foi importante na minha vida, junto a você eu aprendi a correr ainda mais me busco dos meus objetivos, cresci, tomei decisões, enfrentei o medo, chorei, sorri e vivi diferentes emoções. Sou grata pela mão estendida, e pelo coração aberto, por toda orientação, por todos os ensinamentos, e por toda dedicação. Obrigada por acreditar e confiar em mim. É chegado o tão esperado momento, e devo dizer que sem você jamais teria conseguido. Com a simplicidade da palavra, porém com um imenso significado quero lhe dizer MUITO OBRIGADA!

Agradecimentos

Escrever o agradecimento é parte mais difícil do trabalho, e não é pelo simples fato de agradecer, é porquê somente aqui, nessa pequenina parte, podemos deixar nosso coração falar através das palavras e nem sempre as tais palavras são suficientes para expressar a gratidão, amor, admiração e empenho das pessoas que fizeram e fazem parte desse todo.

Primeiramente agradeço a Deus, Nossa Senhora e aos Anjos que sempre me protegeram, guiaram meu caminho e asserenaram o meu espírito quando tudo parecia estar perdido. Agradeço pela saúde e força que me levaram ao trabalho todos os dias em busca do meu sonho.

Pai, Mãe...não tenho como falar nesse pequeno texto o quanto eu vivo por vocês, tudo, tudo que eu faço é pensando em vocês, muito obrigada pela vida, pela educação, amor, carinho, a fé que depositaram em mim, amo vocês além da eternidade. Subimos juntos com muito esforço e abdições esse segundo degrau da minha carreira e isso está marcado no meu coração e na minha alma.

De forma bastante carinhosa, quero agradecer a minha irmã, que nos momentos mais desesperadores sempre teve um jeito de me acalmar, mostrando que as coisas as vezes não eram terríveis como aparentavam ser. Obrigada por me dar as minhas preciosidades, os meu diamantinhos, meus amores João Victor, Arthur, Bernardo e Lucca, amo tanto esses pedacinhos de açúcar. Como dizem: ser tia é amar uma pessoinha que não é sua, mas que pertence a você.

Á Francisco Boralli Junior, quero agradecer profundamente, pela cumplicidade, carinho, amor e admiração, obrigada por embarcar nos meus mais loucos devaneios, por fechar seus olhos e dizer: vamos com tudo! Obrigada por me escolher para fazer parte da sua vida e construirmos uma

vida nossa, por todo apoio, serenidade, carinho, compreensão, obrigada por sermos parceiros, por estarmos juntos enfrentando toda e qualquer adversidade, obrigada por me proporcionar tantos momentos de alegria e felicidade, pelas risadas e pelos mais belos sonhos. E como falamos um ao outro: Amo você até a lua, ida e volta oito vezes, mais oito, mais oito e mais oito...

Deixo o meu profundo agradecimento a Maria do Carmo Zavitoski Boralli, a “ Maricota”, que nos altos dos seus 84 anos sempre esteve ao meu lado, me apoiando, e do seu jeitinho, cuidou de mim, rezou por mim, para que tudo desse certo. Sempre com muita ternura preparou muitas vezes a comida que eu mais gostava, porque segundo ela, eu precisa de “sustância” pra conseguir pensar melhor, sabedoria de vó ou não, deu certo, e ainda hoje ela faz isso por mim, muito obrigada por tudo Maricota, meu coração carrega todo o seu carinho!

A vida brilha mais intensamente quando descobrimos o valor de uma amizade, feliz daquele que tem um amigo, do qual, pode sempre contar, seja com palavras sábias e carinhosas que apaziguam alma, seja num doce sorriso ou um simples olhar, sou muito feliz em dizer que durante essa pequena jornada fiz grandes amigos, amigos esses que, invadiram de forma deliciosa a minha vida, ultrapassamos a barreira da convivência diária no trabalho e os levei para dentro da minha, a você Luciani Toledo, Matheus Ramos, Felipe Hilário, Karen Santos, Larissa Spósito, Gessynger Moraes, Marina Abuçafy, Mariana Santoro, quero deixar a minha gratidão por todos os momentos que estivemos juntos, por toda a ajuda, por todas as risadas, e por todos momentos complicados em que estiveram perto de mim, trazendo de volta a serenidade e o discernimento. Algumas palavras se fazem importantes nesse momento, e dessa forma, não posso deixar de expressar um agradecimento especial a você Luciani, que realmente foi uma surpresa linda na minha vida, me trouxe paz, compreensão, sabedoria, iluminou o meu caminho com a sua luz e energia, muito, muito obrigada mesmo por tudo.

Á Nathália Fregonezi e Kelvin Souza, meus “amorzinhos” começamos essa jornada juntos e terminaremos juntos, desde da graduação nosso sonho era o mestrado, só falávamos nisso o tempo todo, imaginávamos como seria, sonhávamos em sermos cientistas e ajudar as pessoas, queríamos descobrir algo para que pudéssemos fazer com as que as pessoas tivessem mais qualidade de vida, queríamos salvar o pai de alguém, a mãe, a irmã, filhos, avós, tios seja lá quem fosse, mas nosso sonho era fazer algo por alguém, o nosso primeiro passo foi dado, nos demos as mãos e lá fomos nós, enfrentamos a seleção, nós seguramos mais uma vez na espera do resultado, na sequência veio o desafio de iniciarmos o nosso projeto, passamos por tudo isso juntos, nos abraçamos, choramos, e rimos diante de tantas dificuldades, nos abraçamos mais um vez e dissemos: Calma tudo vai dar certo e nos vamos conseguir! Não acho palavras que possam expressar o tamanho do meu amor por vocês, eu simplesmente quero dizer: Conseguimos! E eu amo vocês, muito obrigada pela nossa amizade.

Ao meu amigo Gabriel Marena muito obrigada, por todos os nossos momentos, divertidos, atrapalhados, tensos, já passamos por tanta coisa juntos, graduação, iniciação científica, apresentações em congressos, realmente foi uma longa jornada que sempre estivemos um apoiando o outro, já brigamos, já nos desculpamos, já rimos e choramos, aliás como eu choro né, tenha certeza que sou muito grata a você.

Na mesma intensidade de respeito e carinho quero agradecer aos amigos que passaram e os que ainda estão presente no Laboratório de Fisiologia de Microrganismo, Laura Caminitti, Veridiana Gomes, Jéssica, Anderson Noronha, Camila Roderó. A todos os meus amigos, quero dizer que estão e sempre estarão em meus pensamentos e coração.

Ser professor é como ser um poeta, um poeta disfarçado, que com belas lições traduz a poesia da vida, auxilia na construção dos nossos caminhos, nos ensina uma profissão, abre a gaiola e nos deixar voar livres, para que assim possamos de diferentes formas auxiliar outras pessoas a construírem

seus próprios caminhos. Feliz é o aluno que pode se orgulhar dos seus mestres.

Em minha vida de estudante, sempre me orgulhei e tive muito carinho por todos os meus professores, e não seria diferente agora, portanto quero agradecer e explicitar todo a minha admiração, carinho e amor a vocês que, de diversas formas, contribuíram imensamente para que esse trabalho fosse concluído. À Profa. Dra. Taís M. Bauab, Prof. Dr. Marlus Chorilli, Profa. Dra. Rosimimeire Pietro, Profa. Dra. Patrícia Bento, a minha mais profunda gratidão por todos os momentos que estivemos juntos, por todos os ensinamentos e por todo o carinho da qual eu sempre fui tratada.

Com muita ternura, quero também agradecer a Cláudia Molina e Aniele Vilella, que sempre foram extremamente educadas, sempre prontas a ajudar no que fosse preciso. Igualmente deixo registrado o meu agradecimento a Débora Pizaia, você é encantadora, muito obrigada por toda a sua ajuda, pelas conversas e pela parceria.

Aos demais funcionários, deixo o meu agradecimento em especial, ao seu Paulo e ao Leandro, que desde do meu primeiro dia sempre fui recebida com muito carinho e com sorriso no rosto, obrigada por nossas conversas, mesmo que rápidas, era realmente só o tempo de pegar a chave do laboratório e subir, mas tenham certeza que por diversas vezes subi aquelas escadas com as chaves na mão e as palavras que me foram ditas na cabeça, vocês fizeram a diferença no meu dia.

Deixo aqui o meu agradecimento a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP e ao programa de pós graduação em ciências Farmacêuticas. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pela concessão da bolsa de Mestrado.

E por fim, deixo a minha mais sincera gratidão a todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho pudesse ser concluído, muito obrigada.

