

REVIEW AND STUDY OF METAL COMPLEXES WITH ANTIFUNGAL POTENTIAL AGAINST *Candida albicans* STRAINSSILVA, Sarah Soares Da ¹ e SANTOS, Edjane Rocha Dos ^{1*}.¹ Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências Naturais Humanas e Sociais.* Corresponding author
e-mail: edjane.santos@ufmt.br

Received 06 October 2024; received in revised form 25 November 2024; accepted 22 December 2024

ABSTRACT

Background: Candidiasis, caused mainly by *Candida albicans* yeast, is a pathology that affects a significant amount of people in the world, mainly women, thus being a public health issue. In addition, clinical practice has found it difficult to treat candidiasis for two reasons: the multidrug resistance associated with the exacerbated use of available drugs and the high number of side effects caused by current antifungal drugs. In this scenario, this work is a literature review on the antifungal activity of metal complexes against *C. albicans* since they are extensively studied for their varied applications in health sciences, as an object of study in the area of inorganic chemistry, in the subareas of bioinorganic chemistry and pharmaceutical chemistry. **Aim:** The present work consists of a literature review in electronic databases on the potential antifungal action against *Candida albicans* presented by metal complexes. **Methods:** Data was collected using the Capes, PubMed, Cochrane Reviews and Virtual Health Library (BVS) databases. **Results:** The results obtained through bibliographic surveys show the importance of studies of metal complexes against the strain of *C. albicans*, which have promising inhibitory activities and in some cases, with Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values lower than 20µg/mL. **Discussion:** The results obtained through bibliographic surveys show the importance of studies of metal complexes against the strain of *C. albicans*, which have promising inhibitory activities, and in some cases, with Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values lower than 20µg/mL. **Conclusion:** Highlighting the activity performed by ruthenium complexes and Schiff bases when coordinated to metallic ions arouses great interest in a future study of a complex of this metal with a Schiff base in its coordination site.

Keywords: *Candida albicans*; Antifungals; Metal complexes; Ruthenium; Schiff bases.

1. INTRODUÇÃO

A levedura do gênero *Candida* é um micro-organismo comum a microbiota humana, sendo que 50 a 70% de indivíduos saudáveis apresentam esse fungo em mucosas do corpo, tais quais a vaginal e a gastrointestinal (Veira da Rocha, Nunes, Rocha Neves, Azevedo, & Albuquerque, 2021). O gênero *Candida* é dividido em diversas espécies, sendo as que mais se destacam por seus níveis de virulência são: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e o complexo *Candida parapsilosis*, dentre estas deve-se destacar a atividade patogênica desempenhada pela *C. albicans*, que em alguns casos evolui como um patógeno extremamente nocivo para a homeostase do corpo humano (Salomão, 2017).

Candida albicans é considerada um agente etiológico de risco, dado que, é responsável pela disseminação de infecções superficiais e até mesmo risco de morte em pacientes imunocomprometidos (De Barros, et al., 2020). A incidência dos casos de candidíase – denominação dada a patologia infecciosa causada pela *Candida* – aponta a espécie como a terceira maior causa das septicemias no mundo, uma vez que, no ano de 2021 preponderou uma taxa de 65,3% dos casos de infecções (Silva Vieira, Rodrigues Pires, Furtado, Motta, & Araújo Firmo, 2021), e no Brasil os casos das infecções por *C. albicans* é de 34,3%, sendo o gênero feminino o principal alvo de infecção de repetição por essa espécie pelo desenvolvimento da candidíase vulvovaginal (Silva Vieira, Rodrigues Pires, Furtado, Motta, & Araújo Firmo, 2021).

Além dessa, é possível salientar a presença de outras formas de manifestações clínicas da candidíase, que consistem em infecções das mucosas (acomete os tecidos do trato digestório e genital), cutâneas (áreas da pele como virilhas, axilas e dobras da pele), sistêmicas (atinge diversos órgãos) e alérgicas (lesões cutâneas vesiculosas e lesões eczematosas) (Barbedo & Sgarbi, 2010), os fatores de virulência dessa espécie englobam a expressão de adesinas e invasinas, tigmotropismo, secreção de enzimas hidrolíticas, bomba de efluxo, morfologia das células e formação de biofilmes (Polke, 2015), também destaca-se como coeficiente relevante para a taxa exponencial de casos de candidíase a emergente tolerância e resistência medicamentosa desenvolvida pelo fungo, e também, a recorrência e veemência de infecções atreladas a essa espécie (Whaley, et al., 2017). Assim, surge a necessidade de desenvolvimento de novas opções que possam ser utilizadas como estratégia terapêutica para tal patogenia.

Segundo o Formulário Terapêutico Nacional (FTN) (Brasil, 2010), a classe dos antifúngicos engloba os medicamentos responsáveis pelo tratamento e profilaxia das infecções fúngicas, os medicamentos mais utilizados são os azólicos ou azóis tais como o cetoconazol, o fluconazol, o itraconazol, o miconazol, entre outros. Ademais, o FTN reforça que essa classe medicamentosa confere aos fungos uma resistência cada vez maior como reflexo do crescimento da população imunocomprometida, tendo em vista o uso cada vez mais frequente de profilaxia e tratamento empírico com antifúngicos (Brasil, 2010). Então devido a essa resistência e aumento dos casos, novos estudos sobre antifúngicos vem sendo realizados a fim de encontrar um medicamento que tenha alta eficiência. Dentre os estudos encontram-se os complexos metálicos como possíveis antifúngicos.

Os complexos metálicos são amplamente estudados por suas características únicas que configuram a esse grupo uma ampla gama de aplicações em diversas áreas. Nesse sentido, o uso desses compostos visando explorar sua atividade antifúngica apresenta crescimento exponencial, uma vez que, os microrganismos, tais quais as leveduras do gênero *Candida*, apresentam uma notável resistência às vias de tratamento corriqueiramente utilizadas na prática clínica (Pavic, et al., 2019).

Estudos mostram que os complexos metálicos apresentam atividade antifúngica com notável eficácia no que tange ao tratamento da candidíase por *C. albicans*, ou seja, as cepas de *C. albicans* apresentam suscetibilidade a este tipo de composto inorgânico quando em comparação à antifúngicos já disponíveis para abordagem farmacológica da candidíase por *C. albicans*, como exemplo os azólicos – como o fluconazol- que são via comum de tratamento que conferem resistência microbiana ao longo do tempo (Malik, et al., 2020). A explicação para o sucesso dos complexos metálicos se dá por diversos fatores, dentre eles, destacam-se o menor exercício de pressão seletiva – que são as condições que favorecem o desenvolvimento de um micro-organismo – no desenvolvimento de resistência do patógeno, além de considerável toxicidade contra o patógeno e baixos efeitos no hospedeiro (Pavic, et al., 2019). No espectro de infecções pelos fungos do gênero *Candida spp.* a espécie de maior gravidade como questão de saúde pública mundial, é a *C. albicans* (Carvalho, Eleutério, Travassos, Santana, & Miranda, 2021), apesar da dificuldade em estimar a incidência de candidíase invasiva, essa levedura permanece como a principal responsável por grande parte dos casos de candidíase (Quindós, Marcos-Arias, San-Milán, Mateo, & Eraso, 2018).

Anterior à classificação de patógeno a espécie coexiste no corpo humano, e a transição da *C. albicans* de comensal para patógeno depende de alterações na homeostase do organismo que promovem a adaptação da levedura, provocando infecção e desenvolvimento da doença (Niemic, Kapitan, Polke, & Jacobsen, 2020). A patogenicidade se dá pela transição morfológica, que ocorre também em outras espécies de *Candida*, por meio da expressão de adesinas e invasinas e na formação de biofilmes (Dadar, et al., 2018).

C. albicans possui dois mecanismos para invadir as células hospedeiras: endocitose induzida e penetração ativa (Mayor, Wilson, & Hube, 2013). As duas formas de invasão são estimuladas pela alteração na temperatura corpórea - temperaturas acima de 36,5°C, bem como pela mudança no pH sanguíneo e tissular, facilitando a proliferação da levedura, e desenvolvimento da doença (Figura 1).

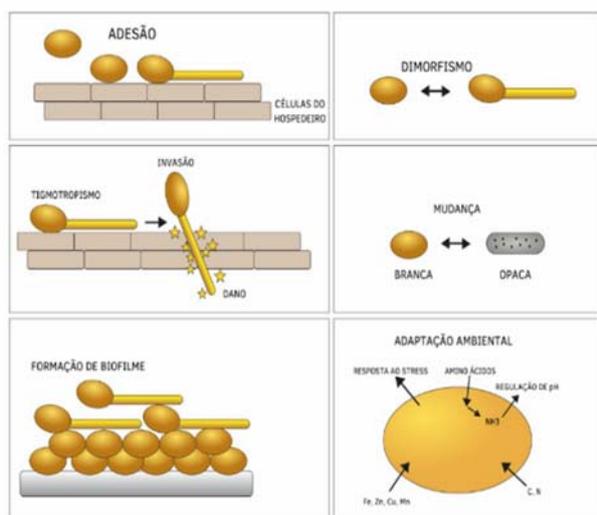


Figura 1- Visão geral dos mecanismos de patogenicidade da *C. albicans*, com a formação de biofilme.
 Fonte: adaptado de Virulence, 2013, 4:120

A formação de biofilmes é importante para o processo proliferativo da espécie, são formados por uma rede complexa de Substâncias Poliméricas Extracelulares (SPE) - ou do inglês Extracellular Polymeric Substances (EPS) (Pereira, Fontenelle, Brito, & Morais, 2020). Os biofilmes são formados durante o processo de adesão da levedura (Cernakova, et al., 2019). A formação de biofilme é regulada por fatores genéticos, concentração de oxigênio, pH, temperatura e fatores ambientais, essas características fornecem a levedura resistência a uma extensa gama de substâncias comumente utilizadas como antifúngicos (Gow, Van De Veerdonk, Brown, & Netea, 2012).

A habilidade de formar biofilmes representa um dos mais importantes fatores de virulência do patógeno, outro fator, é a resistência e desenvolvimento em altas temperaturas, que faz com que a *C. albicans* seja uma das poucas espécies capazes de sobreviver a 37°C e até em temperaturas induzidas por febre (Pereira, Fontenelle, Brito, & Morais, 2020) (Cernakova, et al., 2019) (Pierantoni, et al., 2021).

