

Avaliação da atividade antifúngica de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) frente a isolados clínicos de *Candida* spp.

Evaluation of the antifungal activity of zinc oxide (ZnO) and titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles against clinical isolates of *Candida* spp.

Ana Carolina Gomes Teixeira¹, Diego Batista Carneiro de Oliveira¹,
Marcela Fernandes da Matta¹, Thais Fernanda Gonçalves Pina¹,
Bruna da Silva Souza¹, Leonardo Eurípedes Andrade e Silva¹,
Anielle Christine Almeida Silva¹, Marcos Vinícius da Silva¹,
Kennio Ferreira-Paim¹, Fernanda Machado Fonseca^{1*}

RESUMO

Objetivo: A candidemia é a infecção da corrente sanguínea causada por *Candida* spp., um fungo oportunista. Possui altas taxas de mortalidade intra-hospitalar e representa cerca de 17% das infecções adquiridas em UTI (unidade de tratamento intensivo). Os principais fatores de risco para desenvolvimento da candidemia são a imunossupressão e internações em UTI. Atualmente, o tratamento é realizado com o uso fluconazol (classe dos azóis) e anfotericina B (polienos). Entretanto, estudos têm demonstrado que algumas cepas de *Candida* desenvolveram resistência ou tornaram-se dose dependente ao tratamento com alguns antifúngicos. Assim, a busca por métodos alternativos de tratamento se torna necessária. **Métodos:** Avaliar a atividade antifúngica de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) contra amostras clínicas de *Candida* spp. isoladas de pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). A confirmação da espécie de *Candida* dos isolados clínicos foi realizada pelo sistema VITEK® 2 e também por cultivo em CHROMagar. A suscetibilidade antifúngica foi realizada pelo teste de microdiluição em caldo, por meio do qual foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) das NPs e dos antifúngicos. O efeito sinérgico foi avaliado pelo método “tabuleiro de xadrez” (checkerboard). **Resultados:** As espécies mais prevalentes isoladas neste estudo foram *Candida albicans*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata* (N=8; 24,2%). De acordo com o teste de tabuleiro de xadrez, apenas a cepa referência ATCC 22019 de *C. parapsilosis* apresentou sinergismo entre TiO₂ e anfotericina B (CIF de 0,245). Por outro lado, o ZnO não demonstrou atividade sinérgica quando associado ao fluconazol e à anfotericina B. **Conclusão:** A

¹Universidade Federal do Triângulo Mineiro
, Uberaba, MG, Brasil

¹Universidade Federal de Uberlândia
, Uberlândia, MG, Brasil

*Autor correspondente:

Fernanda Machado Fonseca
Doutora em Ciências da Saúde

Endereço para correspondência:
fernanda.fonseca@uftm.edu.br

Como citar esse artigo:

Teixeira ACG, Oliveira DBC, Matta MF, Pina TFG, Souza BS, Silva LEA, Silva ACA, Silva MV, Ferreira-Paim K, Fonseca FM. Avaliação da atividade antifúngica de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) frente a isolados clínicos de *Candida* spp. Revista Saúde (Sta. Maria). [Internet]. 2026; 52, e87852. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/87852>. Acesso em: XX/XX/20XX

nanopartícula de TiO₂ parece desempenhar um efeito antifúngico. Mais estudos são necessários a fim de avaliar o seu real efeito e se haveria a possibilidade de futuramente atuar como adjuvante no tratamento já existente.

Palavras-chave: Nanopartículas; *Candida* spp.; Antifúngicos; Sinergismo

ABSTRACT

Objective: Candidemia is a bloodstream infection caused by the opportunistic fungus *Candida* spp. This infection has a high rate of in-hospital mortality and represents around 17% of infections acquired in the ICU (intensive care unit). The main risk factors for developing candidemia are immunosuppression and ICU admissions. Currently, the treatment is carried out using fluconazole (azole class) and amphotericin B (polyenes). However, studies have shown that some strains of *Candida* have developed resistance or become dose-dependent on the treatment with some antifungals. Therefore, the search for alternative treatment methods becomes necessary.

