



SUELEN PATRICIA NOWACZYK

**DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS PARA O CARREAMENTO DE
FLUCONAZOL**

**GUARAPUAVA
2025**

SUELEN PATRICIA NOWACZYK

**DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS PARA O CARREAMENTO DE
FLUCONAZOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora, como critério para obtenção do grau de bacharel(a) em Biomedicina.

Orientador(a): Prof. Dra. Laís de Almeida Campos

GUARAPUAVA
2025

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

- FIGURA 1** - Curva analítica do fluconazol em metanol (1 mg/mL) obtida por Espectrofotometria a 261 nm.....**PAG12**
- FIGURA 2**- Inibição do crescimento de *C. albicans* ATCC 10231 frente às nanopartículas de fluconazol, nanopartículas vazias e fluconazol livre.....**PAG14**
- FIGURA 3**- Técnica de carimbo nas nanopartículas de fluconazol, nanopartículas vazias e fluconazol livre.....**PAG15**

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
µm	Micrômetro (unidade de medida)
IPD	Índice de polidispersidade
Nm	Nanômetro
EE	Eficiência de encapsulação
CLSI	Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
ASD	Ágar Sabouraud Dextrose
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CFM	Concentração Fungicida Máxima
µG	Microgramas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAIS E MÉTODOS	8
2.1 MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DO FLUCONAZOL	8
2.2 DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS DE ALBUMINA	8
2.3 DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS	9
2.4 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO (EE%)	10
2.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA IN VITRO	10
2.6 ESTABILIDADE	11
2.7 ANÁLISE DE DADOS	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1 LINEARIDADE	11
3.2 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS	12
3.3 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO (EE%)	13
3.4 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA IN VITRO	14
3.5 ESTABILIDADE	15
CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17

DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS PARA O CARREAMENTO DE FLUCONAZOL

NOWACZYK, Suelen Patricia¹ (Campo Real)

CAMPOS, Lais de Almeida² (Campo Real)

RESUMO

As infecções fúngicas são responsáveis por altas taxas de mortalidade, principalmente em grupos considerados de risco como imunodeprimidos e imunossuprimidos. As leveduras do gênero *Candida sp* são comensais e são frequentemente associadas a estas elevadas taxas de mortalidade e morbidade, sendo considerada a terceira septicemia mais frequente, podendo apresentar resistência a medicamentos. O fluconazol é um fármaco que tem apresentado redução da suscetibilidade em *Candida sp*. Por conta disso, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para melhorar a entrega de fármacos com perfil de resistência têm sido as nanopartículas, por permitirem uma liberação modificada e redução da dose necessária para eficácia. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nanopartícula de albumina pelo método de dessolvatação contendo fluconazol, realizar a caracterização físico-química e avaliar a eficácia frente à cepa de *Candida albicans* ATCC 10231 através da microdiluição em caldo. A caracterização físico-química revelou um diâmetro das nanopartículas de $550 \pm 28,56$ nm, potencial zeta de -10,8 mV e eficiência de encapsulação de 82%. As nanopartículas contendo fluconazol apresentaram inibição de *C. albicans* com Concentração Inibitória Mínima (MIC) de 23,75 µg/mL, enquanto o fluconazol livre em 47,5 µg/mL. Portanto, a abordagem nanopartículas de fluconazol oferece um caminho promissor para o tratamento de infecções fúngicas resistentes, permitindo maior eficácia em menor dose

Palavras-chave: Infecções fúngicas, *Candida sp*, nanotecnologia, nanopartículas

ABSTRACT

Fungal infections are responsible for high mortality rates, especially in high-risk groups such as immunocompromised and immunosuppressed individuals. Yeasts of the *Candida* genus are commensals and are frequently associated with these elevated mortality and morbidity rates, being considered the third most common cause of sepsis, and may exhibit drug resistance. Fluconazole is a drug that has shown reduced susceptibility in *Candida* species. As a result, the development of therapeutic strategies to improve drug delivery in the presence of resistance profiles has focused on nanoparticles, as they allow for modified release and reduced dosages necessary for efficacy. In this context, the objective of this study was to develop an albumin nanoparticle by the desolvation method containing fluconazole,

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina, Centro Universitário Campo Real.

