



EFEITO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS NA SENSIBILIDADE *IN VITRO* *Candida* spp e *Cryptococcus* spp

Thamara Rodrigues de Melo¹
Laísa Vilar Cordeiro²
Pedro Thiago Ramalho de Figueiredo³
Daniel Lopes Araújo⁴
Giulian César da Silva Sá⁵

RESUMO

A incidência de infecções fúngicas oportunistas tem aumentado continuamente, principalmente causadas por espécies de *Candida* spp e *Cryptococcus* spp. O limitado arsenal terapêutico, a toxicidade dos fármacos antifúngicos utilizados juntamente com o desenvolvimento da resistência tem se tornado um grave problema clínico. Com isso, existe a urgência na descoberta de compostos com atividades antifúngicas. O reposicionamento de fármacos e associações terapêuticas é uma abordagem que vem sendo utilizada pelas vantagens na redução de custos e o tempo da pesquisa. Inibidores da bomba de prótons (IBPs) são medicamentos que atuam através da inibição irreversível da bomba H⁺/K⁺-ATPase nas células parietais gástricas, são usados no tratamento de vários distúrbios relacionados ao ácido. Diante desse contexto, o objetivo deste estudo foi relatar atividade antifúngica *in vitro* de inibidores de bomba de prótons em *Candida* spp e *Cryptococcus* spp. Trata-se de uma revisão bibliográfica com a busca eletrônica de artigos científicos indexados nas bases de dados: *Latin American Literature Database on Health Sciences* (LILACS), *US National Library of Medicine's* (PUBMED) e o *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) utilizando como descritores: inibidores de bomba prótons, *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., no período de 2015 a 2020. Estudos mostraram que os IBPs apresentam atividade antifúngica nas cepas *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp., e inibiram significativamente os fatores de virulência. Esses achados fornecem a descoberta da atividade antifúngica e novas possíveis abordagens para o tratamento da candidíase e criptococose.

Palavras-chave: Susceptibilidade antifúngica, inibidores de bomba de prótons, *Candida* spp., *Cryptococcus* spp.

INTRODUÇÃO

As micoses oportunistas são infecções que infectam principalmente hospedeiros imunocomprometidos. São causadas por fungos onipresentes no ambiente, como fungos

¹Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, th.rmelo@outlook.com;

²Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, laisavilar@gmail.com;

³Doutorando em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, pedrotrfigueiredo@gmail.com;

⁴Graduando do Curso de Tecnologia em Radiologia pelo Centro Universitário de Patos-PB, daniel124.dl718@gmail.com;

⁵ Doutorando em Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, giuliancesarsa@gmail.com ;



filamentosos (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Mucor* spp.), ou fungos leveduriformes como *Cryptococcus* spp. como também leveduras integrantes da microbiota fúngica endógena ou exógena, como a *Candida* spp. (LAM, 2018; LAZAR et al., 2018).

O gênero *Candida* constitui o principal grupo de leveduras que causam infecções oportunistas no ser humano. Este gênero compõe-se de cerca de 150-200 espécies, muitas das quais podem habitar o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele, e mucosa do trato respiratório de seres humanos. Elas se tornam patogênicas em pacientes com o sistema imunológico comprometido e, nestas circunstâncias, podem causar doença em praticamente todos os órgãos e tecidos, resultando em infecção superficial, invasiva e sistêmica (QUINDÓS, 2013). Dentre as espécies de *Candida* spp, a *C. albicans* é a mais frequentemente encontrada na prática clínica. Entretanto, várias espécies não albicans como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* estão envolvidas no aumento de incidência das infecções invasivas com com falhas terapêuticas relacionadas à resistência antifúngicos (TAN et al., 2015; DOI et al., 2016).

O gênero *Cryptococcus* dividem em dois complexos de maior relevância: o complexo de espécies *Cryptococcus neoformans* e o complexo de espécies *C. gattii* (KWON-CHUNG et al., 2017).