Methods: to evaluate the antifungal activity of zinc oxide (ZnO) and titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles against clinical isolates of *Candida* spp. isolated from patients admitted to the Hospital de Clínicas of UFTM. The confirmation of the *Candida* species from clinical isolates was carried out using the VITEK®2 system and also by culture in CHROMagar. Antifungal susceptibility was performed using the broth microdilution test, through which the minimum inhibitory concentration (MIC) of NPs and antifungals was determined. The synergistic effect was evaluated using the "checkerboard" method. **Results:** The most prevalent species isolated in this study were *Candida albicans*, *C. parapsilosis* and *C. glabrata* (N=8; 24.2%). According to the checkerboard test, only the ATCC 22019 reference strain of *C. parapsilosis* showed synergism between TiO₂ and amphotericin B (CIF of 0.245). On the other hand, ZnO did not demonstrate synergistic activity when associated with fluconazole and amphotericin B. **Conclusion:** The TiO₂ nanoparticles appears to have an antifungal effect. More studies are needed to evaluate its real effect and whether it would be possible to act as an adjuvant in the existing treatment in the future.

Keywords: Nanoparticles; *Candida* spp.; Antifungals; Synergism

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas têm sido, atualmente, consideradas um problema de saúde pública, visto que emergiram nas últimas décadas como uma das principais causas de doenças em humanos¹. *Candida* spp. é o mais comum dos patógenos fúngicos oportunistas e corresponde a mais da metade dos casos das infecções hospitalares. Dentre as espécies, *C. albicans* é a principal causadora de infecções sistêmicas, porém, nos últimos anos, as espécies não-albicans têm ganhado destaque como agentes etiológicos de doenças oportunistas².

A candidemia é uma infecção grave de corrente sanguínea. Os principais mecanismos pelos quais o fungo ganha a corrente sanguínea incluem a via endógena, por meio da translocação do patógeno pelos tecidos mucocutâneos, ou via exógena, quando ocorre o contato da levedura com dispositivos comuns no ambiente hospitalar como acessos, cateteres e próteses^{2,3,4}. *C. albicans* é responsável por cerca de 90% das infecções fúngicas



invasivas em todo o mundo, sendo, portanto, considerada uma das principais causas de morte, principalmente em indivíduos imunocomprometidos^{5,6}.

Alguns fatores parecem contribuir para o aumento das fungemias em ambiente hospitalar, como, por exemplo, antibioticoterapia prévia, nutrição parenteral, ventilação mecânica, prematuridade, imunossupressão, uso de corticoides, neutropenia, hospitalização prévia, uso de cateter venoso central e outros dispositivos invasivos. A internação do paciente em setores críticos por um longo período, como as unidades de terapia intensiva (UTI) também é um fator de risco⁴.

O tratamento das infecções invasivas causadas por *Candida* é baseado no uso de azóis como fluconazol. Infecções mais brandas e não invasivas podem ser tratadas com diferentes drogas das classes dos polienos como a anfotericina B, alilaminas e equinocandinas. Entretanto, o tratamento é limitado devido à baixa seletividade dessas drogas, alta toxicidade e em alguns casos a multirresistência que já foi relatada em alguns estudos^{5,7,8}. Assim, considerando os casos de multirresistência somado aos efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado de antifúngicos, e, ainda, casos onde possa ocorrer a falha terapêutica, se faz necessário o desenvolvimento de novas alternativas para tratamento das candidemias.