RESUMO

O aumento de linhagens resistentes aos medicamentos utilizados nos tratamentos clínicos, configuram a principal razão dos casos de falhas das terapias antifúngicas existentes. Neste sentido, novos compostos como os complexos de Ag(I) têm sido testadas contra *Candida sp.* A literatura tem demonstrado, que o uso de compostos de coordenação de Ag(I) frente as linhagens fúngicas são promissores no que se refere ao potencial antifúngico. Todavia, os complexos são insolúveis em água, necessitando de recursos nanotecnológicos para sua veiculação. Sistemas nanoestruturados baseados em lipídios tem sido empregado com o objetivo de promover a melhora da performance farmacológica dos mesmos. Este estudo propõe avaliar o potencial antifúngico de compostos de coordenação de Ag(I) incorporados e não incorporados em um sistema lipídico nanoestruturado, voltando-se ao controle de espécies de *Candida*. Foi desenvolvido um sistema de liberação de fármacos (nanoemulsão lipídica – NL) seguido da caracterização físico-química dos sistemas (dispersão de luz dinâmica, Microscopia Eletrônica de Transmissão e ensaios reológicos). A atividade antifúngica dos compostos CCP1.[Ag(PhTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O, CCP2.[Ag(HTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O, CCP3.[Ag(PhTSC·HCl)₂](Cl)·H₂O e CCP4.[Ag(HTSC·HCl)₂](Cl)·H₂O (não incorporado) frente as linhagens de *C. albicans* ATCC10231, *C. glabrata* ATCC2001, *C. krusei*, ATCC6258, *C. parapsilosis* ATCC22019 e *C.tropicalis*, ATCC750, foram avaliadas por determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de microdiluição. Além disso foi realizado o ensaio de concentração fungicida mínima, que permitiu avaliar a capacidade de crescimento fúngico decorrido 48 horas de incubação a 37°C. Os ensaios foram realizados por metodologias *in vitro*, a fim de elucidar o perfil antifúngico, dando destaque aos resultados referentes ao composto 1. [Ag(PhTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O (CCP1), o qual, apresentou CIM de 3,9 µg/mL e CFM de 7,8 µg/mL para *Candida albicans*. Adicionalmente foi realizado e ensaio de biofilme em formação, e biofilmes maduros em ensaios de 48h e 72h, os quais obtiveram inibição de 100% a 2000µg/mL para o CCP1. Ainda foram realizados ensaios de sorbitol e ergosterol os quais sugerem que o CCP1 possa atuar na biossíntese de parede celular, bem como, na permeação de íons na membrana fúngica. O ensaio de mutagenicidade revelou que que não há índices mutagênicos significantes para o composto [Ag(PhTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O carreado em nanoemulsão lipídica (CCPNL1). O ensaio tóxico agudo em modelo de *G. mellonella* revelou que em concentrações que variaram de 5 mg/kg a 100 mg/kg foi atóxica, visto que, a sobrevida larval foi de 100% nas condições avaliadas.

Palavras-chave: Compostos de Ag (I); Nanoemulsão lipídica, Concentração inibitória mínima (CIM);

ABSTRACT

The increase in drug resistant strains used in clinical treatments is the main reason for the failure of existing antifungal therapies. In this sense, new molecules such as Ag(I) complexes have been tested against *Candida* sp. The literature has demonstrated that the use of Ag(I) coordination compounds against fungal strains are promising in terms of antifungal potential. However, the complexes are insoluble in water, requiring nanotechnological resources for their solubility. Nanostructured lipid systems have been employed to improve their pharmacological performance. This study proposes to evaluate the antifungal potential of unloaded and loaded Ag (I) coordination compounds into nanostructured lipid system, focusing on the control of *Candida species*. A drug release system (lipid nanoemulsion - LN) was developed and characterized by (dynamic light scattering, transmission electron microscopy, Zeta Potential, rheological assays), aiming at the incorporation of Ag (I) coordination compounds. CCP1. [Ag (PhTSC· HCl)₂](NO₃)· H₂O, CCP2. [Ag (HTSC· HCl) ₂](NO₃)·H₂O, CCP3. [Ag (PhTSC · HCl) ₂] (Cl)·H₂O and CCP4. [Ag (HTSC· HCl)₂](Cl)·H₂O against *C. albicans* strains ATCC10231, *C. glabrata* ATCC2001, *C. krusei*, ATCC6258, *C. parapsilosis* ATCC22019 and *C. tropicalis* ATCC750, were evaluated by determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) by the 96-well plate. In addition, the minimum fungicidal concentration test was performed, to evaluate the fungal growth capacity after 48 hours of incubation at 37°. The assays were performed by in vitro methodology in order to elucidate the desired antifungal profile, highlighting the results related to the compound CCP1. [Ag(PhTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O, which presented MIC of 3.9 µg / mL and MFC of 7.8 µg/mL for *C. albicans*. It is noteworthy that all compounds tested against the five fungal strains show satisfactory results. Thus, the MIC and MCF assays showed the great potential of Ag (I) coordination compounds to inhibit the fungal, showing to be promising against the infections caused by *Candida species*. In addition, a biofilm assay in formation, (48h) and mature (72h) were performed, which obtained 100% inhibition at 2000µg / mL for coordinated silver compound (CSC1). Additionally, sorbitol and ergosterol assays were performed which suggest that CSC1 may act on cell wall biosynthesis, as well as ion permeation in the fungal membrane. The mutagenicity test (Ames) for loaded coordinated silver compound into lipid nanoemulsion (CSCLN1) showed a mutagenicity index lower 2.0 against all strains, demonstrating the absence of mutagenic activity in the absence and presence of metabolism. The acute toxic assay in the *G. mellonella* model revealed that at concentrations ranging from 5µg / mL to 100µg / mL it was non-toxic, since the larval survival was 100% under the conditions evaluated.

Keywords: Ag (I) compounds; Lipid Nanoemulsion; Minimal Inhibitory Concentration (MIC)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação taxonômica das espécies de <i>Candida</i>	21
Tabela 2. Características da formulação escolhida.....	61
Tabela 3. Análise por dispersão de luz dinâmica com e sem a presença do composto coordenado de Ag(I) (CCP1).....	61
Tabela 4. Potencial antimicrobiano (CIM) a antifúngico (CFM) dos compostos de coordenação de Ag(I) livre.....	66
Tabela 5 . Determinação do potencial antimicrobiano (CIM) e antifúngico (CFM) do composto de coordenação de Ag(I) incorporado em nanoemulsão lipídica (CCPNL1).....	67
Tabela 6. Potencial inibitório do composto de coordenação de Ag (I) livre (CCP1) e incorporado em nanoemulsão lipídica (CCPNL1) na presença e ausência de exógenos de ergoster.....	68
Tabela 7. Potencial inibitório do composto coordenado de Ag(I) livre (CCP1) e incorporado em Nanoemulsão Lipídica (CCPNL1) na presença e ausência de sorbitol	69
Tabela 8A. Atividade mutagênica após o tratamento com AgNO ₃ e TSC com e sem ativação metabólica (+S9) e (-S9).....	74
Tabela 8B. Atividade mutagênica após o tratamento com o CCPNL com e sem ativação metabólica (+S9) e (-S9).....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotomicrografia de <i>C. albicans</i>	22
Figura 2. Fotomicrografia de <i>C. albicans</i>	22
Figura 3. M.E de <i>C. glabrata</i>	24
Figura 4. Microcultivo de <i>C. krusei</i>	25
Figura 5. Fotomicrografia de <i>C. parapsilosis</i>	26
Figura 6. Fotomicrografia de <i>C. tropicalis</i>	27
Figura 7. Fotomicrografia de <i>C. auris</i>	29
Figura 8. <i>C. albicans</i> colonizando dispositivo médico (cateter).....	31
Figura 9. Etapas da formação do biofilme e <i>Candida sp</i>	32
Figura 10. Estruturas dos princípios antifúngicos.....	33
Figura 11. Tiossemicarbazonas.....	38
Figura 12. Nanoemulsões.....	40
Figura 13. Estrutura Molecular dos Compostos Coordenados de Ag(I).....	44
Figura 14. Esquema sequencial da síntese do CCP1.....	45
Figura 15. Esquema representativo do ensaio de determinação do CIM.....	49
Figura 16. Reação de redução do TTC.....	50
Figura 17. Reação de redução XTT.....	53
Figura 18. Esquema representativo do teste de Ames.....	56
Figura 19. Ensaio tóxico agudo em modelo alternativo em larvas de <i>G. mellonella</i>	58
Figura 20. Diagrama de fases.....	59
Figura 21. Formulações obtidas a partir do diagrama de fases	60
Figura 22. formulação NLB1.....	60
Figura 23. Ensaio de estabilidade termodinâmica da Nanoemulsão Lipídica sem a presença do Composto Coordenado de Ag(I) (CCP1) e com a presença do Composto Coordenado de Ag(I) (CCPNL1).....	62
Figura 24. Microscopia eletrônica de Transmissão (MET).....	63
Figura 25. Fluxo Contínuo e Oscilatório.....	64
Figura 26. Atividade metabólica de biofilmes monotípicos de <i>C. albicans</i>	71
Figura 27. Determinação do número de unidades formadoras de colônias após o tratamento com CC.....	72
Figura 28. Determinação do potencial tóxico agudo em modelo alternativo de <i>Galleria mellonella</i>	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ASD	Ágar sabouraud dextrose
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CCP1	Composto de Coordenação de Ag(I) Livre
CCPNL1	Composto de Coordenação de Ag(I) Incorporado em Nanoemulsão Lipídica
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
Co (II)	Óxido de Cobalto
COL	Colesterol
CSD	Caldo Sabouraud Dextrose
Cu(II)	Oxido de Cobre
CVV	Candidíase Vulvovaginal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EROS	Espécies reativas e oxigênio
Fe (III)	Óxido férrico
F1	Formulação 1
IPD	Índice de Polidispersão
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
M	Média
MOPs	Ácido 3-[N-morfolino] propanossulfônico
mV	Milivolts
OSU	Óleo de Semente de Uva
Pd(II)	Cloreto de paládio (II)
PZ	Potencial zeta
R	Resistência
Ru(II)	Íons de rutênio (II)
SF	Separação de fases
SLT	Sistema líquido transparente
SVO	Sistema viscoso opaco
SVST	Sistema viscoso semitransparente
SVT	Sistema viscoso transparente
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
T.P	Tamanho da Partícula
TSC	Tiossemicarbazona
TTC	2,3,5-trifeniltetrazólio
UFC	Unidade Formadoras de Colônias
Zn (II)	íons de zinco (II)
XTT	2,3-bis (2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil) -5- [carbonilo (fenilamino)]-2H-Tetrazóliohidróxido