Os agentes antifúngicos são pertencentes a uma classe medicamentosa responsável pela profilaxia e tratamento de infecção fúngicas (Brasil, 2010), os três principais tipos utilizados como estratégia medicamentosa nas infecções por *Candida albicans*, são eles, os polienos, os azólicos e as equinocandinas, cujos mecanismos de ação agem de diferentes formas na homeostase do fungo, impedindo sua instalação ou sua proliferação (Houst, Spizek, & Havlicek, 2020), esses fármacos são utilizados de forma

tópica ou sistêmica (Tabela 1) (Ivamov, Ciric, & Stojkovic, 2022). Os fatores que diferenciam os medicamentos de cada classe são seus respectivos mecanismos de ação.

Tabela 1- Classes de antifúngicos de primeira escolha no manejo da patologia causada pela *C. albicans*

Antifúngicos	
<i>Polienos</i>	Anfotericina B, Natamicina e Nistatina
<i>Azóis</i>	Imidazóis (cetoconazol e miconazol), Triazóis (fluconazol, itraconazol, voriconazol)
<i>Equinocandinas</i>	Anidulafungina, Caspofungina e Micafungina

As equinocandinas (Figura 2) são hexapeptídeos cíclicos não-ribossomais com uma cadeia lipofílica lateral, que age com efeitos inibitórios na enzima 1,3-β-D-glucano sintase (Figura 3) que é necessária para manutenção da parede celular do fungo (Huttel, 2020). O uso dessa classe é recomendado principalmente quando se há suspeita de candidíase invasiva (Tsekoura, et al., 2019), por sua ação seletiva em células mamíferas que, quando comparado à outras drogas, diminui os efeitos colaterais (Patil & Majumdar, 2017).

No entanto, nessa classe medicamentosa, bem como em outras classes de antifúngico, ocorre o efeito antifúngico paradoxal (Steinbach, Lamoth, & Juvvadi, 2015), que diz que ao se elevar o uso de antifúngicos à sua dose crítica, *C. albicans* tende paradoxalmente aumentar sua colonização. Além disso, deve-se levar em consideração o alto custo de produção dos fármacos dessa classe, em detrimento da taxa de mortalidade que quando comparado aos azóis são semelhantes (Spellberg, 2019). O mecanismo de resistência do fungo aos fármacos dessa classe está intimamente relacionado com a mutação do gene de síntese do glucano (FKS), pela substituição dos aminoácidos em *hot spot* de FKS1 (Perlin, 2011), esse gene codifica a enzima 1,3-β-glucano sintase (Figura 3), essas

mutações dão início ao aumento na CIM do fármaco, que ocasionam o estresse pela exposição prolongada e repetitiva do mesmo, e assim ocasionando posterior falha no tratamento com essa classe medicamentosa (Pristov & Ghannoum, 2019).

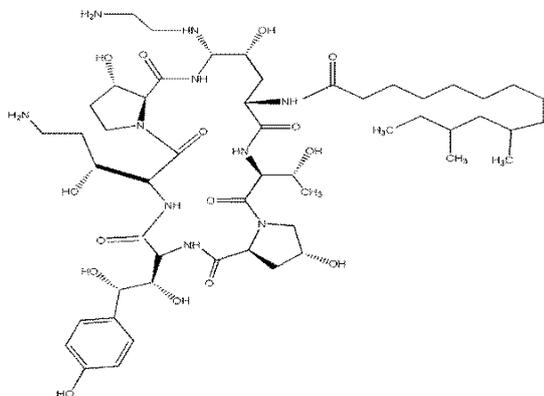


Figura 2- Estrutura molecular da Caspofungina, um exemplo de equinocandina.
Fonte: Imagem autoral

Os azóis ou azólicos agem por meio da inibição da enzima 14 α -esterol-desmetilase, prevenindo assim a síntese do ergosterol que altera a funcionalidade e a estrutura da parede celular do fungo (Nocua-Báez, Jerez, Tarazona-Guaranga, Robles, & Cortés, 2020). Os azóis são fármacos de primeira escolha no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas, os quais apresentam maior efetividade que a anfotericina B (Osa, et al., 2020), porém, seu uso prolongado está particularmente associado com hepatotoxicidade e efeitos relacionados a transtornos hormonais (Benitez & Carver, 2019), e também a crescente resistência gerada pelo uso dos fármacos dessa classe no tratamento da candidíase de repetição.

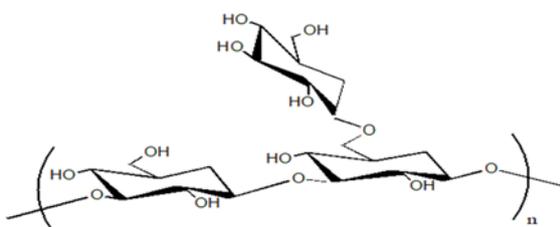


Figura 3 - Estrutura molecular da enzima 1,3- β -D-glucano.
Fonte: Imagem autoral

Apesar da fundamental ação antifúngica desempenhada pelos agentes dessa classe, principalmente do fluconazol (Figura 4), na terapêutica medicamentosa de pacientes com

infecções mucocutâneas, cutâneas e sistêmicas (Kaneko Matsuno, et al., 2021) - onde esses agem também como pós-antifúngicos prolongados- seu uso por longos períodos pode acarretar resistência fúngica, além de um elevado número de efeitos colaterais (Campoy & Adrio, 2017).

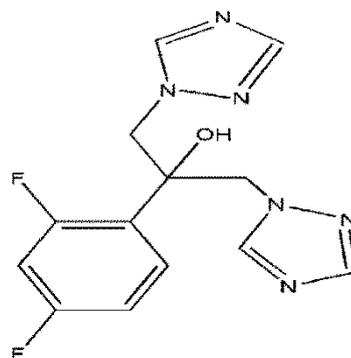


Figura 4 - Estrutura molecular do Fluconazol.
Fonte: Imagem autoral

A resistência está principalmente relacionada aos azóis - Imidazóis e triazóis - que são as vias mais comuns de tratamento utilizadas na prática clínica e, por consequência, aumentam de forma exponencial os níveis de virulência da *Cândida spp.*, e diretamente da *C. albicans* (Bohner, Papp, & Gacser, 2022).

O mecanismo de resistência do fungo a essa classe medicamentosa é associado a formação de biofilme, a maior expressão da bomba de efluxo dos medicamentos, e a modificação na estrutura dos alvos (Rocha, Nunes, Neves, Ximenes, & Albuquerque, 2022). A formação de biofilmes representa um importante mecanismo de resistência, estando presente também em outras classes de antifúngicos, estes com estrutura bem consolidada possuem uma matriz extracelular forte com as EPS constituída de carboidratos, fósforo, hexosamina, proteínas e ácido urônico que promovem ligações entre as células (Koo, et al., 2017). Já a expressão da bomba de efluxo é responsável por diminuir a concentração do agente antifúngico na célula do fungo, que resulta na resistência da espécie (Perlin, Rautemaa-Richardson, & Alaustrey-Izquierdo, 2017), enquanto a modificação na estrutura dos sítios alvo, como na enzima 14 α -esterol-desmetilase, faz com que os azóis não exerçam a atividade esperada (Marichal, et al., 1999).

Essa classe de antifúngicos inclui a anfotericina B desoxicolato (AMBd) e a lipossomal (AMBI) (Figura 5), o mecanismo de

ação inclui a ligação ao ergosterol na membrana do fungo, promovendo alteração na permeabilidade celular e acarretando a inibição do fungo (Gonzalez, Rodriguez, Agudelo, Zuluaga, & Vesga, 2016).

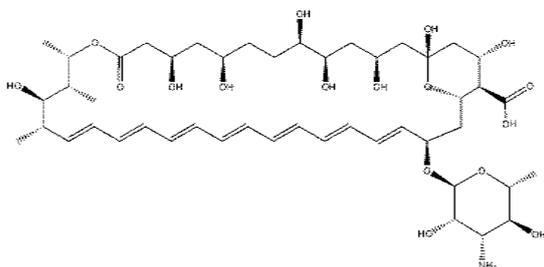


Figura 5- Estrutura molecular da anfotericina B, um exemplo de polieno.

Fonte: Imagem autoral

Porém, uma gama relevante de efeitos colaterais está associada ao uso continuado dessa classe, tais quais febre, tontura e tremores, e em alguns casos nefrotoxicidade também foi relatada (Buerden, Hausammann, Ceschi, Kupferschmidt, & Weiler, 2021).

A resistência do fungo aos polienos está associada a mutações nos genes responsáveis pela síntese do ergosterol (ERG), ERG2, ERG3, ERG6 e ERG11, que diminui a expressão dos sítios alvo de ação dessa classe (Passad, Shah, & Rawal, 2016), assim, a menor presença de ergosterol tende a conferir resistência do fungo aos medicamentos dessa classe, além disso, também pode-se relacionar a maior resistência pelo uso prévio de inibidores de ergosterol, como é o caso dos azóis (Dick, Merz, & Saral, 1980).

Portanto, devido à resistência e efeitos colaterais conferidos aos medicamentos citados, vem-se estudando e buscando novos compostos que sejam tão quanto eficientes contra a *C. albicans*, e dentre esses compostos os complexos metálicos vem se mostrando altamente efetivos no que tange à multirresistência comumente atrelada aos antifúngicos existentes no mercado, bem como a pequena ou quase nula quantidade de efeitos colaterais conferidos a esses compostos.

Complexos metálicos ou compostos de coordenação são um conjunto formado pela espécie central, que é um íon metálico, e seus ligantes, que podem ser íons, moléculas ou compostos orgânicos (Coelho, 2015). Portanto, um complexo é uma combinação de ácido de Lewis- átomo ou íon central, e uma base de

Lewis-ligantes, sendo um receptor e o outro doador de elétrons, respectivamente (Shriver & Atkins, 2008).