Nesse sentido, com o advento da nanotecnologia, o uso de nanomateriais em diversas áreas da ciência se expandiu, incluindo a área médica. Diferentes nanopartículas vêm sendo utilizadas com a finalidade de diagnóstico e transporte específico de drogas. A atividade antimicrobiana de algumas nanopartículas, como a de prata, já foi demonstrada contra amostras de *Staphylococcus aureus* metilinaresistentes (MRSA), *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*⁹. As nanopartículas de prata (AgNPs) têm sido utilizadas principalmente no tratamento contra patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e também de fungos como *Aspergillus sp* e *Trichophyton rubrum*, por apresentar alta atividade antimicrobiana e uma menor toxicidade ao hospedeiro. Logo, as AgNPs representam um modelo em estudo no tratamento contra fungos^{5,10,11}.

Além da nanopartícula de prata (Ag), outras como as de zinco, ouro, óxido de zinco (ZnO), óxido de ferro (FeO), dióxido de titânio (TiO₂) e óxido de zircônio (ZrO) exibem atividade antimicrobiana e têm despertado interesse na área médica^{5,11}. Contudo, efeitos antifúngicos e citotóxicos diferem entre as nanopartículas e isso pode ser explicado pelo tipo, tamanho, modo de síntese e concentrações utilizadas das mesmas⁶.

Os crescentes casos de dose dependência e resistência fúngica que vem sendo relatados, somados a toxicidade de alguns antifúngicos utilizados comumente no tratamento dessas infecções, torna necessária a pesquisa e a descoberta de novos agentes que tenham atividade antifúngica e que possam ser utilizados como uma forma terapêutica

alternativa e segura. Desta forma, com as drogas já bem estabelecidas no tratamento convencional poderiam atuar como fortes candidatas para combater os fungos resistentes, além de aumentar a dinâmica do medicamento e se tornar uma forma terapêutica menos agressiva para o paciente. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a atividade antifúngica de diferentes nanopartículas de forma isolada e em combinação com o fluconazol e anfotericina B, que são os principais antifúngicos utilizados no tratamento das candidemias invasivas, a fim de que se possa esclarecer se há efeito sinérgico e desta forma, se esta combinação poderia atuar como uma forma alternativa de tratamento para estas infecções oportunistas graves.

MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM (CAAE: 55012121.8.0000.8667). Os isolados de *Candida* spp. obtidos para o presente estudo eram provenientes de amostras de hemocultura positiva do Serviço de Patologia Clínica (SPC) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). As amostras inicialmente identificadas como *Candida* no SPC pelo VITEK® 2 (bioMérieux) foram encaminhadas para o laboratório de Micologia da UFTM. Posteriormente, as cepas foram mantidas em placas de ágar Sabouraud Dextrose (SDA) e estocadas a 4° C até a realização dos testes com as nanopartículas.

Amostras

As amostras obtidas no SPC do Hospital de Clínicas da UFTM, foram semeadas em CHROMagar *Candida* e posteriormente foram realizados os testes de tubo germinativo e microcultivo.

CHROMagar *Candida*

As amostras foram previamente semeadas em Ágar Sabouraud por 48 horas. Posteriormente, foram repicadas pela técnica de esgotamento no CHROMagar *Candida* que consiste em um meio seletivo para a discriminação de isolados desse gênero. Os substratos cromógenos presentes no meio de cultura liberam compostos de várias cores de acordo com a degradação de enzimas específicas de uma amostra, após 48 horas de incubação a uma temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$. Assim, é possível a detecção direta de determinada espécie de acordo com a aparência morfológica. As colônias de *C. albicans* aparecem com uma cor verde, *C. tropicalis* fornecem uma cor azul e *C. krusei* apresentam coloração cor rosa claro^{12,13}.



Microcultivo de leveduras

Posteriormente, foi a técnica de microcultivo que consiste em preparar Ágar Arroz e distribuir sobre lâminas de vidro estéreis dispostas sobre um bastão de vidro em “U”. Estas, foram acondicionadas no interior de placas de Petri esterilizadas e com baixa tensão de oxigênio para que ocorresse a estimulação da produção de conídios e filamentos. Cada amostra de levedura testada foi semeada em três estrias na superfície do meio, sob o qual foi colocada uma lamínula. Para evitar a dessecação do meio, um pedaço de algodão esterilizado e umedecido foi adicionado no fundo da placa. Após incubação de 48 a 72 horas a 28°C, foi realizada a observação das características micromorfológicas do fungo, como a produção de pseudomicélio e /ou micélio, permitindo desta forma a identificação da espécie¹⁴.