Dentre os antifúngicos utilizados na terapêutica antifúngica destacam-se azólicos, derivados poliênicos e equinocandinas (QUINDÓS, 2013). Porém, relatos na literatura que a falha terapêutica pode acontecer por diversos fatores, como resistência intrínseca ou adquirida e resistência clínica (ARTHINGTON-SKAGGS; REX, 2008).

A resistência intrínseca é uma resistência inata antes da exposição do antifúngico uma determinada espécie de microrganismo. Já a resistência adquirida é característica genotípica e ocorre em patógenos que desenvolveram mutações após a exposição ao antifúngico e posteriormente houve a seleção, sobrevivência e proliferação dos mutantes resistentes (ARTHINGTON-SKAGGS; REX, 2008).

A resistência clínica ocorre quando o fungo é aparentemente susceptível ao antifúngico *in vitro*, porém não *in vivo*, devido à impossibilidade do antifúngico agir no seu alvo. Pode ser resultado de terapia em pacientes imunocompetentes, adesão a terapia, formação de biofilme em superfícies e neutropênicos (EL-AZIZI et al., 2015).

Evidências recentes sugerem que a resistência antimicrobianos pode ser atribuída a uma combinação de uma parede celular altamente impermeável com um mecanismo ativo de efluxo do fármaco. Expressões constitutivas ou induzíveis de sistemas de efluxo podem ajudar o



microrganismo a escapar dos efeitos nocivos dos fármacos (DE KNEGT et al., 2013). O papel de mecanismos de efluxo tem sido também reconhecido como um importante fator para a resistência natural de espécies de microorganismos a alguns antimicrobianos (DA SILVA et al., 2011).

As bombas de efluxo (BEs) são proteínas transportadoras envolvidas na eliminação de substâncias tóxicas da célula. Esta função de proteção permite às células sobreviverem em ambientes hostis, incluindo aqueles que contêm antimicrobianos, o que as tornam assim tolerantes. A atividade dos sistemas de efluxo pode diminuir significativamente a concentração intracelular de diversos antimicrobianos, reduzindo a sua eficácia clínica e contribuindo para a seleção de patógeno. Além disso, o efluxo de fármacos também tem sido associado à virulência, formação de biofilme e patogenicidade, incluindo a sobrevivência no interior do macrófago (DA SILVA et al., 2011; SZUMOWSKI et al., 2013).

As BEs são classificadas em cinco famílias: sendo duas delas superfamílias, ATP Binding Cassete (ABC) e Major Facilitator Superfamily (MFS). As outras três são famílias menores e evolutivamente mais recentes: Small Multidrug Resistance (SMR), Resistance Nodulation Cell Division (RND) e Multidrug and Toxic Compounds Extrusion (MATE). A família ABC pertence à classe de transportadores ativos primários, que utilizam energia derivada da hidrólise do ATP para transportar compostos contra um gradiente de concentração. Já os membros das famílias MFS, SMR, RND e MATE são transportadores secundários, e utilizam o gradiente eletroquímico de prótons para expulsar os fármacos das células (DA SILVA et al., 2011).

Diferentes estratégias para combate as infecções fúngicas e resistência são investigadas, como por exemplo a imunoterapia e uso de vacinas em grupos considerados de risco, modificações moleculares nos compostos convencionalmente utilizados, combinações de compostos com atividade sinérgica e o reposicionamento de fármacos, tem apresentado resultados promissores no combate as infecções fúngicas (LIU et al., 2016; SCORZONI et al., 2017).

O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a reposicionamento de fármacos para a aplicação contra infecções fúngicas (HOLBROOK et al., 2017). Estes oferecem vantagens em comparação ao desenvolvimento de novos para tratamento de doenças, entre essas o alto custo e tempo; e toxicologia já estabelecida (OPREA, MESTRES, 2012; KATRAGKOU et al., 2016).