Os complexos metálicos fazem parte de um conjunto de compostos conhecidos como compostos de adição, esses são divididos em dois grupos: os sais duplos, que perdem suas características quando em solução, e os complexos metálicos, que preservam sua identidade quando diluídos. A teoria de ligação que melhor explica e representa atualmente as ligações nos complexos é a teoria de Werner, que propõe que a natureza desses compostos possui dois tipos de valência, tratando-se da valência primária- que é não direcional, ou seja, o complexo existe na forma de íon positivo, essa valência representa o número de ligações no íon complexo e deve ser compensada por um número igual de cargas provenientes de íons negativos- e da valência secundária- que é direcional, assim o número de valências secundárias é igual ao número de átomos ligantes no metal, que determina assim o número de coordenação (Lee, 1999).

Esse tipo de composto vem apresentando alto potencial biológico, tendo eficiência em diversas atividades como antioxidantes, anti-inflamatórios, ação contra doença de Alzheimer, além da potencial atividade antifúngica desempenhada por esses compostos, que é objeto de estudo para essa revisão.

O uso de complexos metálicos como agentes terapêuticos tem ganhado crescente atenção, esse potencial farmacológico se deve a fatores como o controle de suas propriedades cinéticas e termodinâmicas, por meio da adequação dos estados de oxidação, dos tipos e números de biomoléculas ligantes e da geometria de coordenação desses compostos (Benite, Machado, & Barreiro, 2007). O estudo desses compostos para fins farmacológicos se tornou de interesse relevante a partir da descoberta da cisplatina que possui propriedades anticancerígenas (Matada & Jathi, 2019).

Metais de transição do quarto período da tabela periódica são preferíveis na análise de atividades biológicas por serem mais baratos e por possuírem natureza menos tóxica e mais biocompatível, tais como Cu, Co, Mn, Ni e Zn (Santos, et al., 2022). Ademais, alguns complexos mostram importante interação com proteínas β -peptídicas que estão relacionadas à doença de Alzheimer, esses incluem complexos

de V, Mn, Re, Fe, Ru, Co, Rh, Ir, Pt e Cu (Gomes, Bataglioli, & Storr, 2020).

Ainda, complexos do íon rutênio vem sendo estudados de forma veemente, pois esse é um elemento do mesmo grupo do ferro, e assim, é visto na literatura que complexos de Ru(II) estão associados a potenciais biológicos tais quais o potencial anticancerígena, como por exemplo o *cis*-[Ru(Hind)₂(bpy)₂](PF₆)₂ (Figura 6) que age como ácido de Browsted-Lowry com pH próximo ao fisiológico, tendo assim, baixa toxicidade e acarretando apoptose das células tumorais (Sales, et al., 2020). Outrossim, complexos do mesmo elemento apresentaram atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (Sasahara, et al., 2020).

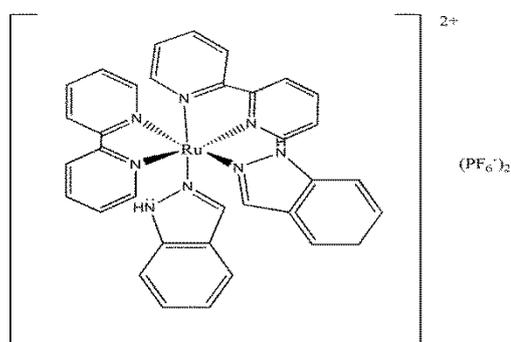


Figura 6 -Estrutura do complexo *cis*-[Ru(Hind)₂(bpy)₂](PF₆)₂

Fonte: Imagem autoral

2. MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, nas bases eletrônicas de dados - plataforma de periódicos da CAPES, Cochrane Reviews, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sobre a potencial ação antifúngica contra a *Candida albicans* apresentada pelos complexos metálicos, o levantamento bibliográfico foi conduzido no período de dezembro de 2021 a junho de 2022.

Na presente revisão decidiu-se fazer um estudo através de levantamento bibliográfico acerca de possibilidades viáveis de tratamento para a candidíase, posto que, a *C. albicans* é um importante agente etiológico no gênero *Candida*, sendo a espécie que mais causa infecções de repetição e representando a maior taxa de virulência dentre pacientes imunossuprimidos (De Barros, et al., 2020).

2.1. Métodos

A aquisição de conhecimentos referentes

à área da química de coordenação (conceitos, métodos e aplicações), noções referentes a complexos metálicos (síntese, caracterização e análises) e noções relativas a compostos biológicos chamados bases de Schiff e aos fungos do gênero *Candida* da espécie *C. albicans* e por se tratar de uma revisão de literatura, optou-se por utilizar bases de dados disponíveis na internet para consulta de artigos publicados nos últimos cinco anos em revistas científicas, que tratassem do tema abordado. Sendo essas bases o site de periódicos da CAPES, Cochrane Reviews, PubMed. As bases de dados utilizadas apresentam extensa gama de literatura disponível sobre os mais variados assuntos no que tange a química de complexação, visto isso, se torna mister a seleção meticulosa das referências a serem utilizadas para elaboração da pesquisa bibliográfica de forma confiável e que respeite os critérios da metodologia científica, para isso foram utilizadas para pesquisa as seguintes palavras-chave: *candida*, *Candida albicans*, *Candida infeccions*, *candidemia*, *antifungals*, *metal complexes*, *antifungal properties metal complexes* e *Candida albicans and metal complexes*. A seleção dos artigos consistiu em três etapas que foram, pesquisa “bruta”, análise dos critérios a serem respeitados pelo artigo pesquisado e leitura seguida de fichamento do artigo.

Na primeira etapa foram utilizadas as palavras-chave em cada uma das bases de dados, sendo que nessas foram constatados uma média de 200 a 300 artigos publicados por palavras-chave pesquisadas.

A segunda etapa, foram selecionados os artigos que respeitassem o intervalo de publicação de cinco anos, de 2017 a 2022, além do conteúdo do artigo ser condizente com o tema da pesquisa e a relevância da publicação. Cabe destacar que, as referências utilizadas que não estão no intervalo de cinco anos de publicação foram selecionadas tendo em vista a confiabilidade da revista em que foi publicado bem como a quantidade de referenciais que continham esses artigos citados, além de livros veementemente utilizados no ensino de química inorgânica, nessa etapa foram selecionados 139 artigos.

Na terceira etapa, que consistiu em leitura e fichamento dos artigos, apenas foram citados e utilizados como referência os artigos que apresentaram metodologia confiável, domínio do

assunto abordado e relação conivente com o tema do trabalho que se apresenta, assim, foram utilizadas 93 referências, que incluem artigos publicados em revistas bem como livros acadêmicos.

Foram utilizados alguns programas que permitiram o esclarecimento e conhecimento de algumas informações que seriam obtidas na prática, dentre eles, usou-se o programa *ChemDraw*, o qual é um editor de moléculas e através desse foram obtidos e a representação visual das moléculas empregadas na pesquisa. Além desse, utilizou-se também o software de design gráfico *Corel Draw®* e o *adobe Illustrator®* para edição e adaptação das imagens, esses últimos foram adquiridos com recursos financeiros próprios.

Foram utilizados alguns programas que permitiram o esclarecimento e conhecimento de algumas informações que seriam obtidas na prática, dentre eles, o programa *ChemDraw*, o qual possibilitou a obtenção e ilustração das moléculas dos complexos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Resultados

Os estudos realizados através do levantamento bibliográfico (Tabela 2), evidenciam o potencial dos complexos metálicos como uma nova estratégia terapêutica, uma vez que se considera o baixo nível de toxicidade e espera-se também que esses compostos acarretem o menor desenvolvimento de resistência fúngica.

Tabela 2. Resultados da pesquisa bibliográfica dos termos de pesquisa por base de dados

Term	Database	Results	Exclusions
candida	CAPES	20	14
	Cochrane Reviews	32	28
	PubMed	22	17
Candida albicans	CAPES	27	18

	Cochrane Reviews	5	0
	PubMed	3	0
Candida infeccions	CAPES	15	8
	Cochrane Reviews	6	4
	PubMed	9	6
Candidemia	CAPES	28	24
	Cochrane Reviews	12	8
	PubMed	19	11
Antifungals	CAPES	41	32
	Cochrane Reviews	36	24
	PubMed	27	25
metal complexes	CAPES	18	15
	Cochrane Reviews	9	8
	PubMed	17	13
antifungal properties metal complexes	CAPES	4	2
	Cochrane Reviews	3	3
	PubMed	5	1
Candida albicans and metal complexes	CAPES	5	0
	Cochrane Reviews	7	4
	PubMed	9	6

Foi avaliado o potencial antifúngico dos complexos de Cu (II) com ligantes 2-thiouracil e 6-methyl-2-thiouracil (Figura 7), os quais apresentaram valores de CIM em média de 31 a 125µg/mL contra *Candida spp.* e agentes microbianos de outros gêneros, enquanto os fármacos Anfotericina B e fluconazol apresentam

CIM de 0,25µg/mL e 0,5µg/mL, respectivamente, contudo o complexo de Cu(II) ainda se mostra uma opção de maior viabilidade, pois, os fármacos citados estão extensivamente associados com a resistência fúngica e com candidíase invasiva (Dantas, et al., 2018).

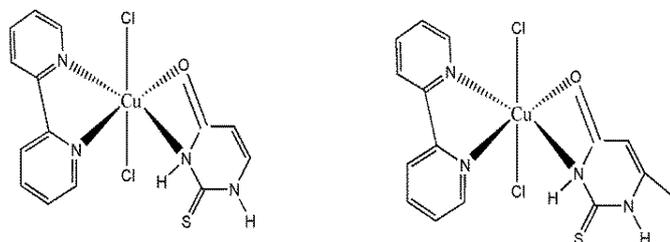


Figura 7-[Cu(Bipy)Cl₂(thiouracil)] e [Cu(Bipy)Cl₂(6-methylthiouracil)], respectivamente
Fonte: Imagem autoral

Os complexos de Ferro (III) e Zinco (II) foram comparados em um estudo com um fármaco de uso comum no tratamento de candidíase, que evidenciou suas diversas ações microbiológicas, porém destacou-se sua ação antifúngica com Zona de Inibição (ZI) de até 24 mm, para o complexo de Fe(III), enquanto o antifúngico de controle, nistatina, tem ZI igual a 19 mm (Naureen, et al., 2021).