Teste do tubo germinativo

O teste do tubo germinativo possibilita a distinção entre as espécies *C. albicans* ou *C. dubliniensis* com o tubo germinativo positivo, de outras espécies de leveduras com tubo germinativo negativo. O tubo germinativo é uma projeção alongada, que emerge da levedura, quando esta entra em contato com soro humano ou de outros animais, à temperatura de 37°C, durante 2 a 3 horas. Com o auxílio de uma alça de platina esterilizada, uma pequena alíquota de uma colônia da levedura previamente isolada foi inoculada em um tubo contendo de 0,5 a 1,0 ml de soro humano. A suspensão foi incubada a 37°C durante 2 a 3 horas, não ultrapassando este tempo. Após a incubação, uma gota da suspensão foi retirada com auxílio de uma pipeta e colocada entre lâmina e lamínula para ser observada ao microscópio óptico se houve ou não a formação do tubo germinativo¹⁴.

Obtenção das nanopartículas

A síntese das nanopartículas utilizadas no presente projeto foi realizada no Laboratório de Nanotecnologia do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). A nanopartícula foi pesada e diluída em DMSO (Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetilo) para preparo da solução estoque. Posteriormente, esta solução estoque foi preparada para uso por meio da solvatação em um almofariz autoclavado e foi homogeneizada com um pistilo autoclavado por cinco minutos. O uso das NPs em todos os ensaios ocorreu somente após a sonicação em banho ultrassônico por 15 minutos.

Determinação da susceptibilidade de *Candida* às nanopartículas de TiO₂ e ZnO e os antifúngicos

Os perfis de suscetibilidade dos isolados de *Candida* spp. às nanopartículas de TiO₂ e ZnO, os antifúngicos fluconazol e anfotericina B, foram determinados pelo método de microdiluição em caldo de acordo com os documentos M27-A3 e M27-S4 do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) para leveduras, utilizando meio de cultura RPMI^{15,16}. As concentrações finais na placa de microtitulação para todos os compostos foram de 0, 3, 6 e 12 mmol/L⁻¹. Os testes foram realizados em duplicata em dois experimentos independentes. Os isolados foram semeados duas vezes em Ágar Sabouraud, incubados a 30 °C por 24 a 48 horas cada, antes da realização do teste. As colônias foram suspensas em salina estéril e a suspensão ajustada para uma concentração de 5 X 10⁶ UFC/mL por contagem em câmara de Neubauer. Em seguida, a suspensão foi diluída 1:100 em salina estéril, e depois diluída novamente 1:20 em meio RPMI, resultando em uma suspensão contendo 2.5 X 10³ UFC/mL. Dessa suspensão, 100 µL foram adicionados em cada poço da placa de microtitulação contendo 100 µL previamente preparados por diluições seriadas dos compostos de nanopartículas nas concentrações indicadas anteriormente. As placas foram incubadas para leitura a 30°C por 24 horas.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada visualmente como a menor concentração do composto capaz de inibir completamente o crescimento fúngico em relação ao controle positivo^{15,16}.

Determinação da interação entre fluconazol e anfotericina B (AmB) com as nanopartículas óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂)

A interação entre fluconazol e da anfotericina B com as nanopartículas de ZnO e TiO₂ foi testada pelo método “checkerboard” (tabuleiro de xadrez) em placas de 96 poços¹⁷. O meio utilizado foi o meio sintético RPMI-1640 (HiMedia Laboratories Put., Mumbai, Maharashtra, Índia) com L-glutamina, sem bicarbonato de sódio e com indicador de pH vermelho de fenol. O meio foi tamponado com ácido morfolinopropanosulfônico – MOPS (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) em concentração final de 0,165 mol/L, pH 7,0 à temperatura de 25°C. A esterilização do meio foi obtida por filtração em membrana com poros de 0,22 µm. O intervalo de concentração utilizado foi de 50 a 0,977mg/mL.