Vários compostos tem sido descrito, tais como verapamil, carbonil cianeto m-clorofenil-hidrazona, nigericina, valinomicina, o-vanadato, reserpina, clorpromazina, haloperidol, farnesol, piperina, tioridazina, omeprazol, entre outros (VIVEIROS et al., 2012).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são fármacos destinados ao bloqueio da secreção ácida no estômago, aumentando o pH do suco gástrico e atuam inibindo as enzimas H^+/K^+ -ATPase, impedindo a troca de H^+ e K^+ , e se diferenciam no tratamento de doenças gástricas por inibir o último passo da produção de ácido clorídrico. Esse processo confere alta potência inibitória (STRAND et al., 2017). Eles impedem a ação da enzima fundindo-se ao seu receptor por meio da ligação covalente com os resíduos de cisteína, denominados inibidores irreversíveis. Após essa reação, a bomba de prótons não se regenera, e a produção de ácido será garantida somente após a síntese de uma nova enzima, ocorrendo uma inibição irreversível de 24 a 48 horas de ação (SHIN; KIM, 2013; BRINKWORTH et al., 2016; MORSCHEL, et al., 2018).

Os IBPs são ácidos fracos quando administrados, e em pH ácido formam derivados ativos de sulfamida ou ácido sulfênico. Para que não ocorra ativação antes da chegada ao sítio de ação, e assim sua degradação, recebem um revestimento gastrorresistente. Com meia-vida plasmática de 1 a 2 horas, são rapidamente absorvidos e ativados após a administração. A metabolização ocorre pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, o que pode influenciar a biotransformação de outros medicamentos. Além disso, a alteração da acidez do pH estomacal pode modificar a absorção de outros fármacos (STRAND et al., 2017; MORSCHEL, et al., 2018).

Essa classe de medicamentos são usados comumente por via oral, para o tratamento de diversas desordens gastrintestinais, incluindo refluxo gastro-esofágico e úlceras pépticas ou duodenais. Estes inibidores são todos compostos benzimidazólicos, representados pelo omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol e pantoprazol. Embora apresentem propriedades farmacológicas e eficácia semelhantes, as principais diferenças entre esses fármacos residem nos grupamentos químicos piridina ou benzimidazol (STRAND et al., 2017).

Estudos mostraram que IBPs, podem apresentar atividade antifúngica de amplo espectro podendo ser utilizados sozinhos ou em combinação com antifúngicos convencionais (BAEK; LEE, 2015; MATSUI et al., 2015; BRILHANTE et al., 2019; LU et al., 2020).

Dessa forma, acredita-se que a descoberta através de reposicionamento de fármacos com potencial ação antifúngica isolada ou em combinação com outros medicamentos é de extrema importância para futuros tratamentos das infecções. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi



relatar atividade antifúngica *in vitro* de inibidores de bomba de prótons em *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo de revisão narrativa da literatura cuja exploração bibliográfica ocorreu mediante a busca eletrônica de artigos científicos indexados nas bases de dados: *Latin American Literature Database on Health Sciences* (LILACS), *US National Library of Medicine's* (PUBMED) e o *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Dessa forma, foram utilizadas diferentes combinações dos seguintes descritores em português: “inibidores de bomba de prótons”, “*Cryptococcus* spp.”, “*Candida* spp.” e seus correspondentes termos em língua inglesa.

Os critérios de inclusão para os artigos foram: artigos publicados em português e inglês, no período de 2015 a 2020, cujos conteúdos abordassem os temas investigados, com resumos disponíveis e indexados nas bases de dados anteriormente citadas, no qual foram excluídas as monografias, teses e dissertações. Dessa forma durante a busca nas bases de dados foram percorridas as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa; definição dos descritores para busca dos artigos, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; seleção dos artigos, em que se procedeu à leitura minuciosa dos títulos e dos resumos, atentando para sua relação com a questão norteadora; análise e discussão dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de linhagens resistentes aos fármacos antifúngicos utilizados no tratamento da candidíase e criptococose, bem como a toxicidade, os elevados custos dos medicamentos, interações medicamentosas, biodisponibilidade insuficiente têm motivado a busca de alternativas para caracterização de novos alvos (NEGRI et al., 2014). Nesta perspectiva, várias medidas tecnológicas são sugeridas para resolver o problema da resistência dos micro-organismos, sendo uma delas reposicionamento dos fármacos.

