

Inhibition of *Candida albicans* Biofilm Formation from Onychomycosis by (*R*) and (*S*)-Citronellal and Association Effects with Fluconazole and Voriconazole

Rawny G. GOUVEIA¹, Nayana R. OLIVEIRA¹, Victor T. GOMES², Daiana K.F. SILVA¹,
Cássio I.S. MEDEIROS^{1*}, Ulrich VASCONCELOS^{1,3},
Abrahão A. OLIVEIRA-FILHO⁴ & Edeltrudes. O. LIMA^{1,5}

¹ Postgraduation Program in Bioactive Natural and Synthetic Products, Federal University of Paraíba, Castelo Branco, s/n, 58033-455 João Pessoa, Paraíba, Brazil.

² Laboratório de Microbiologia Ambiental, Centro de Biotecnologia, Federal University of Paraíba, Castelo Branco, s/n, 58033-455 João Pessoa, Paraíba, Brazil.

³ Department of Biotechnology, Federal University of Paraíba, Castelo Branco, s/n, 58033-455 João Pessoa, Paraíba, Brazil.

⁴ Rural Health and Technology Center (CTSR), Federal University of Campina Grande (UFCG), Jatobá, s/n, 58700-970, Patos, Paraíba, Brazil.

⁵ Department of Pharmaceutical Sciences (DCF), Federal University of Paraíba (UFPB), Castelo Branco III, s/n, 58059-900, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

SUMMARY. *Candida albicans* is a commensal yeast in humans that can cause different infections. Onychomycosis is a common asymptomatic infection affecting the nail bed. The inhibitory effect of (*R*) and (*S*)-citronellal enantiomers on biofilm formation and their association with fluconazole and voriconazole in *C. albicans* strains causing onychomycosis were investigated. Violet crystal tests were performed to evaluate biofilm formation, and the checkerboard assay was applied for association effects. The enantiomers (*R*)-CIT and (*S*)-CIT inhibited biofilm formation of the tested strains, with (*R*)-CIT showing strong antibiofilm activity and (*S*)-CIT showing moderate to strong activity. Additionally, the combination of the enantiomers with antifungal drugs showed synergism for both strains, with additivity and antagonism for (*S*)-CIT and fluconazole in ATCC 76645 strains. Therefore, these results suggest that (*R*) and (*S*)-citronellal enantiomers can be potential treatments for fungal nail infections.

RESUMEN. *Candida albicans* es una levadura comensal en humanos que puede causar diferentes infecciones. La onicomicosis es una infección asintomática común que afecta el lecho ungueal. Se investigó el efecto inhibitorio de los enantiómeros (*R*) y (*S*)-citronelal sobre la formación de biopelículas y su asociación con fluconazol y voriconazol en cepas de *C. albicans* que causan onicomicosis. Se realizaron pruebas de cristal violeta para evaluar la formación de biopelículas y se aplicó el ensayo de tablero de ajedrez para efectos de asociación. Los enantiómeros (*R*)-CIT y (*S*)-CIT inhibieron la formación de biopelículas de las cepas analizadas, mostrando (*R*)-CIT una fuerte actividad antibiopelícula y (*S*)-CIT mostrando una actividad de moderada a fuerte. Además, la combinación de los enantiómeros con fármacos antifúngicos mostró sinergismo para ambas cepas, con aditividad y antagonismo para (*S*)-CIT y fluconazol en las cepas ATCC 76645. Por lo tanto, estos resultados sugieren que los enantiómeros (*R*) y (*S*)-citronelal pueden ser tratamientos potenciales para las infecciones fúngicas de las uñas.

KEY WORDS: antifungals, association of antifungals, biofilm, *Candida albicans*, (*R*) and (*S*)-citronellal.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: medeiros cassio4@gmail.com