As amostras de *Candida* foram cultivadas e incubadas a 35°C por 48 horas para o preparo do inóculo. Para o preparo da suspensão, foram escolhidas as colônias de

até ~1mm e suspensas em salina estéril. Em seguida, a densidade celular foi medida em espectrofotômetro a 90% de transmitância e comprimento de onda de 530 nm, fornecendo a suspensão-padrão contendo $0,5 \times 10^4$ a 5×10^4 UFCs por mL. A suspensão resultante foi diluída 1:2 com o medicamento a ser testado no momento da inoculação da placa de microtitulação.

Alíquotas de 100 µL de inóculo foram distribuídas nos poços das colunas de 2 a 11 das 8 fileiras da placa de microtitulação. Cada fileira de A a E correspondeu a um isolado (sendo cinco isolados por placa). As fileiras F, G e H foram reservadas para as cepas referência. O intervalo de concentrações finais da anfotericina B em DMSO utilizada nas placas após a adição do inóculo foi de 0,0313 a 16 µg/mL. Para as nanopartículas, as concentrações finais foram de 0,25 a 128 µg/mL. A coluna 1 foi preenchida com RPMI como controle negativo. A coluna 12 foi utilizada como controle positivo ou de crescimento (RPMI + inóculo). As placas foram homogeneizadas e incubadas à temperatura de 35°C sem agitação por 72 horas (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

A leitura e interpretação foram possíveis de acordo com a turbidez resultante do crescimento de cada inóculo e comparados visualmente, tendo como grupo controle, o poço de numeração 12. O poço que apresentou uma diminuição proeminente da turbidez causada pela menor concentração foi avaliado como CIM (concentração inibitória mínima). Os resultados da CIM foram estabelecidos segundo preconizado pelo CLSI no documento M27-A3¹⁵. De acordo com a CIM, o índice fracionário de concentração inibitória (IFIC) foi calculado para identificar sinergismo ($\leq 0,5$), indiferente ($0,5 < \text{IFC} \leq 4$) e antagonismo (> 4) de acordo com a fórmula a seguir¹⁷.

$$\text{IFIC} = \frac{\text{MIC A em combinação}}{\text{MIC A}} + \frac{\text{MIC B em combinação}}{\text{MIC B}}$$

Análise dos dados

Os dados foram armazenados em um banco de dados (SPSS versão 16.0). A avaliação das variáveis numéricas foi realizada pelo cálculo das medidas descritivas de centralidade (média, mediana e desvio padrão) e de dispersão (mínimo, máximo e desvio padrão). O teste Qui-quadrado com correção de Yates foi utilizado para testar a diferença entre as proporções e o teste de Fischer realizado quando o valor esperado foi menor que cinco.

RESULTADOS

Foram incluídas 33 amostras clínicas de *Candida*. Destas, 18 (54,5%) foram isoladas de indivíduos do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 1 a 84 anos (média: $40,1 \pm 28$ anos). Os pacientes ficaram internados entre dois e 180 dias, com média de $37,06 \pm 33,47$ dias.



Na tabela 1 observamos um quadro de doenças pré-existentes, onde doenças do trato gastrointestinal (TGI), infecções bacterianas e neoplasias foram as mais prevalentes.