Outrossim, os autores MOHAPATRA, SARANGI, AZAM, *et al.* (Mohapatra, et al., 2019) reportam complexos do tipo [ML₂].nH₂O (onde L = 2-(α-metil salicilideno-2'-imino) aminobenzotiazol (HMAB), 2-(α-fenilsalicilideno-2'-imino) aminobenzotiazol (HPAB), 2-(o-Vanillideno-2'-imino) aminobenzotiazol (HVAB) e M= Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)). Para os complexos com HMAB ligado aos íons metálicos citados acima, os valores de CIM foram iguais a 18,2 µg/mL; 16,3 µg/mL; 17,4 µg/mL; 14,2 µg/mL para Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) respectivamente, e quando esses íons estão ligados a HPAB, os valores de CIM para os íons de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) são de 22,1 µg/mL, 17,3 µg/mL, 20,1 µg/mL, 18,3 µg/mL, respectivamente, e com os mesmos íons para HVAB, 23,3 µg/mL, 20,2 µg/mL, 19,2 µg/mL, 18,3 µg/mL, enquanto o CIM da referência, gentamicina, foi de 2,7µg/mL. Observe que os complexos que apresentaram melhores valores de CIM foram os complexos com o ligante HMAB, e dentre esses com o íon de Zn (II) com CIM de 14,2 µg/mL, dessa forma, esse composto apresentou significativa atividade antifúngica.

Os autores NAUREEN *et al.* (Naureen, et al., 2021) e MOHAPATRA *et al.* (Mohapatra, et

al., 2019) apontam em seus estudos que bases de Schiff- iminas que possuem em sua estrutura molecular um grupo funcional que contém uma dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio (C=O)-O-carboximetilquitosana coordenada aos íons de zinco, cobre e níquel alcançaram altos padrões antifúngicos, em concentrações de 200µg/mL com inibição de 87,5%, que acarretaram a inibição do crescimento dos fungos e a diminuição da fitotoxicidade de algumas espécies (Naureen, et al., 2021) (Mohapatra, et al., 2019) (Liu, et al., 2018).

A atividade antifúngica desempenhada pelos complexos citados tem relação aparente com a interação com proteínas que desempenham papel estrutural na parede celular dos fungos, além do metabolismo de lipídios e o transporte de elétrons (Naureen, et al., 2021) (Mohapatra, et al., 2019).

Esses complexos têm sido veementemente estudados para serem posteriormente utilizados como novos agentes terapêuticos no tratamento da multirresistência adquirida pelos fungos no decorrer de tratamentos prolongados (Dar, et al., 2019).

Os complexos metálicos possuem um potencial antifúngico extremamente promissor. Especificamente contra as cepas de *C. albicans* esses compostos apresentam atividade antifúngica com diversas vantagens quando em comparação aos antifúngicos disponíveis no mercado (Matiadis, Tsironis, & Stefanou, 2019).

Um exemplo disso são os complexos de manganês, cobalto, cobre, zinco e cádmio, os quais demonstraram baixa toxicidade em células mamíferas (Matiadis, Tsironis, & Stefanou, 2019), com atividade farmacológica desempenhada pelos complexos de cobre, que apresentam CIM de aproximadamente 20µg/mL, enquanto o fármaco utilizado como referência, nistatina, apresenta CIM de 14µg/mL (Vijayan, Princess, Raja, & Joseph, 2021), já os complexos de cobalto(II) quando ligados a derivados de compostos pirazólicos e dinitrobenzoatos apresentam uma alta inibição da *C. albicans* com CIM igual a 125µg/mL quando em comparação com o Itraconazol, que apesar de ter sido determinada uma CIM igual a 1µg/mL seus efeitos colaterais e desenvolvimento de resistência fúngica tornam o complexo mais que o fármaco interessante para uso clínico. Além disso, o complexo apresenta inibição significativa dos fatores de virulência que acarretam a candidíase, então os resultados de estudos com

esses complexos os exibem como alternativas farmacológicas promissoras (Fonseca, Leal-Pinto, Roa-Cordeiro, & al., 2019).

Os complexos de cobalto (II) quando coordenados com ligantes glutarato e bipyridil - bpy, bpe e bpymh (bpy = 4,4'-bipyridil, bpe = 1,2-bis(4-piridil)etileno, bpymh = N,N'-bis(piridil-4-ilmetileno)- também apresentam atividade antifúngica contra cepas de *C. albicans*, induzindo a inativação celular (Kim, Miltra, & Veerana, 2019). Para os complexos de manganês(II), utilizando como fármaco de referência a nistatina (CIM= 12mg/mL), o valor de CIM foi igual a 25 mg/mL frente as cepas de *C. albicans*, portanto, o complexo apresenta valores promissores de inibição do patógeno (Skthivel, et al., 2021).

Complexos de íon de prata I, ligados a carbenos N-heterocíclicos (NHC) são citados por apresentar CIM igual a 125µg/mL, ao passo que a atividade desempenhada por antifúngicos como a anfotericina-B apresenta valor de CIM igual a 62µg/mL, contudo, esse fármaco, comumente utilizado em ambiente hospitalar confere alta taxa de resistência fúngica (Dileepan, Ganeshkumar, & Ranjith, 2021).

Diversos estudos têm demonstrado o potencial atrelado às bases de Schiff (Figura 8), no que tange as suas atividades biológicas e mostram que elas possuem uma extensa gama de aplicações farmacológicas, como atividades antimicrobianas, antioxidantes, antifúngicas (Abdel-Aziz, Shawky, & Khalil, 2018), anticancerígenas, anti-inflamatórias, antielmínticas, analgésicas (Mukhtar, et al., 2021), antimalárico, antitérmico e antiviral (Ghanghas, Choudary, Kumar, & Poonia, 2021).

Suas diversas aplicações se dão pelas propriedades estruturais, de doação de elétrons e dos grupos funcionais que estão presentes na composição desses ligantes (Zayed, Zayed, Hindy, & Mohamed, 2018), não obstante, o elevado interesse nesses compostos como ligantes também está relacionado a suas propriedades quelantes e sua enorme estabilidade (Sakthivel, et al., 2021). A fórmula geral das bases de schiff (Figura 8) é dada por $RR'C=NR''$ ($R'' \neq H$) (Golbedhagi, Tabanez, Esmaeili, & Fausto, 2020).

As bases de Schiff tem baixa atividade antifúngica quando livres, ao serem ligadas a um metal a atividade de inibição fúngica do complexo apresenta valores promissores, o que

demonstra que a complexação acarreta maior atividade biológica desses compostos (El-Sonbati, et al., 2019). Estudos preliminares evidenciaram complexos de Cu, Ni e Zn coordenados por bases de Schiff com proeminentes atividades antifúngicas (Malekshah, Shakeri, Khaleghian, & Salehi, 2020). É relatado também que complexos de cobalto (II) com ligantes triazólicos (Figura 9) das bases de Schiff, apresentou atividade antifúngica cerca de 5 a 10% maior que a do ligante livre. Esses complexos apresentaram CIM igual a 2,5mg/mL contra cepas de *C. albicans* (Lin, Betts, Keller, Cariou, & Gilles, 2021).

Os Complexos de lantanídeos Gd, Sm e Nd coordenados as bases de Schiff tem valores de zonas de inibição (ZI) para amostras de cepas de *C. albicans* iguais a 20,03mm; 17,97mm; 18,78mm e 20,03mm, respectivamente, enquanto, no mesmo estudo, o ligante livre obteve 20,10mm de ZI (Abdel-Aziz, Abduh, Mohhamed, & Al-Gabri, 2022), indicando que a coordenação ao íon metálico aumenta a sua atividade biológica

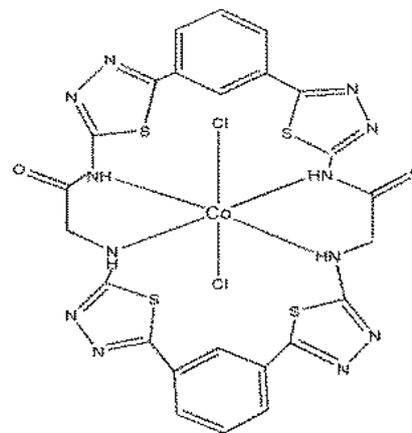


Figura 9- Complexo de Co(II) contendo ligante tidiazol que foi avaliado com atividade antifúngica contra *C. albicans*

Fonte: Imagem autoral

Não obstante, os complexos de íon rutênio têm demonstrado enorme potencial contra diversas patologias, dentre elas, atividade antifúngica contra cepas de *C. albicans*, nesse sentido cabe um estudo de literatura aprofundado acerca dos resultados até o momento obtidos, utilizando esses complexos.

Os complexos de rutênio são extensamente utilizados em estudos de avaliação de atividade biológica para diversas patologias. Diversos autores vêm sintetizando e

caracterizando complexos de rutênio coordenados a diferentes ligantes a fim de observar sua atividade antifúngica (Amirtaghnesan, Vadivel, Dhamodran, & Chandraboss, 2022).

Em casos como em complexos de Ru (III) ligados a bases de Schiff quitosanas (Figura 10), esses obtiveram resultados promissores contra cepas das espécies *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Fusarium oxysporum* e *Trichoderma veride*.

Os complexos $[Ru(CVSB)(H_2O)_2]Cl_2$ (a), $[Ru(CSSB)(H_2O)_2]Cl_2$ (b), $[Ru(COSB)(H_2O)_2]Cl_2$ (c), apresentaram zona de inibição (ZI) de 14 mm, 12mm e 11mm de diâmetro, respectivamente, para as cepas *A. flavus*, enquanto que para *A. nigger*, todos os complexos apresentaram diâmetro de ZI igual 12mm, já para as cepas *P. chryogenum* bem como para *F. oxysporum* os valores foram iguais a 11mm, 10mm e 11mm, respectivamente, e para *T. veride* o estudo apontou que os complexos (a), (b) e (c), respectivamente, apresentaram valores de 12mm, 10mm e 12mm, enquanto para a anfotericina B o resultado de ZI foi de 22mm, 26mm, 20mm, 22mm, 26mm respectivamente para as cepas descritas acima, observe que os valores de ZI para os complexos são menores que o fármaco, porém, essa diferença é compensada quando compara-se os efeitos colaterais e grande probabilidade de incitar multirresistência fúngica que é atrelado aos medicamentos (Amirtaghnesan, Vadivel, Dhamodran, & Chandraboss, 2022), posto isso, o uso dos complexos como pré-fármacos se torna cada vez mais promissor.