Sumário

1.INTRODUÇÃO	16
2.REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1. Doenças fúngicas	19
2.2 O gênero <i>Candida</i>	20
2.3 <i>Candida albicans</i>	22
2.4 <i>Candida glabrata</i>	24
2.5 <i>Candida krusei</i>	25
2.6 <i>Candida parapsilosis</i>	26
2.7 <i>Candida tropicalis</i>	27
2.8 <i>Candida auris</i>	28
2.9 Biofilmes.....	30
2.10 Antifúngicos e seus principais mecanismos de ação.....	32
2.11 Prata (Ag).....	35
2.12 Compostos de coordenação de Ag(I).....	36
2.13 Nanoemulsões Lipídicas.....	38
3.OBJETIVOS	42
3.1. Objetivo geral.....	42
3.2 Objetivos específicos.....	42
4.MATERIALEMÉTODOS	44
4.1. Obtenção e análise dos compostos de coordenação de Ag(I).....	44
4.2. Desenvolvimento do sistema lipídico nanoestruturado (Nanoemulsão).....	45
4.2.1. Caracterização dos sistemas lipídicos nanoestruturados.....	46
4.2.1.1. Dispersão de luz dinâmica e ensaio de estabilidade termodinâmica.....	46
4.2.1.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).....	46
4.2.1.3 Ensaio de determinação do comportamento reológico em fluxo contínuo e oscilatório.....	47
4.3. Ensaio Biológicos.....	47
4.3.1. Avaliação da atividade antifúngica pela determinação da Concentração Inibitória Mínima.....	47
4.3.1.1. Linhagens fúngicas.....	47
4.3.1.1.1. Preparo das suspensões microbianas.....	48
4.3.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima.....	48
4.3.2.1. Determinação da concentração fungicida mínima (CFM).....	49
4.3.2.2 Leitura com revelador.....	49
4.4. Determinação do mecanismo de ação dos compostos de coordenação de Ag(I).....	50
4.4.1 Ensaio com sorbitol.....	50
4.4.2 Ensaio com ergosterol.....	51
4.5. Ensaio de inibição de biofilmes	51
4.5.1. Ensaio de inibição da formação de biofilmes	51
4.5.2. Inibição de biofilmes maduros.....	52

4.6. Determinação do potencial mutagênico.....	53
4.7. Determinação do potencial tóxico agudo em modelo alternativo de <i>Galleria mellonella</i>	56
4.7.1 Criação dos insetos.....	57
4.7.2 Procedimento para a administração do sistema nanoestruturado com e sem a presença do Composto Coordenado de Ag(I) em larvas de <i>G. mellonella</i>	57
5. RESULTADOS	59
5.2.Desenvolvimento do sistema Lipídico Nanoestruturado (Nanoemulsão)	59
5.2.1 Caracterização dos sistemas Lipídicos Nanoestruturados.....	60
5.2.1.1. Dispersão de luz dinâmica e ensaio de estabilidade	61
5.2.1.2. Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	63
5.2.1.3. Ensaio de determinação do comportamento reológico em fluxo contínuo e oscilatório.....	64
5.3 Ensaio biológicos.....	65
5.3.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) do composto livre in vitro.....	65
5.3.2.1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) do composto incorporado in vitro.....	67
5.4.1. Ensaio de Ergosterol.....	67
5.4.2. Ensaio de Sorbitol.....	68
5.5 Ensaio de inibição de biofilme.....	69
5.5.1 Determinação da ação antimicrobiana sobre biofilmes em formação e biofilmes maduros.....	69
5.5.2 Determinação do número de Unidades Formadoras de Colônias por meio plaqueamento.....	72
5.6. Avaliação do potencial mutagênico.....	73
5.7 Ensaio tóxico agudo em modelo alternativo de <i>Galleria mellonella</i>	76
6. DISCUSSÃO	78
7. CONCLUSÕES	92
8. REFERÊNCIAS	94

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas constituem a segunda principal causa de morbidade e mortalidade entre os indivíduos, e continuam a ser consideradas um paradigma da ciência moderna, representando um grande problema de saúde pública em todo o mundo, acometendo aproximadamente 15 milhões de pessoas por ano (ABAT *et al.*, 2016).

Espécies microbianas tais como bactérias, vírus, parasitas e fungos estão relacionadas a quadros clínicos infecciosos associados a eventos agudos e crônicos que afetam a qualidade de vida do ser humano. Os fungos emergem no cenário clínico como microrganismos de grande importância no que diz respeito às dificuldades na terapêutica, progressão da doença e manutenção da homeostase do paciente (MORENS; FAUCI, 2017).

A literatura científica apresenta certa escassez de informações epidemiológicas das infecções fúngicas, visto que, a incidência difere conforme as regiões geográficas, as condições socioeconômicas, número de indivíduos, hábitos culturais bem como as condições individuais de risco para o acometimento deste tipo de infecção (GIACOMAZZI *et al.*, 2016).

Algumas espécies emergem como patógenos de extrema complexidade em casos de infecções, em particular, destacam-se aquelas pertencentes ao gênero *Candida*, do qual a maioria das espécies podem ser classificadas como agentes patogênicos e oportunistas de diversas doenças que atingem o homem desencadeando os sinais e sintomas indesejáveis em quadros corriqueiros de infecção, bem como em episódios invasivos potencialmente fatais (BROWN *et al.*, 2012). Ainda em relação a essa situação, vale mencionar que entre as espécies desse gênero a espécie *C. albicans* é a mais associada em quadros de infecções causados por fungos oportunistas, além disso, dispõe de alguns elementos de virulência, os quais, destacam-se a secreção de enzimas hidrolíticas, formação de hifas e produção de biofilme (MAYER; WILSON; HUBE, 2013). Durante muitos anos a microbiologia classificou a espécie *C. albicans* como sendo a principal espécie fúngica envolvida em quadros clínicos como a candidíase vulvovaginal, candidíase oral, micoses, onicomicoses, candidemias, doenças respiratórias, dentre outras. Com o decorrer das alterações genéticas e adaptações ambientais que as espécies do gênero possuem, outras cepas fúngicas denominadas de *Candida* não-*albicans* tem sido associada à infecções superficiais e sistêmicas, na quais, incluem-se principalmente as espécies *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*. Essas espécies têm emergido com um grande perfil de resistência a antifúngicos, o que torna a terapêutica atual muitas vezes ineficaz (ÁLVARES, 2007; PAPPAS *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2011).

O desenvolvimento dos estados patológicos por espécies deste gênero está associado aos mecanismos de virulência atribuídos a diversas espécies. De maneira geral, o fenômeno principal da infecção pela maioria destas dá-se pela alta capacidade de aderência aos tecidos do hospedeiro. Este evento permite uma posterior colonização favorecendo a subsistência intrínseca da levedura no organismo, que, por conseguinte, permite a instalação da doença com a formação de biofilme (RAMOS *et al.*, 2016; GULATI *et al.*, 2016; PAPPAS *et al.*, 2016).

Biofilme é definido como sendo uma comunidade multicelular revestida por uma matriz expolissacarídica - EPS , é um material extracelular sintetizado por micro-organismos, é constituído principalmente por proteínas extracelulares, ácidos nucleicos, ácido teicótico, fosfolípidios e expolissacarídeos, além do mais, essa matriz é responsável pela fixação do biofilme em superfícies que podem ser sólidas ou não. É uma particularidade que determinados microrganismos possuem (ABAT *et al.*, 2016; AZEREDO *et al.*, 2017; PIERCE *et al.*, 2017).

Com relação ao tratamento das infecções oriundas da manifestação de espécies fúngicas, nota-se considerável carência de fármacos que apresentem eficácia e baixos níveis de efeitos colaterais (SILVA *et al.*, 2012). No que se refere à disponibilidade de fármacos antifúngicos, a terapêutica clínica conta com quatro principais classes medicamentosas que estão disponíveis, sendo elas os polienios, azóis, alilaminas e as equinocandinas (ADWAN *et al.*, 2012; ALEXANDER *et al.*, 2013; RENSLO, 2007).

Os antifúngicos tiveram um progresso menor do que os fármacos antibacterianos, e isso transmite certa preocupação, particularmente em relação aos patógenos fúngicos responsáveis por diversas infecções invasivas e fatais (REVIE *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que nos últimos anos houve um avanço expressivo na busca de novas estratégias que sejam eficientes no controle de patologias oriundas de agentes patogênicos e oportunistas. Neste sentido os compostos metálicos têm se mostrado bastante eficazes (ABUSKHUNA *et al.*, 2004; REVIE *et al.*, 2018).

O emprego de compostos metálicos, é considerada uma alternativa promitente de potencial antimicrobiano, entre os metais mais utilizados podemos destacar a prata, que segundo a literatura científica exhibe excelentes propriedades frente a diversos agentes bacterianos e fúngicos (CARDOSO *et al.*, 2017; DKHAR *et al.*, 2020; Marir *et al.*, 2020).