Tabela 1 – Condições pré-existentes dos pacientes (N=33) com candidemia incluídos no presente estudo

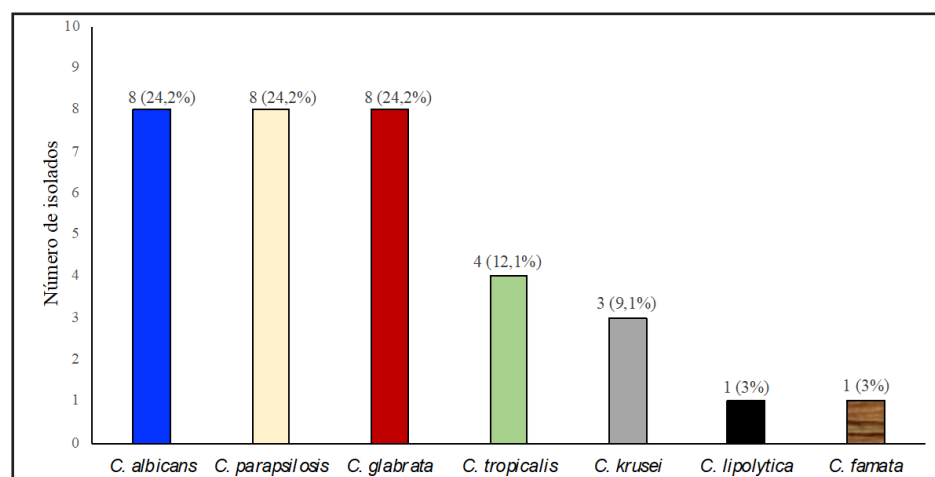
Condição pré-existente	SIM N (%)	NÃO N (%)
Alteração genética	1 (3)	32 (97)
HIV	2 (6,1)	31 (93,9)
Diabetes	2 (6,1)	31 (93,9)
Doença inflamatória e/ou autoimune	3 (9,1)	30 (90,9)
Doença pulmonar	3 (9,1)	30 (90,9)
Doença do SNC	4 (12,1)	29 (87,9)
Doença cardiovascular	5 (15,2)	28 (84,8)
Doença do TGI	6 (18,2)	27 (81,8)
Infecção bacteriana	6 (18,2)	27 (81,8)
Neoplasia	7 (21,2)	26 (78,8)
Nenhuma	8 (24,2)	25 (75,8)

HIV: Human Immunodeficiency Virus; SNC: Sistema Nervoso Central; TGI: Trato gastrointestinal

Fonte: Elaborado pelos autores

Em relação às espécies de *Candida*, 8 (24,2%) amostras incluídas foram identificadas como *C. albicans* e 8 (24,2%) como *C. parapsilosis*. *C. glabrata* foi identificada em 8 (24,2%) isolados, quatro (12,1%) eram *C. tropicalis* e 3 (9,1%) eram *C. krusei*. A figura 1 demonstra todas as espécies de *Candida* identificadas.

Figura 1 – Espécies de *Candida* isoladas a partir de amostras de hemocultura de pacientes com candidemia