Nos últimos anos, numerosos estudos sobre sensibilizantes a antifúngicos descobriram que antibacterianos, bloqueadores dos canais de cálcio, podem aumentar a sensibilidade a aos antifúngicos (LIU et al., 2016; ELDESOUKY et al., 2018).



Na tentativa de combater a resistência, estudos têm sido desenvolvidos para investigar a susceptibilidade *in vitro* dos inibidores de bomba de prótons em cepas de *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp. a partir de amostras clínicas.

Na avaliação da sensibilidade dos IBPs frente às cepas *Cryptococcus* spp., com o objetivo de avaliar a CIM. Os IBPs mostraram um intervalo variável; o rabeprazol e omeprazol (125-250 µg/mL), esomeprazol (125-500µg/mL), lansoprazol (125-1000 µg/mL) e pantoprazol(500-1000 µg/mL). Os antifúngicos padrões anfotericina B e fluconazol com respectivas CIM 0,25-4 µg/mL e 2 -8 µg/mL (BRILHANTE et al., 2019). Além disso, neste mesmo estudo também foi avaliada a capacidade destes IBPs na inibição da melanina.

Os inibidores da bomba de prótons têm sido associados a um efeito na inibição da melanogênese (BAEK; LEE, 2015; MATSUI et al., 2015). A melanina é um importante fator de virulência em cepas de *Cryptococcus* spp. (NOSANCHUK; STARK; CASADEVALL, 2015). Desta forma, avaliar substâncias capazes de inibir a produção de melanina poderia estar associada a uma diminuição na patogênese e disseminação em infectados por *Cryptococcus* spp. Assim, no estudo Brilhante et al.(2019) verificaram a diminuição da melanização por células de *Cryptococcus* spp. na presença IBPs, possivelmente por quelação de cobre ou inibição do transporte de ATPase de cobre. Já, Matsui et al. (2015) mostraram que o omeprazol e os seus congêneres, intimamente relacionados, na inibição da melanogênese em cepas de *Cryptococcus* spp.

Para o gênero *Candida* no estudo Liu et al. (2016) testaram o efeito antifúngico de IBPs em cepas de *Candida* spp. mostrando uma sensibilidade com CIM ≥ 128 µg/mL. Além da sensibilidade antifúngica, estudos de Sterbini et al. (2016) mostram que os pacientes tratados com omeprazol têm diferenças na microbiota comparado aos pacientes não tratados. Já os pacientes tratados com o uso de IBPs apresentam uma alteração na microbiota (KÜÇÜKASLAN et al., 2013; STERBINI et al., 2016).

Além disso, relatos sobre se os IBPs poderiam aumentar a sensibilidade de *C. albicans* resistentes à fluconazol. Com base no estudo Lu et al.(2020) a interação de IBPs combinados com fluconazol contra cepas resistentes de *C. albicans*. A CIM do fluconazol foi > 512 µg / mL, indicando forte resistência dessas cepas de *C. albicans*. A CIMs de rabeprazol (128-512 µg/mL), ilaprazol (> 256 µg mL), esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol (>512 µg/mL). No entanto, quando usados em combinação com fluconazol, os IBPs diminuíram significativamente as CIMs de fluconazol de > 512 µg / mL para 0,5–4 µg / mL, indicando um



aumento significativo da sensibilidade de *C. albicans* resistente ao fluconazol quando associado ao inibidor de bomba de próton.