Compostos de coordenação ou complexos metálicos consistem em moléculas ou íons neutros (denominados ligantes) ligados covalentemente a um átomo de metal central. A maioria dos compostos que contêm metais, especialmente metais de transição, são compostos de coordenação.(SATO *et al.*, 2015).

Embora o uso de compostos de coordenação seja importante, a sua baixa solubilidade em água é um empecilho, não conseguem permear as camadas lipídicas das células comprometendo a biodisponibilidade bem como a sua eficácia (SATO *et al.*, 2015). Neste sentido o uso de sistemas nanoestruturados para promover a liberação e veiculação de princípios bioativos vem sendo muito utilizado (QIN *et al.*, 2017). A aplicabilidade de sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos, tais como as nanoemulsões lipídicas vai muito além de otimizar a solubilização de compostos, uma vez que a veiculação nestes sistemas promete fomentar o potencial terapêutico dos mesmos, o que classifica-se como uma estratégia para otimizar a atividade antimicrobiana de diversos tipos de substâncias, a exemplo dos compostos de coordenação de prata. (GUPTA *et al.*, 2016; OU *et al.*, 2020).

A utilização de compostos metálicos em sistemas nanoestruturados como os carreadores lipídicos vem sendo empregado com o objetivo de se obter melhores benefícios em relação a solubilidade, biodisponibilidade, efeitos indesejáveis bem como a diminuição do regime posológico. Atualmente a nanotecnologia é considerada um dos mais promissores meios para propiciar o direcionamento do fármaco no sítio alvo entregando concentrações adequadas de componentes ativos durante a terapia (SATO *et al.*; 2015).

Tendo consciência dessa complexidade, é importante salientar que os esforços por novas estratégias que visam a contenção de agentes fúngicos particularmente os concernentes do gênero *Candida*, bem como a descoberta e consequente síntese de novos fármacos são de extrema relevância, uma vez que, as infecções causadas por tais patógenos são a principal causa de morbimortalidade entre os seres humanos (ABAT *et al.*, 2016).

2. CONCLUSÕES

✚ O complexo que melhor apresentou atividade foi CCP1.[Ag(PhTSC·HCl)₂](NO₃)·H₂O;

✚ Os valores de CIM obtidos para os compostos coordenados de Ag(I) demonstram grande potencial antifúngico frente a todas espécies de *Candida* testadas;

✚ O ensaio de CFM revelou que todos os compostos testados possuem comportamento fungicida a uma determinada concentração;

✚ A NLB1 foi selecionada por apresentar características como liquidez, transparência e estabilidade. Sendo assim, mostrou ser a mais favorável para a incorporação do CCP1;

✚ A análise por MET demonstrou que NLB1 como a CCPNL1 possuem características morfológicas condizentes com uma nanoemulsão;

✚ A caracterização farmacotécnica dos sistemas indicam que ambos estão dentro dos parâmetros preconizados para nanoemulsão;

✚ A reologia demonstrou que o CCP1 e CCPNL1 apresentaram comportamento não-newtoniano, e características de uma formulação tixotrópica;

✚ O ensaio de biofilme demonstrou que o CCP1 assim como o CCPNL1 foram promissores na inibição de biofilme principalmente em sua etapa de formação;

✚ O ensaio de ergosterol e sorbitol demonstrou que o mecanismo de ação de CCP1 e CCPNL1 podem estar relacionado à liberação de íons da membrana celular fúngica, além disso, os dados sugerem que podem também atuarem na biossíntese de parede celular;

✚ O ensaio de mutagenicidade revelou que a incorporação do CCP1 na nanoemulsão não induziu qualquer aumento estatisticamente significativo no número revertente de UFC;

✚ O ensaio tóxico agudo em modelo alternativo em *G. mellonella* demonstrou que em concentrações de 5 a 100µg/mL do CCPNL1 podem ser consideradas são atóxicas, visto que, a sobrevida larval nas condições avaliadas foi de 100%.

3. REFERÊNCIAS

ABAT, C.; CHAUDET, H.; ROLAIN, J. M.; COLSON, P.; RAOULT, D. Traditional and syndromic surveillance of infectious diseases and pathogens. *Int J Infect Dis*, v. 48, n. July 1976, p. 22–28, 2016.

ABDEL-KADER, M. S.; MUHARRAM, M. M. New microbial source of the antifungal allylamine “Terbinafine”. *Saudi Pharm J*, v. 25, n. 3, p. 440–442, 2017.

ABDUL, A.; MUKHERJEE, P. K.; CHANDRA, J.; SWINDELL, K.; LOCKHART, S. R.; DIEKEMA, D. J.; PFALLER, M. A.; GHANNOUM, M. A. International Journal of Medical Microbiology Characterization of biofilms formed by *Candida parapsilosis*, *C. metapsilosis*, and *C. orthopsilosis*. *Int J Med Microbiol*, v. 300, n. 4, p. 265–270, 2010.

ABDULKAREEM, M; YOUNGS, W. J. Silver and its application as an antimicrobial agent. *Expert Opin Ther Pat*. v 15, p. 125-130, 2005.

ABOOFAZELI, R. Nanometric-scaled emulsions (nanoemulsions). *Iran J Pharm Res*, v. 9, n. 4, p. 325–326, 2010.

ABUSKHUNA, S.; BRIODY, J.; MCCANN, M.; DEVEREUX, M.; KAVANAGH, K.; FONTECHA, J. B.; MCKEE, V. Synthesis, structure and anti-fungal activity of dimeric Ag(I) complexes containing bis-imidazole ligands. *Polyhedron*, v. 23, n. 7, p. 1249–1255, 2004.

ADWAN, G.; SALAMEH, Y.; ADWAN, K. Susceptibility of *Candida albicans* isolates to Terbinafine and Ketoconazole Introduction: *IUG J Nat Studies* v. 20, n. 2, p. 45–53, 2012.

AHMAD, K. M.; KOKOŠAR, J.; GUO, X.; GU, Z.; ISHCHUK, O. P.; PIŠKUR, J. Genome structure and dynamics of the yeast pathogen *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*, v. 14, n. 4, p. 529–535, 2014.

ALLEGRA, E.; Titball, R. W.; Carter, J.; Champion, O. L. *Galleria mellonella* larvae allow the discrimination of toxic and non-toxic chemicals. **Chemosphere**, v. 198, p. 469-472, 2018.

ALDABALDETRECU, M.; TAMAYO, L.; ALARCON, R.; WALTER, M.; SALAS-HUENULEO, E.; KOGAN, M. J.; GUERRERO, J.; PAEZ, M.; AZÓCAR, M. I. Stability of antibacterial silver carboxylate complexes against *staphylococcus epidermidis* and their cytotoxic effects. **Molecules**, v. 23, n. 7, 2018.

ALEXANDER, B. D.; JOHNSON, M. D.; PFEIFFER, C. D.; JIMÉNEZ-ORTIGOSA, C.; CATANIA, J.; BOOKER, R.; CASTANHEIRA, M.; MESSER, S. A.; PERLIN, D. S.; PFALLER, M. A. Increasing echinocandin resistance in *candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. **Clin Infect Dis**, v. 56, n. 12, p. 1724–1732, 2013.

ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: Fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5, p. 319–327, 2007.

ANDERSON, T. M.; CLAY, M. C.; CIOFFI, A. G.; DIAZ, K. A.; HISAO, G. S.; TUTTLE, M. D.; NIEUWKOOP, A. J.; COMELLAS, G.; MARYUM, N.; WANG, S.; UNO, B. E.; WILDEMAN, E. L.; GONEN, T.; RIENSTRA, C. M.; BURKE, M. D. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. **Nat Chem Biol**, v. 10, n. 5, p. 400–406, 2014.

ANGELOVA, B.; SCHMAUDER, H. P. Lipophilic compounds in biotechnology - Interactions with cells and technological problems. **J Biotechnol**, v. 67, n. 1, p. 13–32, 1999.

ARMSTRONG, D.; KIRK, S. M.; MURPHY, C.; GUERRIERO, A.; PERUZZINI, M.; GONSALVI, L.; PHILLIPS, A. D. Water-Soluble Silver(I) Complexes Featuring the Hemilabile 3,7-Dimethyl-1,3,5-triaza-7-phospha-bicyclo[3.3.1]nonane Ligand: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity. **Inorg Chem**, v. 57, n. 11, p. 6309–6323, 2018.

ASLAM, S; ISABE, A. A; ALOTAIBI, A. M; SALEEM, M; MEHBOOB, M. M; AHAMAD, S; GEORGIEVA, I; TRENDAFILOVA, N. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT calculations and antimicrobial properties of silver(I) complexes of 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline. **Polyhedron**. v. 115, p. 212-218, 2016.

AZEREDO, J.; AZEVEDO, N. F.; BRIANDET, R.; CERCA, N.; COENYE, T.; COSTA, A. R.; DESVAUX, M.; BONAVENTURA, G. DI; HÉBRAUD, M.; JAGLIC, Z.; KAČÁNIOVÁ, M.; KNØCHEL, S.; LOURENÇO, A.; MERGULHÃO, F.; MEYER, R. L.; NYCHAS, G.; SIMÕES, M.; TRESSE, O.; STERNBERG, C. Critical review on biofilm methods. **Crit Rev Microbiol**, v. 43, n. 3, p. 313–351, 2017.

BAGHERIAN, H.; FARAHBAKHS, M.; RABIEI, R.; MOGHADDASI, H.; ASADI, F. National communicable disease surveillance system: A review on information and organizational structures in developed countries. **Acta Inform Med**, v. 25, n. 4, p. 271–276, 2017.