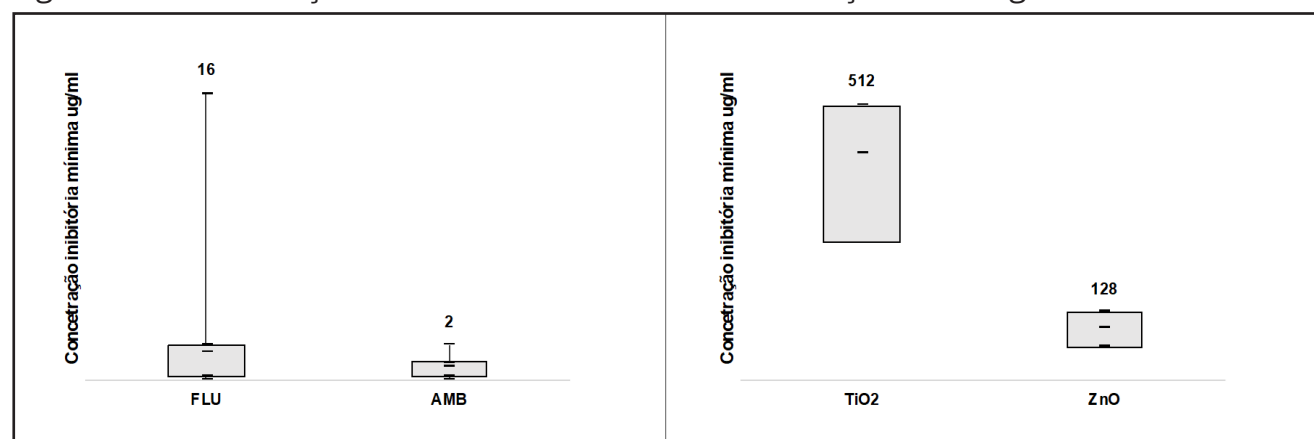


Fonte: Elaborado pelos autores

Em relação ao desfecho clínico, 19 (57,6%) pacientes foram a óbito e, quando avaliamos o perfil de susceptibilidade antifúngica dos isolados desses pacientes, 4 (21,05%) amostras exibiram CIM igual a 2 ug/mL para fluconazol; 8 (42,10%) com CIM igual 1 ug/mL para anfotericina; 4 (21,05%) com CIM igual a 512 ug/mL para dióxido de titânio e 4 (21,05%) com CIM igual a 128 ug/mL para óxido de zinco. Quando avaliamos a espécie causadora da candidemia dos pacientes que foram a óbito, 5 (26,3%) estavam infectados com *C. albicans*, 4 (21,05%) isolados eram de *C. glabrata*, 4 (21,1%) pacientes estavam infectados com *C. parapsilosis*, 3 (15,7%) com *C. krusei* e 2 (10,5%) com *C. tropicalis* (P=0,7).

Para a análise de 50% do CIM utilizamos como cepa de referência a *C. parapsilosis* (ATCC 22019), a qual exibiu CIM de 0,5 ug/mL, 1 ug/mL, >512 ug/mL e >128 ug/mL para fluconazol, anfotericina B, TiO₂ e ZnO, respectivamente. Esse resultado evidencia que os antifúngicos possuem uma boa atividade, contudo o mesmo não foi observado com as nanopartículas testadas, sendo necessárias maiores concentrações para podermos observar um efeito desejado. A Figura 2 demonstra o resultado de CIM para o fluconazol, no qual a CIM variou de 0,12 a 16 ug/mL, com média $1,65 \pm 3,28$ ug/mL. A CIM para anfotericina B variou de 0,12 a 2 ug/mL, com média de $0,83 \pm 0,60$ ug/mL. Para TiO₂, a CIM variou de 256 a 512 ug/mL, tendo média $422,22 \pm 134,79$ ug/mL. A CIM para ZnO variou de 64 a 128 ug/mL, com média de $99,55 \pm 33,73$ ug/mL.

Figura 2 – Concentração inibitória mínima em 50% de inibição das drogas utilizadas



Fonte: Elaborado pelos autores

Para o teste de tabuleiro de xadrez com *C. parapsilosis* ATCC 22019, não foi observado sinergismo entre TiO₂ e ZnO com o fluconazol, porém foi observado sinergismo quando avaliamos TiO₂ com a anfotericina B em dois ensaios (CIF de 0,245 e CIF de 0,254) (Tabela 2). Em relação ao ZnO, não foi observado sinergismo quando avaliamos esta nanopartícula com anfotericina ou fluconazol para o mesmo isolado (ATCC22019) (tabela 3).

Tabela 2 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração inibitória fracionada (CIF) e interações das nanopartículas TiO₂ com fluconazol (FLZ) e TiO₂ e anfotericina B (AMB) contra cepa de *C. parapsilosis* ATCC 22019