Verificou-se também que a terapia fotodinâmica tem sido profusamente utilizada para a análise da atividade antifúngica desses compostos. O complexo $cis-[Ru(phen)_2(pPDI)]^{2+}$ foi avaliado frente as cepas de *C. albicans* em uma concentração de $12,5\mu M$, na presença de luz esse complexo acarretou uma diminuição considerável de 50% da concentração original do patógeno (Maia, et al., 2018). Em uma análise de CIM com estudo de terapia fotodinâmica o complexo $[Ru(phen)_2(pPDIp)(PF_6)_2]$ (Figura 11) apresentou inibição em CIM igual a $50\mu g/mL$ (Tiburcio, et al., 2022).

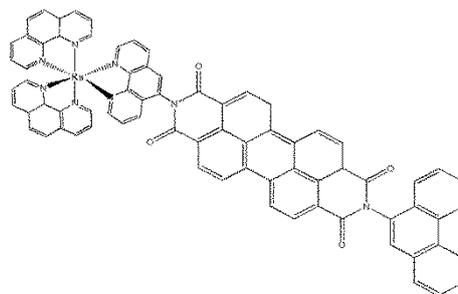
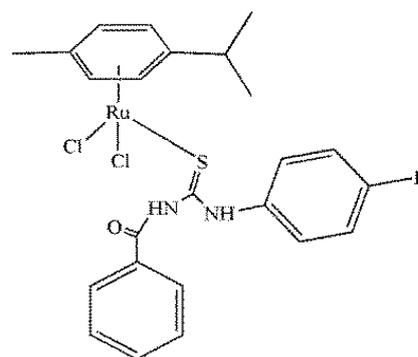


Figura 11- Complexo $[Ru(phen)_2(pPDIp)(PF_6)_2]$
Fonte: Imagem autoral

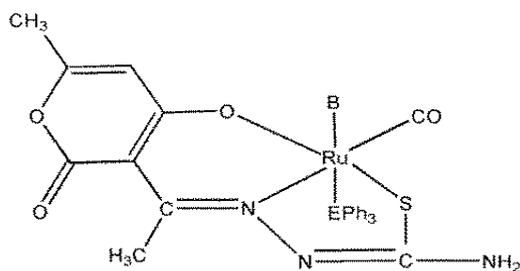
Em comparação com o fluconazol, o azólico mais comumente utilizado no tratamento de infecções fúngicas, o complexo $[Ru(CO)_3(L_2)_2]$, onde $L_2 = C_{17}H_{18}NO$, apresentou valor da CIM em cepas de *C. albicans* igual a $1,56\mu g/mL$ (Ramadan, Elsheemy, Hassan, & Abdel-Aziz, 2018), e os complexos $[Ru(\eta_6\text{-p-cimeno})(L_1)Cl_2]$, onde $L_1 = N\text{-}((4\text{ methoxyphenyl})\text{ carbamothioyl})\text{ benzamida}$, e $[Ru(\eta_6\text{-p-cymene})(L_2)Cl_2]$ (Figura 12), onde $L_2 = \text{metil 4-(3-benzoylthioureido)benzoato}$, apresentaram valores da CIM em aproximadamente $62,5\mu g/mL$ (Obradovic, et al., 2020).



R=L1, L2

Figura 12-Complexo $[Ru(\eta_6\text{-p-cimeno})(L_1)Cl_2]$
Fonte: Imagem autoral

Outros complexos, tais quais, complexos carbonil de Ru(II) contendo ácido dehidroacético, $[Ru(d\text{-hatsc})(CO)(B)(EPh_3)]$, onde $E = P$, $B = PPh_3$, py (pyridine traduzido como piridina), pip (phosphatidylinositol phosphate traduzido como fosfatidilinositol fosfato) ou mor (Methanol Oxidation Reaction traduzido como reação de oxidação de metanol) e $E = As$, $B = AsPh_3$ (trifenilfosfina) (Figura 13), apresentaram potencial atividade inibitória contra a *C. albicans* cujo resultado foi de $15\mu g/mL$ enquanto o ligante livre não inibiu a cepa, o que reforça a atividade promissora esperada por esses compostos (Kannan, Sivagamasudri, Ramesh, & Liu, 2008).



E=P, B=PPh₃, py, pip, mor
E=As, B=AsPh₃

Figura 13-Complexo [Ru(d-hatsc)(CO)(B)(EPh₃)]

Fonte: Imagem autoral

As zonas de inibição de complexos terpiridínicos de Ru(II), ([Ru(PPh₃)(Atz)₂Cl₃] e [Ru(PPh₃)(Ath)₂Cl₃], onde Ath= 2-aminothiazol e Atz= 2-aminotriazol (Figura 14), também foram estudadas, e apresentaram valores de 17mm e 18mm, respectivamente, para cepas de *C. albicans*, que são valores satisfatórios (Naik, et al., 2020).

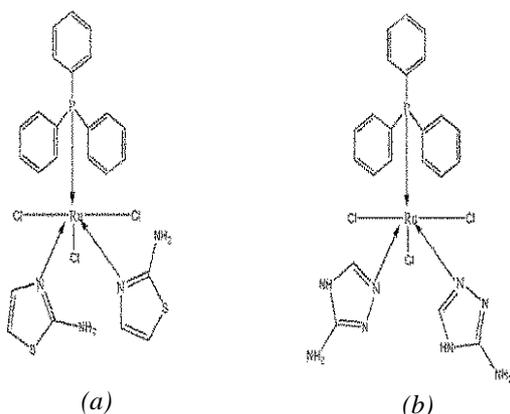


Figura 14- (a) [Ru(PPh₃)(Atz)₂Cl₃] e (b) [Ru(PPh₃)(Ath)₂Cl₃]

Fonte: Imagem autoral

Nesse sentido, pode-se observar que os complexos de rutênio coordenados por diferentes ligantes desempenham relevante atividade antifúngica. Deve-se dar destaque aos ligantes tais quais as bases de Schiff que desenvolvem atividades antifúngicas promissoras quando ligadas a diferentes metais.

A partir da realização do levantamento bibliográfico durante a revisão de literatura foi possível observar que os resultados para os complexos metálicos, quando medidas suas Zonas de Inibição, bem como suas CIMs, tinham em alguns casos valores menores que os

fármacos já existentes, os compostos obtiveram valores significativos levando em consideração suas baixas taxas de efeitos colaterais e de surgimento de resistência fúngica.

Na tabela 2 estão dispostos valores de ZI e CIM relatados na literatura (Dantas, et al., 2018), (Mohapatra, et al., 2019), (Dileepan, Ganeshkumar, & Ranjith, 2021), os quais foram selecionados os complexos metálicos de Cu, Co, Ag e Ru com maiores potenciais antifúngicos contra cepas de *C. albicans*. Observou-se, através desse levantamento bibliográfico, que os complexos que se destacaram no exercício de ação antifúngica foram os complexos sintetizados a partir dos metais Cu (Dantas, et al., 2018), Co (Mohapatra, et al., 2019), Ag (Dileepan, Ganeshkumar, & Ranjith, 2021) e Ru (Tabela 3) e seus respectivos íons. Dentre os ligantes que foram utilizados pelas pesquisas referenciadas se pode destacar a atividade das Bases de Schiff, apesar de quando livres não obterem atividade significativa, quando coordenadas ao íon metálico demonstram potencial atividade antifúngica (El-Sonbati, et al., 2019).

Tabela 3- Valores de Zona de inibição (ZI) e Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) dos complexos metálicos de Cu, Co, Ag e Ru

Complexos	Zona de inibição(mm)	CIM
Cu		20µg/mL
Co		125µg/mL
Ag		125µg/mL
Ru	17-18mm	1,56-62,5µg/mL
Fluconazol		0,50µg/mL

Os complexos de Cu, Co, Mn, Ag e Ru foram comparados com os medicamentos, nas publicações consultadas, nistatina, itraconazol, anfotericina B e fluconazol (Tabela 4) (Matiadis, Tsironis, & Stefanou, 2019), apesar de suas CIM serem consideravelmente maiores que as apresentadas pelos medicamentos todos os autores destacam que os complexos são mais vantajosos uma vez que, a presença de multiressistencia e efeitos colaterais veementes é

persistente com o uso dos medicamentos. Os complexos de Cu, Mn, e Ru obtiveram resultados promissores, já os complexos de Co e Ag analisados pelos ensaios estudados apresentaram resultados de CIM com valor consideravelmente maior que o medicamento cuja comparação foi feita.

Tabela 4- Dados de Concentrações Inibitórias Mínimas(CIM) dos complexos com potencial antifúngico e fármacos, de primeira ou segunda escolha, utilizados no tratamento de candidíase que foram citados nas publicações consultadas

Complexos	CIM (µg/mL)	Fármaco	CIM (µg/mL)
Cu	20	Nistatina	14
Co	125	Itraconazol	1
Mn	25	Nistatina	12
Ag	125	Anfotericina B	62
Ru	1,56	Fluconazol	0,50

Verifica-se na literatura que os complexos de Ru ligados a bases de Schiff apresentaram resultados satisfatórios e promissores na inibição das cepas de *C. albicans*, com CIM de 62,5µg/mL a 1,56µg/mL (Maia, et al., 2018) (Tiburcio, et al., 2022) (Obradovic, et al., 2020) (Kannan, Sivagamasudri, Ramesh, & Liu, 2008)(Tabela 5).

Tabela 5- Dados obtidos de Concentrações Inibitórias Mínimas pelas referencias consultadas dos complexos metálicos com íon rutênio

REFERÊNCIA	CIM (µg/mL)
(Maia, et al., 2018)	50
(Tiburcio, et al., 2022)	62,5
(Obradovic, et al., 2020)	1,56
(Kannan, Sivagamasudri, Ramesh, & Liu, 2008)	15

Dessa forma, fica explícita a importância do estudo de revisão bibliográfica sobre a potencial atividade antifúngica dos complexos metálicos contra *C. albicans*, fazendo com que esses sejam objetos de estudo que podem apresentar relevância no tratamento das patologias que estão associadas as cepas de *C. albicans*.