No entanto, na investigação da interação antifúngica de IBPs e fluconazol contra isolados suscetíveis de *C. albicans* verificaram ao invés de inibição de crescimento sinérgica ou aditiva ao combinar fluconazol com um inibidor da bomba de prótons, observaram um efeito antagonista: omeprazol e seu análogo rabeprazol salvou as células da inibição de crescimento por fluconazol (LIU; KOHLER, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os IBPs têm um efeito inibitório no crescimento em cepas de *Candida* spp e *Cryptococcus* spp. O desenvolvimento e validação de um novo fármaco é um processo demorado, oneroso e altamente burocrático. Além disso, o sucesso de sua produção final nunca é garantido. Assim, novas pesquisas e abordagens nesse enfoque reposicionamento são importantes apontando como uma ferramenta promissora para o estabelecimento de novas terapêuticas antifúngicas devido ao número limitado, resistência e toxicidade desses medicamentos .

REFERÊNCIAS

ARTHINGTON-SKAGGS, B.A.; REX, J.H. Resistance to Antifungal Agents. In: Fong IW, Drlica K. **Antimicrobial resistance and implications for the Twenty-First Century**. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century. Springer, Boston, MA, 2008.

BAEK, S.H.; LEE, S.H. Proton pump inhibitors decrease melanogenesis in melanocytes. **Biomedical reports**, v. 3, n. 5, p. 726–730, 2015.

BRILHANTE, R.S; DA ROCHA, M.G.; DE OLIVEIRA, J.S, DA ESPAÑA, J.; PEREIRA, V.S.; CASTELO-BRANCO, D. S.; PEREIRA-NETO, W.A.; SIDRIM, J.J; CORDEIRO, R.A.; ROCHA, M.F. Proton pump inhibitors versus *Cryptococcus* species: effects on *in vitro* susceptibility and melanin production. **Future Microbiology**, v.14, p.489-497, 2019.

BRINKWORTH, M.D.; AOUTHMANY, M.; SHEEHAN, M. Histamine 2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors. **Dermatitis**, v.27, p.100-9, 2016.

DA SILVA, P.E et al. Efflux as a mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 63, n.1, p.1-9, 2011.



DE KNEGT, G.J et al. Rifampicin-induced transcriptome response in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Tuberculosis**, v. 93, n.1, p.96-101, 2013.

DOI, A. M.; PIGNATARI, A. C. C.; EDMOND, M. B.; MARRA, A. R.; CAMARGO, L. F. A.; SIQUEIRA, R. A.; DA MOTA, V. P.; COLOMBO, A. L. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. 1469-09, 2016.

EL-AZIZI, M.; FARAG, N.; KHANDORI, N. Antifungal activity of amphotericin B and voriconazole against the biofilms and biofilm-dispersed cells of *Candida albicans* employing a newly developed in vitro pharmacokinetic model. **Annals of Clinical Microbiology Antimicrobials**, v.4, n.1, p.14-21, 2015.

ELDESOUKY, H.E.; MAYHOUB, A.; HAZBUN, T.R.; SELEEM, M.N. Reversal of Azole Resistance in *Candida albicans* by Sulfa Antibacterial Drugs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.62, n.1, p.701-17, 2018.

HOLBROOK, S.Y.L.; GARZAN, A.; DENNIS, E.K.; SHRESTHA, S.K.; GARNEAU-TSODIKOVA, S. Repurposing antipsychotic drugs into antifungal agents: Synergistic combinations of azoles and bromperidol derivatives in the treatment of various fungal infections. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.139, p. 12-21, 2017.

KATRAGKOU, A; ROILIDES, E; WALSH, T.J. Can repurposing of existing drugs provide more effective therapies for invasive fungal infections? **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v.17, n.9, p.1179-82, 2016.

KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E.; WICKES, B. L.; MEYER, W. ; CUOMO, C. A.; WOLLENBURG, K. R., et al. The case for adopting the “species complex” nomenclature for the etiologic agents of *Cryptococcosis*. **mSphere**, v.2, p. 357-16, 2017.