² Docente do curso de biomedicina do Centro Universitário Campo Real. Doutora em Ciências Farmacêuticas

perform physicochemical characterization, and evaluate its efficacy against the *Candida albicans* ATCC 10231 strain through broth microdilution. The physicochemical characterization revealed a nanoparticle diameter of 550 ± 28.56 nm, a zeta potential of -10.8 mV, and an encapsulation efficiency of 82%. Nanoparticles containing fluconazole demonstrated inhibition of *C. albicans* with a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of 23.75 $\mu\text{g/mL}$, while free fluconazole showed an MIC of 47.5 $\mu\text{g/mL}$. Therefore, the fluconazole nanoparticle approach offers a promising path for the treatment of resistant fungal infections, allowing for greater efficacy at a lower dose.

Keywords: Fungal infections, *candida sp*, nanotechnology.

1. INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas são responsáveis por cerca de 6,5 milhões de infecções fatais atualmente no mundo, com taxas de mortalidades muito variadas entre 20% a 95% (Schaefer *et al.*, 2024). Leveduras do gênero *Candida spp* respondem por cerca de 80% das infecções ocorridas por fungos em ambiente hospitalar, sendo encontradas no tubo digestivo em 50% a 70% de pessoas adultas saudáveis (Rocha, 2021).

Essas espécies são consideradas comensais, que se tornam patógenos por conta da baixa imunidade de seus hospedeiros, sendo assim esse gênero é considerado a terceira septicemia mais frequente do mundo (Silva *et al.*, 2021). Podem se alojar em diferentes sítios, como no trato urinário, gastrointestinal, cavidade oral e mucosa vaginal (Alves, 2023). O diagnóstico desse patógeno pode ser difícil devido a falta de sintomas que evidenciam a doença (Dadar *et al.*, 2018).

As medicações mais utilizadas para o tratamento dessas infecções fúngicas podem ser da classe dos polienos, equinocandinas ou azóis (Feng *et al.*, 2023). Um dos medicamentos pertencentes à classe dos azóis é o fluconazol, antifúngico que inibe o crescimento e desenvolvimento dos fungos. Pode ser administrado por via oral ou parenteral no tratamento de diversas infecções fúngicas. Entre seus possíveis efeitos adversos destacam-se náuseas, vômitos, diarreia e, mais raramente, hepatotoxicidade. (Mello, 2022).

O fluconazol atua inibindo a enzima lanosterol 14- α demetilase no complexo citocromo p-450 dos fungos (Alkhalidi *et al.*, 2020). Essa enzima converte lanosterol em ergosterol, e sua inibição leva a perda da integridade da membrana que recobre o fungo (Santos, 2005). Alguns fungos apresentam mecanismos de resistência para este antifúngico como a *C. albicans*, *cryptococcus* e *candida, histoplasma* (Vieira *et al.*, 2017). As espécies *C. albicans* apresentam o gene RTA2, que pode estar envolvido na resistência deste por meio da regulação da calcineurina que é uma fosfatase que está presente em células eucariontes, atuando na sinalização da célula fúngica. Isso reduz a suscetibilidade destas cepas a este medicamento (Vieira *et al.*, 2017).

Como alternativa terapêutica, as nanopartículas são formas farmacêuticas em tamanho na escala nanométrica, sendo muito utilizadas quando há uma certa resistência ao fármaco (Barbieri, 2019). Seu pequeno tamanho tem benefícios com seu uso, como o aumento da permeação no tecido alvo e aumentar a eficácia do medicamento (Monteiro, 2012). Com isso, minimizando efeitos colaterais que o fármaco pode ocasionar no paciente (Moazeni *et al.*, 2016). Com o medicamento encapsulado na nanopartícula pode haver uma melhora de alguns fatores como a biodisponibilidade do medicamento, protegendo o fármaco e controlando sua liberação (Fonseca, 2007).

A albumina sérica bovina (BSA) tem características como hidrossolubilidade, atoxidade e imunogenicidade (Caparica, 2019). A BSA é facilmente adaptável ao organismo humano, considerada segura para o uso e atraente para transportar fármacos (Fonseca, 2016).

Com base nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma nanopartícula contendo fluconazol e avaliar a inibição de crescimento frente a cepa de *C. albicans* ATCC 10231 em comparação com o tratamento de fluconazol livre.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DO FLUCONAZOL

A curva analítica foi construída para a quantificação do fluconazol presente na nanopartícula desenvolvida a partir da preparação de cinco concentrações diferentes (80 µg/mL, 60 µg/mL, 40 µg/mL, 20 µg/mL e 10 µg/mL) de fluconazol em metanol e leitura da absorbância em espectrofotômetro com comprimento de onda 261 nm. Cada uma dessas concentrações foi realizada em triplicata. Os valores de absorbância resultantes foram utilizados para a construção da curva analítica, obtendo-se uma equação da reta. Foi calculado também o coeficiente de correlação linear (R^2), considerando-se um valor acima de 0,99 adequado para o experimento.