BIDAUD, A. L; CHOWDHARY, A; DANNAOUI, E. *Candida auris*: An emerging drug resistant yeast – A mini-review. **J. Mycol Med**. v. 28, n. 3, p. 568-573, 2018.

BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: O amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Quim. Nova**, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.

BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential - What they are and what they are not? **JControl Release**, v. 235, p. 337–351, 2016.

BIEDUNKIEWICZ, A.; BIELECKI, A. *Hirudo medicinalis* linnaeus, 1758 - A probable vector of transmission of fungi potentially pathogenic for humans; Initial studies. **Polish J Env Stud**, v. 19, n. 1, p. 43–47, 2010.0

BONGOMIN, F.; GAGO, S.; OLADELE, R.; DENNING, D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases Estimate Precision. **J Fungi**, v. 3, n. 4, p. 57, 2017.

BONIFÁCIO, B. V.; RAMOS, M. A.; DA SILVA, P. B.; NEGRI, K. M.; DE OLIVEIRA LOPES, É.; DE SOUZA, L. P.; VILEGAS, W.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Nanostructured lipid system as a strategy to improve the anti-*Candida albicans* activity of *Astronium sp.* **Int J Nanomedicine**, v. 10, p. 5081-5082, 2015.

BROWN, G. D.; DENNING, D. W.; GOW, N. A. R.; LEVITZ, S. M.; NETEA, M. G.; WHITE, T. C. Hidden killers: Human fungal infections. **Sci Transl Med**, v. 4, n. 165, p. 1–10, 2012.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochem Pharmacol**, v. 133, p. 86–96, 2017.

CARDOSO, J. M. S.; GUERREIRO, S. I.; LOURENÇO, A.; ALVES, M. M.; MONTEMOR, M. F.; MIRA, N. P.; LEITÃO, J. H.; CARVALHO, M. F. N. N. Ag(I) camphorimine complexes with antimicrobial activity towards clinically important bacteria and species of the *Candida* genus. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, p. 1–15, 2017.

CASTÓN-OSORIO, J. J.; RIVERO, A.; TORRE-CISNEROS, J. Epidemiology of invasive fungal infection. **Int J Antimicrob Agents**, v. 32, n. SUPPL. 2, 2008.

CASTRO, R. D. DE; SOUZA, T. M. P. A. DE; BEZERRA, L. M. D.; FERREIRA, G. L. S.; BRITO COSTA, E. M. M. DE; CAVALCANTI, A. L. Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: An in vitro study. **BMC Complement Altern Med**, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015.

CHHABRA, R. P. Fluidos não newtonianos: uma introdução. Em: Krishnan JM, Deshpande AP, Kumar PB, editores. Reologia de fluidos complexos. Heidelberg: Springer; 2010. pp. 3–34.

CHONG, P. P.; CHIN, V. K.; WONG, W. F.; MADHAVAN, P.; YONG, V. C.; LOOI, C. Y. Transcriptomic and Genomic Approaches for Unravelling *Candida albicans* Biofilm Formation and Drug Resistance-An Update. **Genes**. v. 9, n.11, p. 540, 2018.

CLARK, C.; DRUMMOND, R. A. The Hidden Cost of Modern Medical Interventions: How Medical Advances Have Shaped the Prevalence of Human Fungal Disease. **Int J Environ Res Public Health**, v. 8, n. 2, p. 1–11, 2019.

CLSI. MANUAL CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference methods for broth dilution antifungal susceptibility tests for yeasts; approved standards, **CLSI document m27-a3**, wayne, pa., 2008.

CLOGSTON, L. D.; PATRI, A. NIST - NCL Joint Assay Protocol, PCC-6 Size Measurement of Nanoparticles Using Atomic Force Microscopy. **Methods Mol Biol.**, n. October, p. 63–70, 2011.

COHEN, B. E. Amphotericin B Toxicity and Lethality: a tale of two channels. **Int. J. Pharm.**, v. 162, p. 95-106, 1998.

COOK, S. M; MCARTHUR, J.D; Developing *Galleria mellonella* as a model host for human pathogens. **Virulence**, v. 4, n. 5, p. 350-3, 2013.

CORDEIRO, R. DE A.; SALES, J. A.; CASTELO-BRANCO, D. DE S. C. M.; BRILHANTE, R. S. N.; PONTE, Y. B. DE; SANTOS ARAÚJO, G. DOS; MENDES, P. B. L.; PEREIRA, V. S.; ALENCAR, L. P. DE; PINHEIRO, A. DE Q.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. *Candida parapsilosis* complex in veterinary practice: A historical overview, biology, virulence attributes and antifungal susceptibility traits. **Vet Microbiol**, v. 212, n. January, p. 22–30, 2017.

CRAGG, G. M.; PEZZUTO, J. M. Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. **Med Princ Pract**, v. 25, n. 2, p. 41–59, 2016.

DADWAL, A; MISHRA, N; RAWAL, R. K; NARANG, K. R. Development and Characterization of Clobetasol Propionate Loaded Squarticles as a Lipid Nanocarrier for Treatment of Plaque Psoriasis. **J Microencapsul.** v. 37, n. 5, p. 341-356, 2020.

DKHAR, L; BANOTHU, V; KAMINSKY, W; KOLLIPARA, M. R. Synthesis of half sandwich platinum group metal complexes containing pyridyl benzothiazole hydrazones: Study of bonding modes and antimicrobial activity. **Journal of Organometallic Chemistry**. v.914, p. 1-11, 2020.

DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W. L. L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T. Microemulsão: Um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev Cienc Farm Básica Apl**, v. 32, n. 1, p. 9–18, 2011.

DAMASCENO, J. L.; ARNET, Y. F.; FORTUNATO, G. C.; GIROTTI, L.; MARENA, G. D.; ROCHA, B. P.; RESENDE, F. A.; AMBROSIO, S. R.; VENEZIANI, R. C. S.; BASTOS, J. K.; MARTINS, C. H. G. Investigation of Safety Profile of Four *Copaifera* Species and of Kaurenoic Acid by *Salmonella* /Microsome Test. **Evid Based Complement Alternat Med**, v.2019 p. 1-9, 2019.

DANAEI, M.; DEGHANKHOLD, M.; ATAEI, S.; HASANZADEH DAVARANI, F.; JAVANMARD, R.; DOKHANI, A.; KHORASANI, S.; MOZAFARI, M. R. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 1–17, 2018.

DESAI, J.; THAKKAR, H. Enhanced oral bioavailability and brain uptake of Darunavir using lipid nanoemulsion formulation. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 175, n. August 2018, p. 143–149, 2019.

DOUGLASS, A. P.; OFFEI, B.; BRAUN-GALLEANI, S.; COUGHLAN, A. Y.; MARTOS, A. A. R.; ORTIZ-MERINO, R. A.; BYRNE, K. P.; WOLFE, K. H. Population genomics shows no distinction between pathogenic *Candida krusei* and environmental *Pichia kudriavzevii*: One species, four names. **PLoS Pathog**, v. 14, n. 7, p. 1–27, 2018.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v. 97, n. 2, p. 305–311, 2005.

EGGER, S.; LEHMANN, R. P.; HEIGHT, M. J.; LOESSNER, M. J.; SCHUPPLER, M. Antimicrobial properties of a novel silver-silica nanocomposite material. **Appl Environ Microbiol** v. 75, n. 9, p. 2973–2976, 2009.

DKHAR, L; BANOTHU, V; KAMINSKY, W; KOLLIPARA, R. M. Synthesis of half sandwich platinum group metal complexes containing pyridyl benzothiazole hydrazones: Study of bonding modes and antimicrobial activity. **J. Organomet Chem.** v. 914, p. 1-11, 2020.

EL-HOUSSAINI, H. H.; ELNABAWY, O. M.; NASSER, H. A.; ELKHATIB, W. F. Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens. **Microb Pathog**, v. 128, n. October 2018, p. 13–19, 2019.

ELOY, J. O.; PETRILLI, R.; RIBEIRO, H. M.; PALMA, J.; BARCELLOS, A.; CHESCA, D. L.; SERAFINI, L. N.; TIEZZI, D. G.; LEE, R. J.; MARCHETTI, J. M.; PRETO, R.; PRETO, R.; STATES, U. Co-loaded paclitaxel/rapamycin liposomes: Development, characterization and in vitro and in vivo evaluation for breast cancer therapy. **Colloids Surf B Biointerfaces** v. 141, p. 74–82, 2016.

ESCHENAUER, G.; DEPESTEL, D. D.; CARVER, P. L. Comparison of echinocandin antifungals. **Ther Clin Risk Manag**, v. 3, n. 1, p. 71–97, 2007.

FERA, M. T.; CAMERA, E. LA; SARRO, A. DE. New triazoles and echinocandins: Mode of action, in vitro activity and mechanisms of resistance. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 7, n. 8, p. 981–998, 2009.

FERNÁNDEZ-RUIZ, M.; PUIG-ASENSIO, M.; GUINEA, J.; ALMIRANTE, B.; PADILLA, B.; ALMELA, M.; DÍAZ-MARTÍN, A.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; CUENCA-ESTRELLA, M.; AGUADO, A. *Candida tropicalis* bloodstream infection: Incidence, risk factors and outcome in a population-based surveillance. **J Infect**, v. 71, n. 3, p. 385–394, 2015.