3.2. Discussões

A recorrência de casos de candidíase vulvovaginal afeta aproximadamente 138 milhões de mulheres anualmente no mundo (Lírio, et al., 2022), sendo, assim um enorme problema de saúde pública que se apresenta como um tabu na sociedade, carecendo de tratamentos efetivos. Além disso, a mortalidade atrelada a infecção sistêmica por essa espécie do fungo é de cerca de 40% (Bienvenu, 2020), maior taxa de quando comparada a outras espécies do gênero.

C. albicans tem apresentado um exponencial aumento na multirresistência aos antifúngicos atualmente existentes no mercado, que são utilizados de forma indiscriminada por não haverem disponíveis outras opções de terapia medicamentosa para o tratamento da infecção causada pelo fungo dessa espécie, o que acarreta em um ciclo persistente de uso irracional dessa classe e consequente aumento da CIM necessária para a inibição do patógeno, além do mais, esses medicamentos apresentam efeitos colaterais que se tornam cada vez mais comuns por conta do uso exacerbado desses medicamentos (Enjalbert, et al., 2006).

Posto isso, como os complexos metálicos são altamente ativos em diversas enfermidades, inclusive utilizados na quimioterapia de câncer, como o caso da cisplatina, e outros, como o complexo com íon rutênio que se encontram em fase clínica de testes (Alessio, 2017), estes também apresentam atividade antifúngica contra cepas de *C. albicans* se tornando um objeto de estudo científico de enorme potencial, por suas características únicas e podem representar um enorme avanço no tratamento das patologias associadas a essa espécie.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados estudados e verificados através do levantamento bibliográfico é possível evidenciar que a atividade antifúngica contra cepas de *C. albicans* desempenhada

pelos complexos metálicos é promissora.

Evidencia-se o potencial da presente revisão que pode servir de base para consulta por grupos de pesquisa do ramo, podendo assim desenvolver novos complexos metálicos com finalidade de obter atividade antifúngica contra as cepas desse fungo, o que contribui de forma positiva para a resolução do problema de saúde pública atrelada a *C. albicans*, além do avanço na área de pesquisa no ramo da química bioinorgânica e da química farmacêutica.

5. DECLARAÇÕES

5.1. Limitações do estudo

Nenhuma limitação foi encontrada no decorrer da pesquisa.

5.2. Agradecimentos

As autoras cumprimentam pelas contribuições;

UFMT- Universidade Federal do Mato Grosso

Profa Dra Fabiana Cristina Donofrio
Prof. Dr. Felício Guilardi Junior

5.3. Fonte de financiamento

Todos os softwares e recursos de pesquisa utilizados na presente revisão foram financiados com recursos próprios dos autores.

5.4. Interesses concorrentes

Os autores declaram que o presente trabalho não possui quaisquer conflito de interesse.

5.5. Acesso aberto

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0) International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons

license unless indicated otherwise in a credit line to the material. Suppose material is not included in the article's Creative Commons license, and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use. In that case, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

6. REFERÊNCIAS:

1. Abdel-Aziz, A., Abduh, M. S., Mohhamed, S. A., & Al-Gabri, N. (2022). Synthesis, Characterization and Biological Activities of New Schiff Base Compound and Its Lanthanide Complexes. *Pharmaceuticals*, 15, 454-469. doi:10.3390/ph15040454
2. Abdel-Aziz, A., Shawky, A., & Khalil, M. M. (2018). Synthesis, structural characterization, antimicrobial, antioxidant and DNA binding studies of some novel homo-binuclear Schiff base metal (II) complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, 32, e4404. doi:10.1002/aoc.4404
3. Alessio, E. (2017). Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 12, 1549-1560. doi:10.1002/ejic.201600986
4. Amirtaghanesan, K., Vadivel, T., Dhamodran, M., & Chandraboss, V. L. (2022). In vitro antifungal studies of Ruthenium (III) complex derived from chitosan Schiff bases. *Materials Today: Proceedings*, 60, 1716-1720. doi:10.1016/j.matpr.2021.12.2
5. Barbedo, L. S., & Sgarbi, D. B. (2010). Candidiasis. *Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases*, 22, 22-38.
6. Benite, A. M., Machado, S. P., & Barreiro, E. J. (2007). Medicinal bioinorganic chemistry. *Química Nova*, 30, 2062-2067.
7. Benitez, L., & Carver, P. (2019). Adverse Effects Associated with Long Term Administration of Azole Antifungal Agents.

- Drugs, 79, 833-853. doi:10.1007/s40265-019-01127-8
8. Bienvenu, A. E. (2020). "Evaluation of first-line therapies for the treatment of first-line treatment of candidemia in ICU patients: A propensity score analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 15-21. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.037
 9. Blostein, F., Levin-Sparenberg, E., & Wagner, J. (2017). Recurrent vulvovaginal Candidiasis. *Annals of Epidemiology*, 27, 575-582. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.08.01
 10. Bohner, F., Papp, C., & Gacser, A. (2022). The effect of antifungal resistance development on the virulence of *Candida* species. *FEMS Yeast Research*. doi:https://doi.org/10.1093/femsyr/foac019
 11. Brasil, M. D. (2010). *Formulário Terapêutico Nacional. (2ª)*. Brasília.
 12. Buerden, A., Hausammann, L., Ceschi, A., Kupferschmidt, H., & Weiler, S. (2021). Observational cross-sectional case study of toxicities of antifungal drugs. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. doi:10.1016/j.jgar.2021.11.010
 13. Campoy, S., & Adrio, J. (2017). Antifungals. *Biochemical pharmacology*, 133, 86-96. doi:10.1016/j.bcp.2016.11.019.
 14. Cannon, R., Lamping, E., Holmes, A., Niimi, K., Tanabe, K., Niimi, M., & Monk, B. (2007). *Candida albicans* drug resistance- another way to cope with stress. *Microbiology*, 153, 3211-3217. doi:DOI10.1099/mic.0.2007/010405-02007/010405G2007
 15. Carvalho, N., Eleutério, J., Travassos, A. G., Santana, L. B., & Miranda, A. E. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 30, 1-13. doi:doi: 10.1590/S1679-4974202100007.esp1
 16. Cernakova, L., Light, C., Salehi, B., Rogel-Castillo, C., Victoriano, M., Miquel, M., Rodrigues, C. (2019). Novel Therapies for Biofilm-Based *Candida* spp. Infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1214, 93-123. doi:https://doi.org/10.1007/5584_2019_400
 17. Coelho, A. L. (2015). *Inorganic chemistry II (Vol. 2)*. Fortaleza: EdUECE.
 18. Colombo, A., Almeida Jr., & Guinea, J. (2017). Emerging Multidrug-resistant *Candida* species. *Current Opinion Infectious Diseases*, 30, 528-538.
 19. Dadar, M., Tiwari, R., Karthik, K., Chakraborty, S., Shahali, Y., & Dhama, K. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. *Microbial pathogenesis*, 117, 128-138. doi:10.1016/j.micpath.2018.02.028
 20. Dantas, A. D., Lee, K., Raziunaite, I., Schaefer, K., Wagener, J., Yadav, B., & Gow, N. (2016). Cell biology of *Candida albicans*-host interactions. *Current Opinion in Microbiology*, 34, 111-118. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2016.08.006
 21. Dantas, F., Almeida-Apolonio, Araújo, R. P., Favarin, L. R., Castilho, P. F., Galvão, F. O., & Oliveira, K. M. (2018). A Promising Copper(II) Complex as Antifungal and Antibiofilm Drug against Yeast Infection. *Molecules*, 23, 1856-1870. doi:10.3390/molecules23081856
 22. Dar, O. A., Lone, S. A., Malik, M. A., Wani, M. Y., Ahmad, A., & Hashmi, A. A. (2019). New transition metal complexes with a pendent indole ring: insights into the antifungal activity and mode of action. *The royal society of chemistry*, 9, 15151-15157. doi:10.1039/c9ra02600b
 23. De Barros, P. P., Rossoni, R. D., Souza, C. M., Scorzoni, L., Fenley, J. C., & Junqueira, J. C. (26 de March de 2020). *Candida* Biofilms: An Update on Developmental Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Mycopathologia*, 185(3), 415-424. doi:https://doi.org/10.1007/s11046-020-00445-w(0123456789().,-volIV)(0123456789().,-volIV)