2.2 DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS DE ALBUMINA

A síntese das nanopartículas foi iniciada com o preparo da albumina sérica bovina 10 mg/mL (m/v) em água destilada, a solução resultante foi submetida a agitação constante por um período de 30 minutos, até completa solubilização. A fase orgânica foi preparada contendo 10 mg de fluconazol em 3 mL de etanol 95%. A solução com o medicamento foi gotejada lentamente gota a gota na mistura de albumina, sob agitação por 10 minutos. Posteriormente, uma solução de lecitina de soja 4 mg/mL preparada contendo água destilada foi preparada sob agitação, e, aquecendo-se a uma temperatura de 40°C. A solução de lecitina foi adicionada por gotejamento à solução anterior, mantendo-se a agitação por mais 10 minutos. Em seguida, foi adicionado um agente reticulante para a estabilização de nanopartículas, contendo glutaraldeído 25%. A solução final foi mantida em agitação de 150 rpm por 2 horas. Por fim, a solução resultante foi centrifugada a 4000 rpm por 30 minutos. O sobrenadante foi retirado cuidadosamente com auxílio de uma pipeta e armazenado para quantificação da eficiência de encapsulação, e o precipitado foi ressuspenso com 2 mL de água destilada sob agitação. Durante todo o processo de realização da nanopartícula o pH foi medido, considerando um pH neutro (pH 7) como o ideal para o experimento. O pH neutro demonstra uma estabilidade e homogeneidade melhor em nanopartículas (Kudlacik *et al.*, 2021).

2.3 DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

2.3.1 Diâmetro médio (DM)

Foi utilizada a espectroscopia de correlação de fótons (ECS) através do equipamento ZetaSizer (Malvern®), para medir o diâmetro das nanopartículas e o índice de polidispersão, esta metodologia considera o movimento browniano das partículas que se movem aleatoriamente no líquido, causando colisões. Para a realização das medidas foram utilizadas cubetas, em que a suspensão de nanopartícula foi transferida sem realizar diluição.

2.3.2 Potencial zeta

Para análise do potencial zeta, as nanopartículas foram diluídas (1:200) em solução de Cloreto de Potássio (KCl) 1mM e analisadas através da mobilidade eletroforética, com aplicação de um campo elétrico na amostra, através do

equipamento ZetaSizer (Malvern®). Todas as análises físico-químicas foram realizadas com auxílio do Centro de Ciências Moleculares e Nanotecnologia do Campus CEDETEG da Universidade Estadual do Centro-Oeste.

2.4 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO (EE%)

Para a realização da Eficiência de encapsulação (EE%) foi utilizado o sobrenadante obtido após a etapa de centrifugação da nanopartícula a 4000 rpm por 30 minutos. A absorbância foi medida com um comprimento de onda de 261 nm. A quantificação da concentração de fluconazol no sobrenadante foi realizada a partir da equação da reta obtida no método analítico desenvolvido. E a EE% foi determinada a partir da Equação 1:

Equação 1: $EE\% = (\text{Quantidade de fluconazol no sobrenadante} / \text{Quantidade de fluconazol adicionado}) \times 100\%$

2.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO*

Para realizar a atividade antifúngica foi preparado o inóculo através da levedura da cepa de *C. albicans* ATCC 10231, cultivada em ágar Sabouraud Dextrose (ASD). Utilizando uma alça bacteriológica foi transferida uma quantidade da levedura para solução salina 0,85% (m/v) a fim de obter um ajuste na turbidez do inóculo que deverá ser aproximadamente 1×10^6 UFC/mL e para a diluição final do inóculo deve ser de $0,5 \times 10^3$ a $2,5 \times 10^3$ UFC/mL. Para obter esse resultado foi realizado diluições de 1:20 e 1:50 (CLSI, 2017). Em seguida foi realizada uma diluição com azul de trypan (1:2) para realização da contagem de células a partir da câmara de Neubauer. Foi realizada a contagem de leveduras vivas e mortas, calculado assim a viabilidade do inóculo (Equação 2). O inóculo foi considerado, se a viabilidade estava acima de 95%.

Equação 2: $(N^\circ \text{ de células vivas} / n^\circ \text{ de células totais (vivas e mortas)}) \times 100\%$

Após a obtenção do inóculo, a placa de 96 poços foi organizada de modo a se ter uma coluna de controle positivo (levedura e caldo caso), uma coluna de controle negativo (uma coluna apenas com caldo caso), e fileiras com fluconazol e

nanopartículas nas concentrações de 380 µg/mL, 190 µg/mL, 95 µg/mL, 47.5 µg/mL, 23.75 µg/mL, 11.87 µg/mL, 5.93 µg/mL, 2.96 µg/mL, 1.48 µg/mL e 0,74 µg/mL. Todos os experimentos foram realizados em triplicata e em dois ensaios independentes.