KÜÇÜKASLAN, F. et al. Assessment of antifungal effect of omeprazole on *Candida albicans*. **International Journal of Biotechnology and Molecular Biology Research**, v. 4, n. 3, p. 45–51, 2013.

LAM, J.M. Opportunistic fungal infection in children and management. **Current Opinion in Pediatrics**, v.30, p.514-9, 2018.

LAZAR, V.; DITU, L.M; PIRCALABIORU, G.G.; GHEORGHE, I.; CURUTIU, C. HOLBAN, A.M., et al. Aspects of gut microbiota and Immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. **Frontiers in Immunology**, v.9, p.1830, 2018.

LIU, N.N; KOHLER, J.R. Antagonism of Fluconazole and a Proton Pump Inhibitor against *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.60, p.1145–1147, 2016.

LIU, S.; YUE, L.; GU, W.; LI, X.; ZHANG, L.; SUN, S. Synergistic Effect of Fluconazole and Calcium Channel Blockers against Resistant *Candida albicans*. **PLoS One**, v.11, p.1508-59, 2016.

LU, M.; YAN, H.; YU, C.; YUAN, L.; SUN, S. Proton pump inhibitors act synergistically with fluconazole against resistant *Candida albicans*. **Scientific Reports**, v.10, p.498, 2020.



MATSUI, M. S. et al. Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, n. 10, p. 834–841, 2015.

MORSCHER, C.F.; MAFRA, D.; EDUARDO, J.C.C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. **Brazilian Journal Nephrology**, v.40, n.3, p.301-306, 2018.

NEGRI, M.; SALCI, T.P.; SHINOBU-MESQUITA, C.S.; CAPOCI, I.R.; SVIDZINSKI, T.I.; KIOSHIMA, E.S. Early state research on antifungal natural products. **Molecules**, v.19, n.3, p. 2925-56, 2014.

NOSANCHUK, J. D.; STARK, R. E.; CASADEVALL, A. Fungal melanin: What do we know about structure? **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–7, 2015.

OPREA, T.I.; BAUMAN, J.E.; BOLOGA, C.G.; BURANDA, T.; CHIGAEV, A.; EDWARDS, B.S. et al. Drug Repurposing from an Academic Perspective. **Drug discovery today. Therapeutic strategies**, v. 8, p. 61-69, 2011.

QUINDÓS, G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.31, n.1, p.42-48, 2014.

SCORZONI, L.; SANGALLI-LEITE, F.; DE LACORTE SINGULANI, J.; DE PAULA E SILVA, A.C.; COSTA-ORLANDI, C. B.; FUSCO-ALMEIDA, A. M. et al. Searching newantifungals: The use of *in vitro* and *in vivo* methods for evaluation of natural compounds. **Journal of Microbiological Methods**, v.123, p.68-78, 2016.

SHIN, J.M.; KIM, N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v.19, p.25-35, 2013.

STERBINI, F. P. et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 82, n. 22, p. 6633–6644, 2016.

STRAND, D.S.; KIM, D.; PEURA, D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut and Liver**, v.11, p.27- 37, 2017.

SZUMOWSKI, J.D. et al. Antimicrobial efflux pumps and Mycobacterium tuberculosis drug tolerance: evolutionary considerations. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v.374, p.81-108, 2013.

TAN, B. H.; CHAKRABARTI, A.; LI, R. Y.; PATEL, A. K.; WATCHARANANAN, S. P.; LIU, Z.; CHINDAMPORN, A.; TAN, A. L.; SUN, P.-L.; WU, U.-I.; CHEN, Y.-C.; ASIA FUNGAL WORKING GROUP (AFWG). Incidence and Species Distribution of Candidaemia in Asia: A Laboratory-Based Surveillance Study. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 946–953, 2015.

VIVEIROS, M. et al. Inhibitors of mycobacterial efflux pumps as potential boosters for antitubercular drugs. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v.10, n.9, p.983-998, 2012.