FERREIRA, E. E.; BRANDÃO, P. R. G.; KLEIN, B.; PERES, A. E. C. Reologia de suspensões minerais: uma revisão. **Rem: Rev. Esc. Minas**, v. 58, n. 1, p. 83–87, 2005.

FINKEL, J. S.; MITCHELL, A. P. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. **Nat Rev Microbiol**, v. 9, n. 2, p. 109–118, 2011.

FORASTIERO, A.; GARCIA-GIL, V.; RIVERO-MENENDEZ, O.; GARCIA-RUBIO, R.; MONTEIRO, M. C.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A.; JORDAN, R.; AGORIO, I.; MELLADO, E. Rapid Development of *Candida krusei* Echinocandin Resistance during Caspofungin Therapy. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 11, p. 6975–6982, 2015.

FORMARIZ, T. P; CHIAVACCI, L.A; SCARPA, M. V; SILVA-JÚNIOR, A. A; EGITO, E. S; TERRUGI, C. H; FRANZINI, C. M; SARMENTO, V. H; OLIVEIRA, A. G. Structure and viscoelastic behavior of pharmaceutical biocompatible anionic microemulsions containing the antitumoral drug compound doxorubicin. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 77, n. 1, p. 47-53, 2010.

FLEISCHMANN, J; BROECKLING, C. D; LYONS, S. *Candida krusei* form mycelia along agar surfaces towards each other and other *Candida* species **BMC Microbiol**, v.17, n. 1, p.1-7, 2017.

FREIRES, I. D. A.; MURATA, R. M.; FURLETTI, V. F.; SARTORATTO, A.; ALENCAR, S. M. DE; FIGUEIRA, G. M.; RODRIGUES, J. A. D. O.; DUARTE, M. C. T.; ROSALEN, P. L. *Coriandrum sativum* L. (Coriander) essential oil: Antifungal activity and mode of action on *Candida spp.*, and molecular targets affected in human whole-genome expression. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, 2014.

FRIEDMAN, D. Z. P.; SCHWARTZ, I. S. Emerging fungal infections: New patients, new patterns, and new pathogens. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 3, 2019.

GALLAGHER, M. T.; WAIN, R. A. J.; DARI, S.; WHITTY, J. P.; SMITH, D. J. Non-identifiability of parameters for a class of shear-thinning rheological models, with implications for haematological fluid dynamics **J Biomech**, v. 85, p. 230–238, 2019.

GANDRA, R.M; MCCARRON, P; VIGANOR, L; FERNANDES, M. F; KAVANAGH, K; MCCANN, M; BRANQUINHA, M.H; SANTOS, A. L. S, HOWE, O; DEVEREUX, M. In vivo Activity of Copper (II), Manganese(II), and Silver(I) 1,10-Phenanthroline Chelates Against *Candida haemulonii* Using the *Galleria mellonella* Model. **Microbiol dianteiro**, v.11, n. 470, p. 1-15, 2020.

GARAVAGLIA, J.; MARKOSKI, M. M.; OLIVEIRA, A.; MARCADENTI, A. Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. **Nutr Metab Insights**, v. 9, p. 59–64, 2016.

GARCIA-EFFRON, G.; PARK, S.; PERLIN, D. S. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of fks1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: Implications for interpretive breakpoints. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53, n. 1, p. 112–122, 2009.

GHADERI, L.; MOGHIMI, R.; ALIAHMADI, A.; MCCLEMENTS, D. J.; RAFATI, H. Development of antimicrobial nanoemulsion-based delivery systems against selected pathogenic bacteria using a thymol rich *Thymus daenensis* essential oil Lida. **J Appl Microbiol**, v. 123, p. 832–840, 2017.

GIACOMAZZI, J.; BAETHGEN, L.; CARNEIRO, L. C.; MILLINGTON, M. A.; DENNING, D. W.; COLOMBO, A. L.; PASQUALOTTO, A. C. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v. 59, n. 3, p. 145–150, 2016.

GULATI, M.; NOBILE, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms **Microbes Infect**, v. 18, n. 5, 2016.

GUO, X.; LI, Y.; YAN, J.; INGLE, T.; JONES, M. Y.; MEI, N.; BOUDREAU, M. D.; CUNNINGHAM, C. K.; ABBAS, M.; PAREDES, A. M.; ZHOU, T.; MOORE, M. M.; HOWARD, P. C.; CHEN, T. Size- and coating-dependent cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles evaluated using in vitro standard assays. **Nanotoxicology**, v. 10, n. 9, p. 1373-1384, 2016.

GUPTA, A.; ERAL, H. B.; HATTON, T. A.; DOYLE, P. S. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft Matter*, v. 12, n. 11, p. 2826–2841, 2016.

HARUN, S. N.; NORDIN, S. A.; GANI, S. A. G.; SHAMSUDDIN, A. F.; BASRI, M.; BARSII, H. B. Development of nanoemulsion for efficient brain parenteral delivery of cefuroxime: designs, characterizations, and pharmacokinetics. *IInt J Nanomedicine*, v. 13, p. 2571–2584, 2018.

HÖRMANN, K.; ZIMMER, A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions - A review. *J Control Release*, v. 223, p. 85–98, 2016.

IGNASIAK, K.; MAXUELL, A. *Galleria mellonella* (Greater Wax Moth) Larvae As A Model for Antibiotic Susceptibility Testing And Acute Toxicity Trials. *BMC Res Notes*, v. 10, p. 428, 2017.

JACONSEN, I. D; HUBE, B. *Candida albicans* morphology: still in focus. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 15, n. 4, p. 327-330, 2017.

JEMEL, S;GUILLOT, J; KALLEL, K; BOTTEREL, F; DANNAOUI, E. *Galleria mellonella* for the Evaluation of Antifungal Efficacy against Medically Important Fungi, a Narrative Review. *Microorganisms*. v. 8, n. 3, p. 1-19, 2020.

JIANG, S. P.; HE, S. N.; LI, Y. L.; FENG, D. L.; LU, X. Y.; DU, Y. Z.; YU, H. Y.; HU, F. Q.; YUAN, H. Preparation and characteristics of lipid nanoemulsion formulations loaded with doxorubicin. *Int J Nanomedicine*, v. 8, p. 3141–3150, 2013.

KALINOWSKA-LIS, U.; FELCZAK, A.; CHĘCIŃSKA, L.; SZABŁOWSKA-GADOMSKA, I.; PATYNA, E.; MAŁECKI, M.; LISOWSKA, K.; OCHOCKI, J. Antibacterial activity and cytotoxicity of silver(I) complexes of pyridine and (benz)imidazole derivatives. X-ray crystal structure of [Ag (2,6-di (CH₂OH) py)₂]NO₃. *Molecules*, v. 21, n. 2, p. 1-14, 2016.

KAWAI, A; YAMAGISHI Y; MIKAMO, H. Time-Lapse Tracking of *Candida tropicalis* Biofilm Formation and the Antifungal Efficacy of Liposomal Amphotericin B. **Jpn J Infect Dis.** v. 70, n. 5, p. 559-564, 2017.

KAVANAGH, K; SHEEHAN, G. The Use of *Galleria mellonella* Larvae to Identify Novel Antimicrobial Agents against Fungal Species of Medical Interest. **J Fungi (Basel).** v. 4, n. 3, p. 113, 2018.

KHALKHALI, M.; MOHAMMADINEJAD, S.; KHOEINI, F.; ROSTAMIZADEH, K. Vesicle-like structure of lipid-based nanoparticles as drug delivery system revealed by molecular dynamics simulations. *Int J Pharm*, p. 173–181, 2019.

KIM, D.; LIU, Y.; BENHAMOU, R. I.; SANCHEZ, H.; SIMON-SORO, A.; LI, Y.; HWANG, G.; FRIDMAN, M.; ANDES, D. R.; KOO, H. Bacterial-derived exopolysaccharides enhance antifungal drug tolerance in a cross-kingdom oral biofilm. **ISME J**, v. 12, n. 6, p. 1427–1442, 2018.

KUMAR, K.; ASKARI, F.; SAHU, M. S.; KAUR, R. *Candida glabrata*: A Lot More Than Meets the Eye. **Microorganisms**, v. 7, n.2 p. 1–22, 2019.

LACAZ, CARLOS DA SILVA; PORTO, EDWARD; MARTINS, JOSÉ EDUARDO COSTA; HEINS-VACCARI, ELISABETH MARIA; MELO, NATALINA TAKAHASHI. Tratado de micologia médica Lacaz. [S.l: s.n.], 2002.

LARA, H. H.; URBINA, D. G. R.; PIERCE, C.; RIBOT, J. L. L.; JIMÉNEZ, M. J. A.; YACAMAN, M. J. Effect of silver nanoparticles on *Candida albicans* biofilms: an ultrastructural study. **J Nanobiotechnology**, v. 13, n. 91, p. 1–12, 2015.

LEITÃO, J. H.; SOUSA, S. A.; LEITE, S. A.; CARVALHO, M. F. N. N. Silver Camphor Imine Complexes: Novel Antibacterial Compounds from Old Medicines. **Antibiotics**, v. 7, n. 65, 2018.

LIANG, X; LUAN, S; YIN, Z; HE, M; HE, C; YIN, L; ZOU, Y; YUAN, Z; LI, L; SONG, X; LV, C; ZHANG, W. Recent advances in the medical use of silver complex. *Eur J Med Chem*. v. 157, p. 62-80, 2018.