As placas foram incubadas na estufa a 37°C por 24 horas. Posteriormente, adicionou-se 20 µL de solução de resazurina (0,02%), para identificar a inibição que ocorreu em cada poços, e incubou-se a placa por 24 horas. A presença de coloração rosa nos poços indica crescimento de levedura, enquanto coloração azul sugere a inibição do crescimento. A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada a partir de observação visual. Além disso, foi realizada a técnica de carimbo que consiste na divisão da placa de ágar em várias seções e com auxílio de uma alça foram transferidas amostras dos poços para a placa de ASD, permitindo visualizar nitidamente qual era a Concentração Fungicida Máxima (CFM).

2.6 ESTABILIDADE

Para avaliar a estabilidade da nanopartícula foi realizada a medida do diâmetro e potencial zeta após 30 dias com as amostras mantidas sob refrigeração (8°C), verificando também se não houve precipitação da nanopartícula neste período.

2.7 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados quanto à média e desvio-padrão

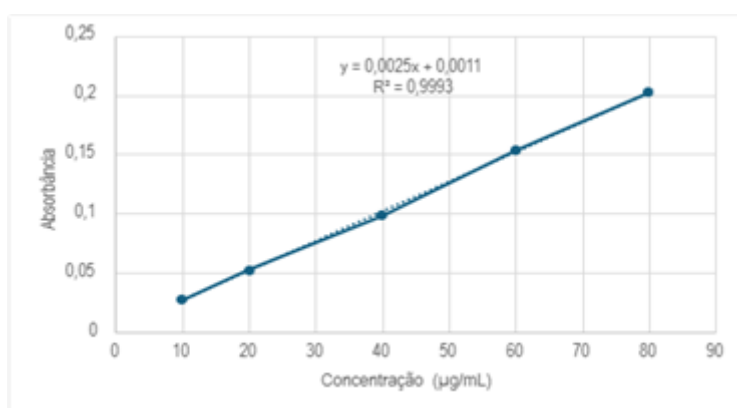
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 LINEARIDADE

A determinação do método analítico permitiu a obtenção da equação da reta, sendo expressa por: $y=0,025x + 0,0011$, com R^2 de 0,9993 (Figura 1). Esse valor demonstra uma linearidade, o que indica uma confiabilidade no resultado obtido por conta do valor acima de 0,99 (Anvisa, 2017). Ao comparar com o com outros estudos, observa-se que o resultado obtido por Souza (2007) obteve o R^2 da

curva analítica de 0,9992, demonstrando também uma ótima exatidão no valor resultante na pesquisa.

Figura 1: Curva analítica do fluconazol em metanol (1 mg/mL) obtida por Espectrofotometria a 261 nm.



3.2 PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

3.2.1 Diâmetro médio (DM)

A caracterização de nanopartículas com fluconazol revelou um DM de 550 nm \pm 28,56 nm. O Índice de polidispersão (IPD) obtido foi de 0,2. Ao analisar o estudo de Martinez *et al.*, (2017), obteve um resultado medindo nanopartículas de albumina com uma variação de tamanho de 300 a 500 nm, com o índice de polidispersão entre 0,1 e 0,4, indicando uma dispersão moderada com algumas variações de tamanho. Em geral, o valor de IPD varia de 0,0 a 1,0, em que valores mais baixos indicam uniformidade no tamanho de partícula, considerando o valor de 0,2 aceitáveis na prática de nanopartículas (Danaei *et al.*, 2018). Outro estudo relevante, foi o desenvolvido por demonstrou valores de IPD entre 0.19 e 0.26, indicativos de uma boa homogeneidade, características de nanopartículas bem formuladas.

A determinação do DM das nanopartículas, influencia diretamente nas propriedades físico-químicas, se baseando na intensidade de luz dispersa pelas partículas (Oliveira, 2014). No estudo realizado por Teran-Saavedra *et al.*, (2019) foram encontrados diâmetros entre 539 a 560 em nanopartículas de albumina, que podem evitar a rápida eliminação devido seu tamanho e maior estabilidade. Já o estudo desenvolvido por Martins *et al* (2014) obteve um resultado 558 ± 13 nm e 561 ± 19 nm apresentando nanopartículas relativamente uniformes conforme seu desvio padrão.