24. Denise Wohlmeister, D. R. (2017). Differentiation of *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei* by FT-IR and chemometrics by CHROMagar™ *Candida*. *Journal of Microbiological Methods*(141), 121-125. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2017.08.01
25. Dick, J., Merz, W., & Saral, R. (1980). Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrobial Agents of Chemoterapy*, 18, 158-163. doi:10.1128/aac.18.1.158
26. Dileepan, A., Ganeshkumar, A., & Ranjith, R. (2021). Killing effects of *Candida albicans* through alteration of cellular morphology and growth metabolism using Tris-NHC ligand coordinated to Ag(I) and Cu(I). *Journal of molecular structure*, 1225, 129117. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129117
27. EGGIMAN, P., GARBINO, J., & PITTET, D. (2003). Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet: Infectious Diseases* , 3, 685-702.
28. El-Sonbati, A., MAHMOUD, W., MOHAMED, G. G., DIAB, M. A., MORGAN, A. M., & ABBAS, S. Y. (2019). Synthesis, characterization of Schiff base metal complexes and their biological investigation. *Applied Organometallic Chemistry*, 33, e5048. doi:10.1002/aoc.5048
29. Enjalbert, B., SMITH, D., CORNELL, M. J., ALAM, I., NICHOLLS, S., BROWN, A. J., & QUINN, J. (2006). Role of the Hog1 Stress-activated Protein Kinase in the Global Transcriptional Response to Stress in the Fungal Pathogen *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 17, 1018-1032. doi:10.1091/mbc.E05-06-0501
30. Fonseca, D., Leal-Pinto, S., Roa-Cordeiro, M., & al., e. (2019). Inhibition of *C. albicans* Dimorphic Switch by Cobalt(II) Complexes with Ligands Derived from Pyrazoles and Dinitrobenzoate: Synthesis, Characterization and Biological Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 3237-3257. doi:10.3390/ijms20133237
31. Ghanghas, P., Choudary, A., Kumar, D., & Poonia, K. (2021). Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 130, 108710-108739. doi:10.1016/j.inoche.2021.108710
32. Golbedhagi, R., Tabanez, A. M., Esmaeili, S., & Fausto, R. (2020). Biological Applications of Macrocyclic Schiff Base Ligands and Their Metal Complexes: A Survey of the Literature(2005–2019). *Applied Organometallic Chemistry*, 34, e5884. doi:10.1002/aoc.5884
33. Gomes, L. M., Bataglioli, J. C., & Storr, T. (2020). Metal complexes that bind to the amyloid- β peptide of relevance to Alzheimer's disease. *Coordination Chemistry Reviews*, 412, 213255. doi:10.1016/j.ccr.2020.213255
34. Gonzalez, J. M., Rodriguez, C. A., Agudelo, M., Zuluaga, A. F., & Vesga, O. (2016). Antifungal pharmacodynamics: Latin America's perspective. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21, 79-87. doi:10.1016/j.bjid.2016.09.009
35. Gow, N. A., Van De Veerdonk, F., Brown, A. J., & Netea, M. G. (2012). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature*, 10, 112-122. doi:doi:10.1038/nrmicro271
36. Houst, J., Spizek, J., & Havlicek, V. (2020). Antifungal Drugs. *Metabolites*, 10, 106-122. doi:10.3390/metabo10030106
37. Huttel, W. (2020). Echinocandins: structural diversity, biosynthesis, and development of antimycotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105, 55-66. doi:10.1007/s00253-020-11022-y
38. Ichikawa, T., Kutsumi, Y., Ishikawa, M., Sugita, D. & Ikeda, R. (2019). Adherence and cytotoxicity of *Candida* spp. to HaCaT and A549 cells. *Medical Mycology Journal* , 60, 5-10.
39. Ivamov, M., Ciric, A., & Stojkovic, D. (2022). Emerging Antifungal Targets and Strategies. *International Journal of*

- Molecular Sciences, 23, 2756-2782. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052756>
40. Kaneko Matsuno, V., Silva Junior, J. M., Gomides, A. S., Filho, C. R., Santos, V. J., Rocha, A., . . . Santos, S. R. (2021). Abordagem Pk/Pd Do Fluconazol Para Garantir A Efetividade Da Terapia Antifúngica Em Pacientes Sépticos Grandes Queimados Em Terapia Intensiva Com Infecção Sistêmica Por Candida Glabrata (Cim Até 32 Mg/L). *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25, 101078. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101438>
 41. Kannan, S., Sivagamasudri, M., Ramesh, R., & Liu, Y. (2008). Ruthenium(II) carbonyl complexes of dehydroacetic acid thiosemicarbazone: Synthesis, structure, light emission and biological activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 693, 2251-2257. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2008.03.0>
 42. Kim, H., Miltra, S., & Veerana, M. (2019). Cobalt(II)-coordination polymers containing glutarates and bipyridyl ligands and their antifungal potential. *Nature-Scientific Reports*, 9, 14983- 14996. doi:[10.1038/s41598-019-50258-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-50258-1)
 43. Koo, H., Allan, R. N., Howlin, P., R., Stoodley, P., & Hall-Stoodley, L. (2017). Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 15, 740. doi:[10.1038/nrmicro.2017.99](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.99)
 44. Lee, J. D. (1999). *CONSCISE INORGANIC CHEMISTRY* (5 ed., Vol. 1). São Paulo: Edgard Blucher.
 45. Lin, Y., Betts, H., Keller, S., Cariou, K., & Gilles, G. (2021). Recent developments of metal-based compounds against fungal pathogens. *Chemistry Society Review*, 10346-10403. doi:[10.1039/d0cs00945h](https://doi.org/10.1039/d0cs00945h)
 46. Lirio, J., Giraldo, P. C., Sarmiento, A. C., Costa, A. P., Cobucci, R. N., Saconato, H., Gonçalves, A. K. (2022). Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Brazilian Medical Association*, 68, 261-267. doi:<https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210916>
 47. Liu, W., Qin, Y., Xing, R., Yu, H., Chen, X., Li, K., & Li, P. (2018). C-coordinated O-carboxymethyl chitosan metal complexes: Synthesis, characterization and antifungal efficacy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 68-77. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2017.07.176](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.176)
 48. Maia, P., Aguiar, I., Velloso, M. S., Zhang, D., Santos, E. R., Oliveira, J. R., Carlos, R. M. (2018). Singlet oxygen production by a polypyridine ruthenium(II) complex with a perylene monoimide derivative: A strategy for photodynamic inactivation of *Candida albicans*. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 353, 536-545. doi:[10.1016/j.jphotochem.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.12.020)
 49. Malekshah, R. E., Shakeri, F., Khaleghian, A., & Salehi, M. (2020). Developing a biopolymeric chitosan supported Schiff-base and Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes and biological evaluation as pro-drug. *International Journal of Biological Macromolecules*, 152, 846-861. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2020.02.2](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.2)
 50. Malik, M. A., Lone, S. A., Wani, M. Y., Talukdar, I. A., Dar, O. A., Ahmad, A., & Hashmi, A. D. (2020). S-benzylidithiocarbazate imine coordinated metal complexes kill *Candida albicans* by causing cellular apoptosis and necrosis. *Bioinorganic Chemistry*(98), 103771. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103771>
 51. Marichal, P., Koymans, L., Wilemsens, S., Bellens, D., Verhaselt, P., Luyten, W., & Borgers, M. R. (1999). Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 α -demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. *Microbiology*, 145, 2701-2713. doi:[10.1099/00221287-145-10-2701](https://doi.org/10.1099/00221287-145-10-2701)
 52. Matada, M. N., & Jathi, K. (2019). A novel azo metal complexes of 5, 5, 7-trimethyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1, 3-benzothiazol as potential pharmacological agents: Synthesis and spectroscopic characterization. *Journal of Molecular Structure*, 1180, 196-208. doi:[10.1016/j.molstruc.2018.11.081](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.081)

53. Matiadis, D., Tsironis, D., & Stefanou, V. (2019). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of N-acetyl-3-acetyl-5-benzylidene tetramic acid-metal complexes. X-ray analysis and identification of the Cd(II) complex as a potent antifungal agent. *Journal of inorganic biochemistry*, 194, 65-73. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.008
54. Mayor, F., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4, 119-128. doi:https://doi.org/10.4161/viru.22913
55. Mohapatra, R. K., Sarangi, A. K., Azam, M., El-Ajaily, M. M., Zaham, K. M., Patjoshi, S. B., & Dash, D. C. (2019). Synthesis, structural investigations, DFT, molecular docking and antifungal studies of transition metal complexes with benzothiazole based Schiff base ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1179, 65-75. doi:10.1016/j.molstruc.2018.10.070
56. Mukhtar, S. S., Hassan, A. S., Morsy, N. M., Hafez, T. S., Hassaneen, H. M., & Saleh, F. M. (2021). Overview on Synthesis, Reactions, Applications, and Biological Activities of Schiff Bases. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64, 6541-6554. doi:10.21608/ejchem.2021.79736.3920
57. Naik, A., Naik, P. P., Krishnamurthy, G., Venugopal, N., Naik, N., & Naik, T. R. (2020). Synthesis, Characterization, DFT Studies and Biological Activity of Ru(III), La(III) and Ce(III) Triphenylphosphine Complexes Containing 2 Aminothiazole and 2 Aminotriazole. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 30, 3332-3356. doi:10.1007/s10904-020-01492-y
58. Naureen, B., Miana, G. A., Shahid, K., Asghar, M., Tanveer, S., & Sarwar, A. (2021). Iron (III) and zinc (II) monodentate Schiff base metal complexes: Synthesis, characterisation and biological activities. *Journal of molecular structure*, 129946, 1231-1243. doi:10.1016/j.molstruc.2021.1299
59. Niemiec, M. J., Kapitan, M., Polke, M., & Jacobsen, I. (2020). Commensal to Pathogen Transition of *Candida albicans*. *Encyclopedia of Mycology*, 1, 507-525. doi:doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.21281-8
60. Nocua-Báez, L., Jerez, P., Tarazona-Guaranga, L., Robles, R., & Cortés, J. (2020). Azoles of then and now: a review. *Chilean journal of infectology*, 37, 219-230. doi:10.4067/s0716-10182020000300219
61. Obradovic, D., Nikolic, S., Milenkovic, I., Milenkovic, M., Jovanovic, P., Savic, V., Stanojkovic, T. (2020). Synthesis, characterization, antimicrobial and cytotoxic activity of novel half-sandwich Ru(II) arene complexes with benzoylthiourea derivatives. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 210, 111164-111173. doi:10.1016/j.jinorgbio.2020.111164
62. Osa, S., Tashiro, S., Igarashi, Y., Watabe, Y., Xiaoxi, L., Enoki, Y., Matsumoto, K. (2020). Azoles versus conventional amphotericin B for the treatment of candidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26, 1232-1236. doi:10.1016/j.jiac.2020.07.0
63. Passad, R., Shah, A., & Rawal, M. (2016). Antifungals: mechanism of action and drug resistance. *Yeast Membrane Transport*, 327-349. doi:10.1007/978-3-319-25304-6_14
64. Patil, A., & Majumdar, S. (2017). Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 69, 1635-1660. doi:10.1111/jphp.12780
65. Pavic, A., Savic, N. D., Glisic, B. D., Crochet, A., Vojnovic, S., Kurutus, A., Nikodinovic-Runic, J. (2019). Silver(I) complexes with 4,7-phenanthroline efficient in rescuing the zebrafish embryos of lethal *Candida albicans* infection. *Journal of Inorganic Biochemistry*(195), 149-163. doi:https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.017
66. Pereira, R., Fontenelle, R., Brito, E. H., & Morais, S. M. (2020). Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *Journal of applied*