LI, Y.; CHEN, D. H.; YAN, J.; CHEN, Y.; MITTELSTAEDT, R. A.; ZHANG, Y.; BIRIS, A. S.; HEFLICH, R. H.; CHEN, T. Genotoxicity of silver nanoparticles evaluated using the Ames test and in vitro micronucleus assay. *M Mutat Res* v. 745, n. 1–2, p. 4–10, 2012.

LIONAKIS, M. S. *Drosophila* and *Galleria* insect model hosts: new tools for the study of fungal virulence, pharmacology and immunology. *Virulence*, v. 2, n. 6, p. 521-7, 2011.

LOBANA, T. S.; SHARMA, R.; BAWA, G.; KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. *Coord Chem Rev*, v. 253, n. 7–8, p. 977–1055, 2009.

LOHSE, M. B.; GULATI, M.; JOHNSON, A. D.; NOBILE, C. J. Development and regulation of single-and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nat Rev Microbiol*, v. 16, n. 1, p. 19–31, 2018.

LONE, S. A; AHAMAD, A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses*. v. 62, n. 8, p.620-63, 2019.

LU, J. H.; CHIU, Y. T.; SUNG, H. W.; HWANG, B.; CHONG, C. K.; CHEN, S. P.; MAO, S. J.; YANG, P. Z.; CHANG, Y. XTT-colorimetric assay as a marker of viability in cryoprocessed cardiac valve. *J Mol Cell Cardiol*, v. 29, n. 4, p. 1189–1194, 1997.

MARIR, A; MOUAS; MOUSAS, T. N; ANAK, B; JEANNEAU, E; DJEDOUANI, A; ARIBI-ZOUIOUECHE, L; RABILLOUD, F. Cobalt(II), Nickel(II) and Zinc(II) complexes based on DHA: Synthesis, X-ray crystal structure, antibacterial activity and DFT computational studies v. 1217, p. 1-9 , 2020

MARON, D.M; AMES, B.N. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. **Mutat Res.** v. 113, n. 3-4, p. 173-215, 1983.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, p. 119–128, 2013.

MCCULLOUGH, M. J.; ROSS, B. C.; READE, P. C. *Candida albicans*: A review of its history, taxonomy, epidemiology virulence attributes, and methods of strain differentiation. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v. 25, n. 2, p. 136–144, 1996.

MEDICI, S; PEANA, M; CRISPONI, G; NURCHI, V.M ; LACHOWICZ, J. I; REMELLI, M; ZORODDU, M.A. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. **Coord Chem Revv.**327, p. 349-359, 2016.

MIESSLER, G. L.; TARR, D. A. Inorganic Chemister. 4 ed. Pearson, 2011.

MONTOYA, M. C.; MOYE-ROWLEY, W. S.; KRYSAN, D. J. *Candida auris*: The Canary in the Mine of Antifungal Drug Resistance. **ACS Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 1487–1492, 2019.

MORENS, D. M.; FAUCI, A. S. Pandemic Zika: A Formidable Challenge to Medicine and Public Health. **J Infect Dis**, v. 216, n. Suppl 10, p. S857–S859, 2017.

MORTELMANS, K.; ZEIGER, E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay Kristien. **Mutat Res.**, v. 455, n. 1–2, p. 29–60, 2000.

MUÑOZ, C. A; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P. A.; QUINDÓS, G. MOA yeast review.pdf. **Rev Esp Quimio terap**, v. 19, n. June, p. 130–139, 2006.

Nakamoto, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B: Theory and Applications. *J. Organometallic Chem.* 1978, 156, 279–437

ÖZENCI, V.; KLINGSPOR, L.; ULLBERG, M.; CHRYSANTHOU, E.; DENNING, D. W.; KONDORI, N. Estimated burden of fungal infections in Sweden. **Mycoses**, v. 62, n. 11, p. 1043–1048, 2019.

PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. R.; CLANCY, C. J.; MARR, K. A.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; REBOLI, A. C.; SCHUSTER, M. G.; VAZQUEZ, J. A.; WALSH, T. J.; ZAOUTIS, T. E.; SOBEL, J. D. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2015.

PAUL, S.; SINGH, P.; SHAMANTH, A. S.; RUDRAMURTHY, S. M.; CHAKRABARTI, A.; GHOSH, A. K. Rapid detection of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* by MALDI-TOF MS. **Med Mycol**, v. 56, n. 2, p. 234–241, 2018.

PAULONE, S.; MALAVASI, G.; ARDIZZONI, A.; ORSI, C. F.; PEPPOLONI, S.; NEGLIA, R. G.; BLASI, E. *Candida albicans* survival, growth and biofilm formation are differently affected by mouthwashes: An in vitro study. **New Microbiol**, v. 40, n. 1, p. 45–52, 2017.

PELGRIFT, R. Y.; FRIEDMAN, A. J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 13–14, p. 1803–1815, 2013.

PÉNZES, T.; CSÓKA, I.; EROS, I. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. **Rheologica Acta**, v. 43, n. 5, p. 457–463, 2004.

PEYTON, L. R.; GALLAGHER, S.; HASHEMZADEH, M. Triazole antifungals: A review. **Drugs Today (Barc)**, v. 51, n. 12, p. 705–718, 2015.

PIERCE, C. G.; VILA, T.; ROMO, J. A.; MONTELONGO-JAUREGUI, D.; WALL, G.; RAMASUBRAMANIAN, A.; LOPEZ-RIBOT, J. L. The *Candida albicans* biofilm matrix: Composition, structure and function. **J Fungi (Basel)**, v. 3, n. 1, 2017.

POULAIN, D. *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. **Crit Rev Microbiol**, v. 41, n. 2, p. 208–217, 2015.

PUIGGRÒS, F.; LLÓPIZ, N.; ARDÉVOL, A.; BLADÉ, C.; AROLA, L.; SALVADÓ, M. J. Grape seed procyanidins prevent oxidative injury by modulating the expression of antioxidant enzyme systems. **J Agric Food Chem**, v. 53, n. 15, p. 6080–6086, 2005.

QIN, S. Y.; ZHANG, A. Q.; CHENG, S. X.; RONG, L.; ZHANG, X. Z. Drug self-delivery systems for cancer therapy. **Biomaterials**, v. 112, p. 234–247, 2017.

RADHAKRISHNAN, V. S.; MUDIAM, M. K. R.; KUMAR, M.; DWIVEDI, S. P.; SINGH, S. P.; PRASAD, T. Silver nanoparticles induced alterations in multiple cellular targets, which are critical for drug susceptibilities and pathogenicity in fungal pathogen *Candida albicans*. **Int J Nanomedicine**, v. 13, p. 2647–2663, 2018.

RAGELLE, H.; DANHIER, F.; PRÉAT, V.; LANGER, R.; ANDERSON, D. G. Nanoparticle-based drug delivery systems: a commercial and regulatory outlook as the field matures. **Expert Opin Drug Deliv**, v. 14, n. 7, p. 851–864, 2017.

RAJKOWSKA, K.; KUNICKA-STYCZYŃSKA, A. Typing and virulence factors of food-borne *Candida spp.* isolates. **Int J Food Microbiol**, v. 279, n. February, p. 57–63, 2018.

RAMOS, M. A. S; SILVA, P. B. DA; TOLEDO, L. G. DE; ODA, F. B.; SILVA, I. C. DA; SANTOS, L. C. DOS; SANTOS, A. G. DOS; ALMEIDA, M. T. G. DE; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Intravaginal delivery of *syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland fraction based on a nanoemulsion system applied to vulvovaginal candidiasis treatment. **J Biomed Nanotechnol**, v. 15, n. 5, p. 1072–1089, 2019.

RAMOS, M. A. S; TOLEDO, L. G. DE; FIORAMONTI CALIXTO, G. M.; BONIFÁCIO, B. V.; FREITAS ARAÚJO, M. G. DE; SANTOS, L. C. DOS; ALMEIDA, M. T. G. DE; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. *Syngonanthus nitens* Bong. (*Rhul.*)-loaded nanostructured system for Vulvovaginal candidiasis treatment. **Int J Mol Sci** v. 17, n. 8, 2016.

RENSLO, A. R. The echinocandins: Total and semi-synthetic approaches in antifungal drug discovery. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 201–212, 2007.

REVIE, N. M.; IYER, K. R.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. **Curr Opin Microbiol**, v. 45, n. Figure 2, p. 70–76, 2018.

RODRIGUES, C. F.; RODRIGUES, M. E.; HENRIQUES, M. *Candida sp.* Infections in Patients with Diabetes Mellitus. **J Clin Med.**, v. 8, n. 1, p. 76, 2019.

RODRIGUES, C. F.; SILVA, S.; HENRIQUES, M. *Candida glabrata*: A review of its features and resistance. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 33, n. 5, p. 673–688, 2014.

RODRIGUES, M. L.; ALBUQUERQUE, P. C. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. **PLoS Negl Trop Dis** v. 12, n. 6, p. 1–5, 2018.

ROEHM, N. W.; RODGERS, G. H.; HATFIELD, S. M.; GLASEBROOK, A. L. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. **J Immunol Methods**, v. 142, n. 2, p. 257–265, 1991.

SANGLARD, D.; COSTE, A. T. Activity of Isavuconazole and Other Azoles against. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 60, n. 1, p. 229–238, 2016.