3.2.2 Potencial zeta

A técnica de mobilidade eletroforética foi utilizada e obteve um resultado de -10,8 mV, indicando que houve repulsão entre as partículas por conta do valor atribuído a carga superficial negativa. Essa repulsão pode estar relacionada à estabilidade física da dispersão ao longo do tempo (Soares, 2009). O estudo realizado por Apriani *et al.*, (2022) o potencial zeta obtido foi de -10,63 com uma carga de repulsão moderada. Em comparação, o resultado de zeta realizado por Tarhini *et al* (2018) tiveram variações de potencial zeta de -13 mV a -10 mV em nanopartícula de albumina com concentração de 2% utilizando um agente reticulante. Já no estudo de Eldabousy *et al.*, (2025) obteve um resultado de -1,74 mV. Valores próximos de 1 indicam menor estabilidade da molécula evitando agregação (Almuhaysh *et al.*, 2025). Esses resultados demonstram que houve uma estabilidade por conta das cargas negativas que favorecem a repulsão evitando a agregação em função de colisões ocasionadas (Schaffazick *et al.*, 2003).

3.3 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO (EE%)

O resultado da EE% foi 82%, revelando no sobrenadante 1,8 mg/mL do medicamento, indicando que nos 10 mg/mL utilizados no processo de obtenção das nanopartículas 8,2 mg/mL continuaram nela após a centrifugação e a retirada do sobrenadante. Ao comparar com achados científicos, pode-se notar uma variação na eficiência de encapsulação. Sousa (2007) obteve um resultado de 48,9%, colocando que pode haver muita variação na EE%, por conta da formulação utilizada e a estabilidade do fármaco que em alguns casos prefere ficar na fase aquosa e não nas nanopartículas.

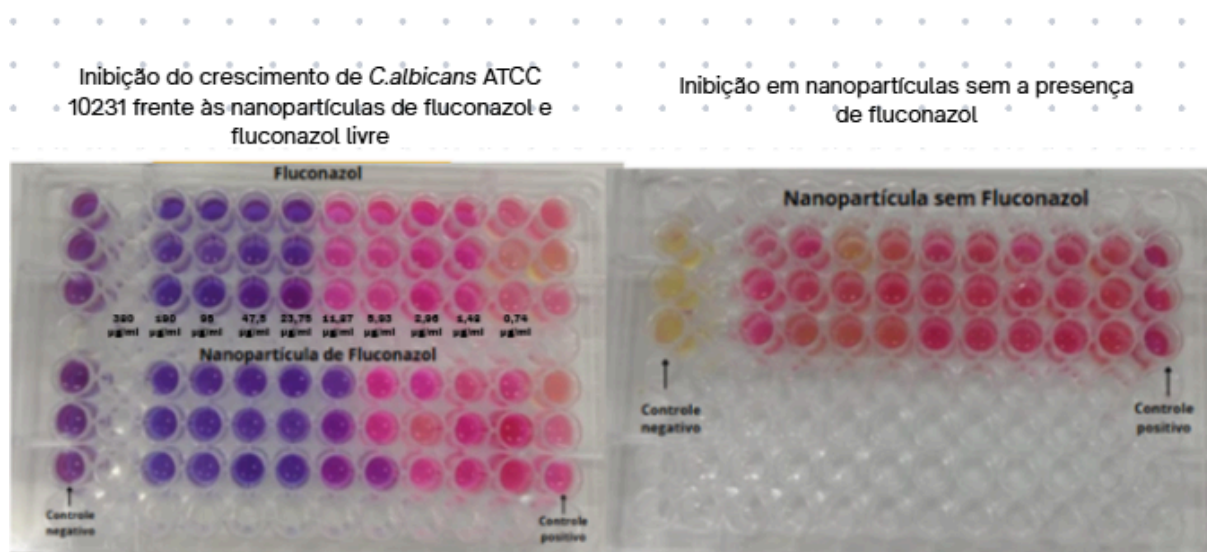
No estudo conduzido por Ukherjee *et al.*, (2018), os autores demonstraram uma variação na eficiência de encapsulação de 72,85% e 95,01%, que foi associada à variação do diâmetro das nanopartículas formadas que foram 261,5 nm e 951,4 nm respectivamente. Em comparação, no artigo de Dawoud *et al.*, (2023) obteve uma EE% de 88% indicando que a maior parte do fármaco foi retida dentro das nanopartículas.