- microbiology, 131, 11-22.
doi:doi:10.1111/jam.14949
67. Perlin, D. S. (2011). Current perspectives on echinocandin class drugs. *Future Microbiology*, 6, 441-457. doi:10.2217/fmb.11.19
68. PERLIN, D. S.-R.-I. (2017). The global problem of fungal resistance: prevalence, mechanisms and management. *The lancet infectious diseases*, 17, 383-392. doi:10.1016/S1473-3099(17)30316-X
69. Perlin, D., Rautemaa-Richardson, R., & Alaustrey-Izquierdo, A. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms and management. *The Lancet Infectious Diseases*, 17, 383-392. doi:10.1016/S1473-3099(17)30316-X
70. Pierantoni, D. C., Corte, L., Casadevall, A., Robert, V., Cardinali, G., & Tascini, C. (2021). How does temperature trigger biofilm adhesion and growth in *Candida albicans* and two non-*Candida albicans* *Candida* species? *Mycoses*, 64, 1412-1421. doi:https://doi.org/10.1111/myc.13291
71. Polke, M. H. (2015). *Candida* survival strategies. *Advances in Applied Microbiology*, 91, 139-235. doi:10.1016/bs.aambs.2014.12.002
72. Pristov, K., & Ghannoum, M. (2019). Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, 25, 792-798. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.028
73. Quindós, G., Marcos-Arias, C., San-Milán, R., Mateo, E., & Eraso, E. (2018). The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *International Microbiology*, 21, 107-119. doi:https://doi.org/10.1007/s10123-018-0014-1
74. Ramadan, R., Elsheemy, W. M., Hassan, N. S., & Abdel-Aziz, A. A. (2018). Synthesis, spectroscopic characterization, thermal behaviour, in vitro antimicrobial and anticancer activities of novel ruthenium tricarbonyl complexes containing monodentate V-shaped Schiff bases. *Applied Organometallic Chemistry*, 32, e4180. doi:10.1002/aoc.4180
75. Rocha, W. R., Nunes, L. E., Neves, M. L., Ximenes, E. C., & Albuquerque, M. C. (2022). *Candida* genus - Virulence factors, Epidemiology, Candidiasis and Resistance mechanisms. *Research, Society and Development*, e43910414283. doi:10.33448/rsd-v10i4.14283
76. Sakthivel, R., Sankudevan, P., Vennila, P., Venkatesh, G., Kaya, S., & Serdaroglu, G. (2021). Experimental and theoretical analysis of molecular structure, vibrational spectra and biological properties of the new Co(II), Ni(II) and Cu(II) Schiff base metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1233, 130097. doi:10.1016/j.molstruc.2021.1300
77. Sales, D., Simplício, L. M., Silva, C. D., Enju, C. M., Silva, V. B., Paulo, T. F., . . . Sá, D. S. (2020). A Bis-Indazolic Ruthenium(II) Complex: Reactivity And Biological Studies On Cancer Cells. *Inorganica Chimica Acta*, 516, 120125. doi:https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120125
78. Salomão, R. (2017). *Infectologia: Bases clínicas e tratamento*. São Paulo: Gen.
79. Santos, A., Monteiro, L., Gomes, A., Martel, F., Santos, T. M., & Ferreira, B. J. (2022). NSAID-Based Coordination Compounds for Biomedical Applications: Recent Advances and Developments. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2855. doi:10.3390/ijms23052855
80. Sasahara, G. L., Gouveia Jr., F. S., Rodrigues, R. O., Zampieri, D., Fonseca, S. G., Gonçalves, R. C., Kitagawa, R. R. (2020). Nitro-imidazole-based ruthenium complexes with antioxidant and anti-inflammatory activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 206, 111048. doi:10.1016/j.jinorgbio.2020.111048
81. Shriver, D., & Atkins, P. (2008). *INORGANIC CHEMISTRY* (Vol. 1). Porto Alegre: Bookman.

82. Silva Vieira, K. G., Rodrigues Pires, K. G., Furtado, H. L., Motta, B. L., & Araújo Firmo, W. C. (09 de 2021). Morfologia, epidemiologia e virulência de espécies do gênero *Candida*. *Tópicos nas ciências da saúde*, 7, 42-57. doi:10.46420/9786581460099cap4
83. Skthivel, A., Thangagiri, B., Ramn, N., Joseph, J., Guda, R., Kasula, M., & Mitu, L. (2021). Spectroscopic, SOD, anticancer, antimicrobial, molecular docking and DNA binding properties of bioactive VO(IV), Cu(II), Zn(II), Co(II), Mn(II) and Ni(II) complexes obtained from 3-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)pentane-2,4-dione. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39, 6500-6514. doi:10.1080/07391102.2020.1801508
84. Spellberg, B. (2019). Are Echinocandins Superior in Efficacy to Azoles? *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciz772
85. Steinbach, W., Lamoth, F., & Juvvadi, P. (2015). Potential Microbiological Effects of Higher Dosing of Echinocandins. *Clinical Infectious Diseases*, 61, 669-677. doi:10.1093/cid/civ725
86. Sudbery, P. E. (2011). Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9(10), 737-748. doi:https://doi.org/10.1038/nrmicro2636
87. Tiburcio, M. A., Rocha, A. R., Romano, R. A., Inada, N. M., Bagnato, V. S., Carlos, R. M., & Buzzá, H. (2022). In vitro evaluation of the cis-[Ru(phen)2(pPDIp)]²⁺ complex for antimicrobial photodynamic therapy against *Sporothrix brasiliensis* and *Candida albicans*. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, 229, 112414-112422. doi:10.1016/j.jphotobiol.2022.112414
88. Tsekoura, M., Ioannidou, M., Pana, Z., Haidich, A. B., Antachopoulos, C., Iosifidis, E., Roilides, E. (2019). Efficacy and Safety of Echinocandins for the Treatment of Invasive Candidiasis in Children: A Meta-Analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 38, 42-49. doi:10.1097/INF.0000000000002032
89. Veira da Rocha, W. R., Nunes, L. E., Rocha Neves, M. L., Azevedo, E. C., & Albuquerque, M. C. (2021). GÊNERO *Candida*- FATORES DE VIRULÊNCIA, EPIDEMIOLOGIA, CANDIDÍASE E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA. *Research, Society and Development*, 10(4), 1-14. doi:http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14283
90. Vijayan, N., Princess, R., Raja, S. J., & Joseph, J. (2021). Synthesis, structural elucidation, pharmacological and molecular docking studies of terpolymer transition metal complexes. *Journal of molecular structure*, 1227, 129424. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129424
91. Whaley, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Frontiers in Microbiology*, 7(2173), 1-12. doi:10.3389/fmicb.2016.02173
92. Zayed, E. M., Zayed, M. A., Hindy, A. M., & Mohamed, G. (2018). Coordination behaviour and biological activity studies involving theoretical docking of bis-Schiff base ligand and some of its transition metal complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, 32, e4603. doi:10.1002/aoc.4603

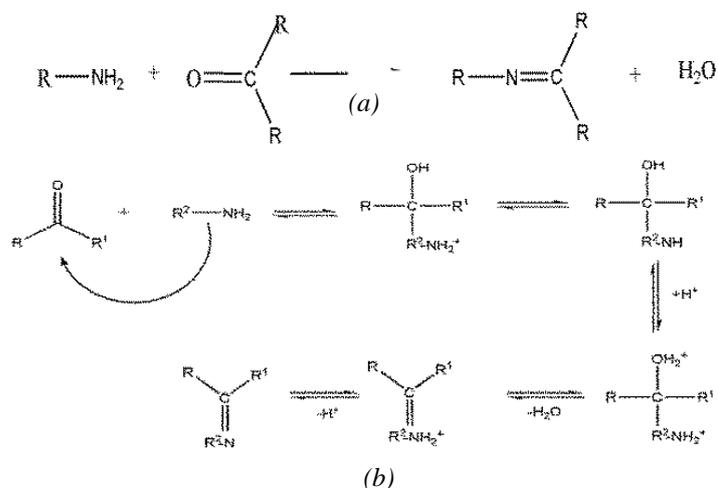


Figura 8- (a) Estrutura geral das bases de Schiff e (b) síntese de uma base de Schiff pela condensação de uma carbonila.

Fonte: Imagem autoral

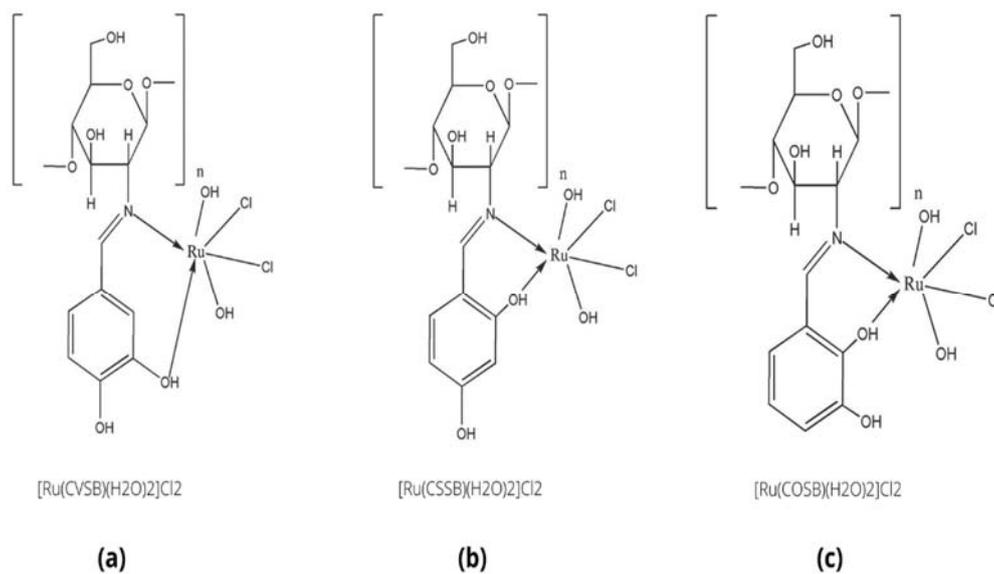


Figura 10-Complexo de Ru(III) ligados a bases de Schiff

Fonte: Imagem autoral