SARDI, C.O. J; SILVA, D. R ; SOARES MENDES-GIANNINI, M. J ; ROSALEN, P. L . *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. **Microb Pathog** v. 125, n. , p. 116-121, 2018

SATO, M.; SILVA, P. DA; SOUZA, R. DE; SANTOS, K. DOS; CHORILLI, M. Recent Advances in Nanoparticle Carriers for Coordination Complexes. **Curr Top Med Chem**, v. 15, n. 4, p. 287–297, 2015.

SARIS K; MEIS, J. F; VOSS, A. *Candida auris* **Curr Opin Infect Dis.** v. 31, n. 4, p. 334-3340, 2018.

SAVIĆ, N. D.; VOJNOVIC, S.; GLIŠIĆ, B.; CROCHET, A.; PAVIC, A.; JANJIĆ, G. V.; PEKMEZOVIĆ, M.; OPSENICA, I. M.; FROMM, K. M.; NIKODINOVIC-RUNIC, J.; DJURAN, M. I. Mononuclear silver(I) complexes with 1,7-phenanthroline as potent inhibitors of *Candida* growth. **Eur J Med Chem**, v. 156, n. I, p. 760–773, 2018.

SCHRAMM, G. Reologia e reometria: Fundamentos teóricos e práticos. São Paulo: Artliber, 2006.

Segura, D. F.; Netto, A. V. G.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E.; DaSilva, P. B.; Fernandes, J. A.; et al. Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N,N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of [$\{Ag(bpy)(\mu-tu)\}_2](NO_3)_2$ (bpy = 2,2'-bipyridine; Tu = thiourea). *Polyhedron* 2014, 79, 197–206

SILVA, J. A; SANTANA, D. P; BEDOR, D. G. C; BORBA, V. F. C; LIRA, A. A. M; EGITO, E. S. Estudo de liberação e permeação in vitro do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Quím Nova**, v.32, n. 6, p. 1389-1393, 2009.

SILVA, P. DA; BONIFÁCIO, B.; FREM, R.; GODOY NETTO, A.; MAURO, A.; FERREIRA, A.; LOPES, E.; RADDI, M.; BAUAB, T.; PAVAN, F.; CHORILLI, M. A Nanostructured Lipid System as a Strategy to Improve the in Vitro Antibacterial Activity of Copper (II) Complexes. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22534–22545, 2015.

SILVA, P. B.; SOUZA, P.C.; FIORAMONTI CALIXTO, G. M.; LOPES, E. O.; FREM, R.C. G.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M. In Vitro Activity of Copper(II) Complexes, Loaded or Unloaded into a Nanostructured Lipid System, against *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 5, 2016.

SILVA, S.; NEGRI, M.; HENRIQUES, M.; OLIVEIRA, R.; WILLIAMS, D. W.; AZEREDO, J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. **Trends in Microbiol**, v. 19, n. 5, p. 241–247, 2011.

SILVA, S.; NEGRI, M.; HENRIQUES, M.; OLIVEIRA, R.; WILLIAMS, D. W.; AZEREDO, J. *Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance*. **FEMS Microbiol Rev**, v. 36, n. 2, p. 288–305, 2012.

SILVA, H. D.; CERQUEIRA, M. Â.; VICENTE, A. A. Nanoemulsions for Food applications: Development and Characterization. **Food Bioprocess Technol**, v. 5, p. 854-867, 2012.

SIM, W.; BARNARD, R. T.; BLASKOVICH, M. A. T.; ZIORA, Z. M. Antimicrobial Silverin Medicinal and Consumer Applications: A Patent Review of the Past Decade (2007–017). **Antibiotics**, v. 7, n. 4, 2018.

SINGARAVELU, K.; GÁCSEER, A.; NOSANCHUK, J. D. Genetic determinants of virulence - *Candida parapsilosis*. **Rev Iberoam Micol.**, v. 31, n. 1, p. 16–21, 2014.

SINGH, Y; MEHER, J. G; RAVAL, K; KHAN, F.A; CHAURASIA, M; JAIN, N. K; CHOURASIA, M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **J Control Release**, v. 252, p. 28-49, 2017.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. Química Orgânica. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001. v. 1, p.645

SOLIMAN, S.M, ELSILK, S. E. SYNTHESIS, X-ray structure, DFT and antimicrobial studies of Ag(I) complexes with nicotinic acid derivatives. **J Photochem Photobiol B**. v. 187, p. 48-53, 2018.

SOUZA, G. D; RODRIGUES, M. A; SILVA, P. P; GUERRA, W. Silver: Brief history, properties and applications. **Educ. Quím.** v. 24, n. 1, p. 14-16, 2013.

SPITZER, M.; ROBBINS, N.; WRIGHT, G. D. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections. **Virulence**, v. 8, n. 2, p. 169–185, 2017.

SPIVAK, E. S.; HANSON, K. E. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. **J Clin Microbiol.** v. 56, n. 2, p. 1588-17, 2018.

TAHERI, M. L.; STACH, E. A.; ARSLAN, I.; CROZIER, P. A.; KABUS, B. C.; LAGRANGE, T.; MINOR, A. M.; TAKEDA, S.; TANASE, M.; WAGNER, J. B.; SHARMA, R. Current status and future directions for in situ transmission electron microscopy. **Ultramicroscopy**, v. 170, n. Bâtiment MXC, p. 86–95, 2016.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G. DE; FARIA, A. R. DE; ALVES, A. J.; AQUINO, T. M. DE. Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Quim Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

THAKUR, D.; GOVINDARAJU, S.; YUN, K.; NOH, J. S. The synergistic effect of zinc ferrite nanoparticles uniformly deposited on silver nanowires for the biofilm inhibition of *Candida albicans*. **Nanomaterials**, v. 9, n. 10, p. 1–14, 2019.

TOLEDO, L. G. DE; RAMOS, M. A. S.; SPÓSITO, L.; CASTILHO, E. M.; PAVAN, F. R.; OLIVEIRA LOPES, É. DE; ZOCCOLO, G. J.; SILVA, F. A. N.; SOARES, T. H.; SANTOS, A. G. DOS; BAUAB, T. M.; ALMEIDA, M. T. G. DE. Essential oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A strategy to combat fungal infections caused by *Candida* species. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 8, p. 1252, 2016.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TÓTH, R.; NOSEK, J.; MORA-MONTES, H. M.; GABALDON, T.; BLISS, J. M.; NOSANCHUK, J. D.; TURNER, S. A.; BUTLER, G.; VÁGVÖLGYI, C.; GÁCSEK, A. *Candida parapsilosis*: From genes to the bedside. **Clin Microbiol Rev.**, v. 32, n. 2, p. 1–38, 2019.

TROFA, D; GÁCSEK, A; JOSHUA D. NOSANCHUK, J. D. *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. **Clin Microbiol Rev**, v. 21, n. 4, p. 606-625, 2008.

TSCHERNER, M.; GIESSEN, T. W.; MARKEY, L.; KUMAMOTO, C. A.; SILVER, P. A. A Synthetic System That Senses *Candida albicans* and Inhibits Virulence Factors. **ACS Synth Biol.**, v. 8, p. 434–444, 2019.

VALGUS, J. M. What's new in antifungals? **Curr Infect Dis Rep**, v. 5, n. 1, p. 16–21, 2003.
ALLABHANENI, S.; MODY, R. K.; WALKER, T.; CHILLER, T. The Global Burden of Fungal Diseases. **Infect Dis Clin North Am**, v. 30, n. 1, p. 1–11, 2016.

VEIGA, A.; TOLEDO, M. DA G. T.; ROSSA, L. S.; MENGARDA, M.; STOFELLA, N. C. F.; OLIVEIRA, L. J.; GONÇALVES, A. G.; MURAKAMI, F. S. Colorimetric microdilution assay: Validation of a standard method for determination of MIC, IC50%, and IC90% of antimicrobial compounds. **J Microbiol Methods**, v. 162, n. May, p. 50–61, 2019.

WALL, G.; MONTELONGO-JAUREGUI, D.; VIDAL BONIFACIO, B.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; UPPULURI, P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. **Curr Opin Microbiol**, v. 52, p. 1–6, 2019.

WANG, X; BING, J; ZHENG, Q; ZHANG, F; LIU, J; YUE, H; TAO, L; DU, H; WANG, Y; WANG, H. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects, *Emerging Microbes & Infections*. **Journal Emerging Microbes & Infections** v. 7, p. 1-9, 2018

WU, J. Y.; ZHOU, D. Y.; ZHANG, Y.; MI, F.; XU, J. Analyses of the Global Multilocus Genotypes of the Human Pathogenic Yeast *Candida tropicalis*. **Front Microbiol**, v. 10, n. APR, p. 1–14, 2019.

XIE, J.; DU, H.; GUAN, G.; TONG, Y.; KOURKOUNPETIS, T. K.; ZHANG, L.; BAI, F. Y.; HUANG, G. N-acetylglucosamine induces white-to-opaque switching and mating in *Candida tropicalis*, providing new insights into adaptation and fungal sexual evolution. **Eukaryot Cell** v. 11, n. 6, p. 773–782, 2012.

ZOTCHEV, S. Polyene Macrolide Antibiotics and their Applications in Human Therapy. **Curr Med Chem.**, v. 10, n. 3, p. 211–23, 2003.

ZUZA-ALVES, D. L.; SILVA-ROCHA, W. P.; CHAVES, G. M. An update on *Candida tropicalis* based on basic and clinical approaches. **Front in Microbiol**, v. 8, n. OCT, p. 1–25, 2017.