3.4 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO*

A atividade antifúngica revelou que a formulação com nanopartícula com fluconazol demonstrou inibição do crescimento fúngico até a concentração 11.87 µg/mL, evidenciado pela coloração azul. Os poços subsequentes apresentaram coloração rosa, indicando o crescimento do fungo. Em comparação, o fluconazol isolado apresentou inibição até a concentração de 23.75 µg/ml com os demais com coloração rosa. A nanopartícula sem o fármaco não apresentou atividade inibitória, com o crescimento observado em todos os poços (Figura 2).

O estudo desenvolvido por Musavi *et al.*, (2020) mostra uma inibição de nanopartículas de fluconazol de 32 µg/ml, representando a concentração mínima para o crescimento das cepas utilizadas. Já em estudos desenvolvidos por Hajar *et al.*, (2020), tiveram valores de 8 a 12 µg/mL, mostrando uma redução significativa em relação ao fluconazol livre.

Figura 2 – Inibição do crescimento de *C. albicans* ATCC 10231 frente às nanopartículas de fluconazol, nanopartículas vazias e fluconazol livre



A técnica de carimbo foi realizada para validar os resultados obtidos nas placas de 96 poços, e determinar a CFM. No presente estudo, a formulação de nanopartículas com fluconazol apresentou crescimento fúngico com as amostras a partir da concentração de 5,93 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 3). Em contraste, o cultivo realizado da plaquinha contendo apenas o medicamento houve crescimento a partir da concentração de 11,87 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 3). Conforme esperado, a nanopartícula sem fluconazol não apresentou atividade inibitória, com crescimento fúngico de todos os poços (Figura 3). No estudo realizado por Meneses *et al.*, (2022) a inibição das nanopartículas com o fármaco se mostrou maior do que as com o medicamento isolado.

Figura 3 – Técnica de carimbo nas nanopartículas de fluconazol, nanopartículas vazias e fluconazol livre



3.5 ESTABILIDADE

Para a avaliação da estabilidade da nanopartícula uma nova medida foi realizada no período de 30 dias, os resultados obtidos permaneceram inalterados com DM 550 nm e IPD 0.2, revelando uma estabilidade durante esse período de tempo. No estudo desenvolvido por Antunes *et al.*, (2019) as nanopartículas mantiveram sua estabilidade por 3 meses, demonstrando assim uma ótima estabilidade.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstram que as nanopartículas de albumina sintetizadas de tamanho na faixa de 550 nm com potencial zeta de -10,8 mV, indicando que em tais condições ela é considerada estável. A eficiência de encapsulação de 82% e a inibição do fungo demonstraram bons resultados para avaliar a eficácia de tratamento frente a cepas de *C. albicans* ATCC 0546 em comparação com o tratamento de fluconazol livre.

Para aplicações futuras, as nanopartículas apresentam grande potencial para oferecer tratamentos mais eficazes e seguros, uma vez que permitem a liberação controlada e direcionada de fármacos. Essa abordagem contribui para a redução da dose necessária do medicamento, diminuindo a exposição do organismo a substâncias potencialmente tóxicas e, conseqüentemente, os efeitos colaterais associados aos tratamentos convencionais. Além disso, o uso de nanopartículas pode ser especialmente benéfico para indivíduos com o sistema imunológico comprometido, pois possibilita uma ação terapêutica mais precisa, aumentando a eficácia do tratamento e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALMUHAYSH, Khalad A.; SERGIS, Antonis; HARDALUPAS, Yannis. Effects of pH and nanoparticle concentration on $Al_2O_3-H_2O$ nanofluid stability. **International Journal of Thermophysics**, v. 46, art. 82, 2025.

ALKHALIDI, Hala M.; HOSNY, Khaled M.; RIZG, Waleed Y. Oral gel loaded by fluconazole–sesame oil nanotransfersomes: development, optimization, and assessment of antifungal activity. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 1, p. 27, 25 dez. 2020.

ALVES, Antônia Dalila Oliveira. **Biofilme como mecanismo de resistência de *Candida SPP*: uma revisão bibliográfica**. 2023, 18f. TCC - Curso de Enfermagem, Instituto de Ciências Saúde, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção-CE, 2023.

ANTUNES JUNIOR, Osmar dos Reis. **Desenvolvimento e avaliação de um sistema nanoestruturado contendo disseleneto de difenila**. 2019. 139 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2019.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da Saúde. Processamento de roupas de serviços de saúde: prevenção e controle de riscos. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2017.

APRIANI, Elsa Fitria; MARDIYANTO, Mardiyanto; DESTIANA, Rika. Development of Nanoparticles Pegagan Leaves Ethanolic Extract (*Centella asiatica* (L.) Urban) Using Variation Concentration of Poly-Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) Polymer. **Majalah Obat Tradisional**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 69-76, 2022.

BARBIERI, Márcio. **Avaliação in vitro de nanopartículas de zeína, caseína e albumina**. 2019. 56 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Mestrado - Associação Ampla com UEPG) — Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2019.

CAPARICA, Rebeca. **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de albumina contendo melatonina**. 2019. 98 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2019.

CLSI – CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4. ed. Wayne: CLSI, 2017.

DADAR, Maryam; TIWARI, Ruchi; KARTHIK, Kumaragurubaran; CHAKRABORTY, Sandip; SHAHALI, Youcef; DHAMA, Kuldeep. *Candida albicans*: biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – an update. **Microbial Pathogenesis**, v. 117, p. 128-138, 2018.

Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, Khorasani S, Mozafari MR. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. **Pharmaceutics**. 2018

ROCHA, Wilma Rainny Vieira da; NUNES, Luanne Eugênia; NEVES, Marina Luizy Rocha; XIMENES, Eulália Camelo Pessoa de Azevedo; ALBUQUERQUE, Mônica Camelo Pessoa de Azevedo. Gênero *Candida*: fatores de virulência, epidemiologia, candidíase e mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. 10, 2021.

DAWOUD, Marwa; ABDEL-DAIM, Amira; NOUR, Mai S.; SWEED, Nabila. Um paradigma de qualidade por design para nanopartículas à base de albumina: otimização da formulação e aprimoramento da atividade antitumoral. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 18, p. 1395-1414, 2023.

SANTOS JR., Inaldo Domingos dos; SOUZA, Izamara Araújo Morais; BORGES, Renata Gomes; SOUZA, Luciana B. S. de; SANTANA, Wilma J. de; COUTINHO, Henrique Douglas M. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. **Scientia Medica**, v. 15, n. 3, p. 189-197, 2005.

ELDABOUSY, Ehdaa; HABBAK, Lotfy; HYDER, Ayman. Apoptosis and cell cycle arrest of bone marrow cells by green-synthesized silver but not albumin nanoparticles. **Toxicology Reports**, v. 14, p. 101960, 2025.

FENG, Yanru; LU, Hui; WHITEWAY, Malcolm; JIANG, Yuanying. Understanding fluconazole tolerance in *Candida albicans*: implications for effective treatment of candidiasis and combating invasive fungal infections. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 35, p. 314-321, 2023.

FONSECA, Dyener Pereira. **Obtenção, caracterização e avaliação das atividades antioxidante e antitumoral in vitro de nanopartículas de albumina contendo resveratrol**. 2016. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2016.

FONSECA, Livia Neves. **Biodistribuição do fluconazol marcado com 99m tecnécio, livre e encapsulado em nanocápsulas, em um modelo experimental de infecção com *Candida albicans***. 2007. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

HAJAR, Azadeh; DAKHILI, Mohammad; SAGHAZADEH, Mojgan; AGHAEI, Seyyed; NAZARI, Razieh. Synergistic antifungal effect of fluconazole combined with ZnO

nanoparticles against *Candida albicans* strains from vaginal candidiasis. **Medical Laboratory Journal, Tehran**, v. 14, n. 3, p. 26–32, 2020

KUDŁACIK KRAMARCZYK, Sonia; DRABCZYK, Anna; GŁĄB, Magdalena; GAJDA, Paweł; CZOPEK, Anna; ZAGÓRSKA, Agnieszka; JAROMIN, Anna; GUBERNATOR, Jerzy; MAKARA, Agnieszka; TYLISZCZAK, Bożena. The development of the innovative synthesis methodology of albumin nanoparticles supported by their physicochemical, cytotoxic and hemolytic evaluation. **Materials, Basel**, v. 14, n. 16, p. 4386, 2021.

MARTINEZ, Nelida Y.; ANDRADE, Patricia F.; DURÁN, Nelson; CAVALITTO, Sebastian F. Development of double emulsion nanoparticles for the encapsulation of bovine serum albumin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 158, p. 190–196, 2017.

MARTINS, Maria Alice; BRANDÃO, Humberto de Mello; COELHO, Marlene de Barros; CORRÊA, Daniel Souza; RIBEIRO, Caue; MATTOSO, Luiz Henrique Capparelli. **Workshop da Rede de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio**, 8., 2014, Juiz de Fora. Anais... São Carlos: Embrapa Instrumentação; Campo Grande: Embrapa Gado de Corte; Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2014.

MELLO, Maria Eduarda Ferro de. **Atividade antifúngica e antivirulência de derivados 2-aminotiofeno frente a isolados clínicos de *Candida spp.*** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

MENESES, María Laura; MARTIN, Paula Lorena; PARDO, Alejandro Guillermo. Atividade antifúngica de nanopartículas de prata e clotrimazol contra *Candida spp.* **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 58, 2022.

MOAZENI, Maria; KELIDARI, Hamid Reza; SAEEDI, Majid; MORTEZA-SEMNANI, Ketayoun; NABILI, Mojtaba; ABDOLLAHI GOHAR, Atefeh; AKBARI, Jafar; LOTFALI, Ensieh; NOKHODCHI, Ali. Time to overcome fluconazole resistant *Candida* isolates: solid lipid nanoparticles as a novel antifungal drug delivery system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 142, p. 400-407, 2016.

MONTEIRO, Douglas Roberto. **Análise da ação de nanopartículas de prata sobre o biofilme de espécies de *Candida*.** 2012. 268 f. Tese (Doutorado) — Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2012.

MUSAVI BAFRUI, Najmossadat; HASHEMI HAZAVEH, Seyed Jamal; BAYAT, Mansour. In-Vitro Activity of Nano Fluconazole and Conventional Fluconazole against Clinically Important Dermatophytes. **Iran Journal of Public Health**, v. 49, n. 10, p. 1970-1976, 2020.

OLIVEIRA, Juliana Kovalczuk de. **Desenvolvimento tecnológico e caracterização físico-química de nanopartículas poliméricas contendo apocinina.** 2014. 79 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava - PR, 2014.

SCHAEFER, Sebastian; CORRIGAN, Nathaniel; BRUNKE, Sascha; LENARDON, Megan D.; BOYER, Cyrille. Combatting fungal infections: advances in antifungal polymeric nanomaterials. **Biomacromolecules**, v. 25, n. 9, p. 5670-5701, 9 set. 2024.

SCHAFFAZICK, Scheila Rezende; GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski; FREITAS, Liane de Lucca; POHLMANN, Adriana Raffin. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. **Química Nova, São Paulo**, v. 29, n. 3, p. 478–483, 2003.

SILVA, Kassia Gabriela Vieira; PIRES, Karen Gabriela Rodrigues; FURTADO, Haryne; MOTTA, Brenda Letícia Araujo. Morfologia, epidemiologia e virulência de espécies do gênero *Candida*. **Tópicos nas Ciências da Saúde**, v. 7, p. 42, 2021.

SOARES, Viviane Faria. **Dispersão e estabilização de partículas submicrométricas de óxido de alumínio em sistemas líquidos destinados à produção de materiais refratários**. 2009. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 7 ago. 2009.

SOUSA, E. C. **Avaliação da atividade in vitro de nanoemulsões e nanocápsulas de fluconazol contra *Candida spp.*** 2007. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

TARHINI, Mohamad; BENLYAMANI, Ihsane; HAMDANI, Selim; AGUSTI, Géraldine; FESSI, Hatem; GREIGE-GERGES, Hélène; BENTAHER, Abderrazzak; ELAISSARI, Abdelhamid. Protein-based nanoparticle preparation via nanoprecipitation method. **Materials (Basel)**, v. 11, n. 3, p. 394, 2018.

TERAN-SAAVEDRA, Nayelli Guadalupe; SARABIA-SAINZ, Jose Andre-I; SILVA-CAMPA, Erika; BURGARA-ESTRELLA, Alexel J.; GUZMÁN-PARTIDA, Ana María; RAMOS-CLAMONT MONTFORT, Gabriela; PEDROZA-MONTERO, Martín; VAZQUEZ-MORENO, Luz. Lactosylated albumin nanoparticles: potential drug nanovehicles with selective targeting toward an in vitro model of hepatocellular carcinoma. **Molecules, Basel**, v. 24, n. 7, p. 1382, 2019.

UKHERJEE, Ahmed A. H.; EL-TELBANY, Dalia Farag A.; ZAYED, Gamal Mohamed; AL-SAWAHLI, Majid M. Hydrogel containing PEG-coated fluconazole nanoparticles with enhanced solubility and antifungal activity. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, p. 1810–1820, 2018.

WENG, Jingwen; TONG, Henry H. Y.; CHOW, Shing Fung. In vitro release study of the polymeric drug nanoparticles: development and validation of a novel method. **Pharmaceutics**, [S.l.], v. 12, n. 8, p. 732, 2020.

VIEIRA, Ana Júlia Hoffmann; SANTOS, Jairo Ivo dos. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **RBAC**, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.