TiO ₂							TiO ₂						
Anfotericina B							Fluconazol						
Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF AMB	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R
A10	>512	-	0	-	-	-	A10	>512	-	0	-	-	-
B10	64	0,125	0,12	0,12	0,245	S	B9	256	0,5	0,06	0,12	0,62	I
C2	2	0,004	0,25	0,25	0,254	S	C9	256	0,5	0,12	0,24	0,74	I
D2	2	0,004	0,5	0,5	0,504	I	D9	256	0,5	0,25	0,5	1	I
E2	2	0,004	1	1	1,004	I	E2	2	0,004	0,5	1	1,004	I
F2	2	0,004	2	2	2,004	I	F2	2	0,004	1	2	2,004	I
G2	2	0,004	4	4	4,004	A	G2	2	0,004	2	4	4,004	A
H2	2	0,004	8	8	8,004	A	H2	2	0,004	4	8	8,004	A

[]: concentração; Σ: soma; R: resultado; S: sinergismo; I: indiferente; A: antagonismo

Fonte: Elaborado pelos autores

Tabela 3 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração inibitória fracionada (CIF) e interações da nanopartícula de ZnO com fluconazol (FLZ) e ZnO com a anfotericina B(AMB) contra cepa de *C. parapsilosis* ATCC 22019

ZnO							ZnO						
Anfotericina B							Fluconazol						
Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF AMB	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R
A9	>218	-	0	-	-	-	A9	>218	-	0	-	-	-
B8	64	0,5	0,12	0,12	0,62	I	B8	64	0,5	0,06	0,12	0,62	I
C2	64	0,5	0,25	0,25	0,75	I	C8	64	0,5	0,12	0,24	0,74	I
D2	2	0,016	0,5	0,5	0,516	I	D7	32	0,25	0,25	0,5	0,75	I
E2	2	0,016	1	1	1,016	I	E2	2	0,016	0,5	1	1,016	I
F2	2	0,016	2	2	2,016	I	F2	2	0,016	1	2	2,016	I
G2	2	0,016	4	4	4,016	A	G2	2	0,016	2	4	4,016	A
H2	2	0,016	8	8	8,016	A	H2	2	0,016	4	8	8,016	A

[]: concentração; Σ: soma; R: resultado; S: sinergismo; I: indiferente; A: antagonismo

Fonte: Elaborado pelos autores

Em relação às amostras clínicas, foram testados três isolados de *C. krusei* e um de *C. glabrata*, nos quais ambos exibiram altas CIMs isoladas para a anfotericina B e para o

fluconazol. Para as amostras avaliadas no presente estudo, apesar da diminuição da CIM de TiO₂ e de ZnO quando em combinação com os antifúngicos testados, não foi observado sinergismo (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração inibitória fracionada (CIF) e interações da nanopartícula TiO₂ com fluconazol (FLZ) e TiO₂ e anfotericina B (AMB) contra cepa de *C. krusei*

TiO ₂							Anfotericina B							TiO ₂							Fluconazol							
Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF AMB	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF TiO ₂	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R	
A10	>512	-	0	-	-	-	A10	>512	-	0	-	-	-	A10	>512	-	0	-	-	-	-	A10	>512	-	0	-	-	-
B10	512	1	0,12	0,12	1,12	I	B10	512	1	1	0,125	1,125	I	B10	512	1	1	0,125	1,125	I	B10	512	1	1	0,125	1,125	I	
C10	512	1	0,25	0,25	1,25	I	C10	512	1	2	0,25	1,250	I	C10	512	1	2	0,25	1,250	I	C10	512	1	2	0,25	1,250	I	
D10	256	0,5	0,5	0,5	1	I	D10	512	1	4	0,5	1,5	I	D10	512	1	4	0,5	1,5	I	D10	512	1	4	0,5	1,5	I	
E2	2	0,004	1	1	1,004	I	E2	2	0,004	8	1	1,004	I	E2	2	0,004	8	1	1,004	I	E2	2	0,004	8	1	1,004	I	
F2	2	0,004	2	2	2,004	I	F2	2	0,004	16	2	2,004	I	F2	2	0,004	16	2	2,004	I	F2	2	0,004	16	2	2,004	I	
G2	2	0,004	4	4	4,004	A	G2	2	0,004	32	4	4,004	A	G2	2	0,004	32	4	4,004	A	G2	2	0,004	32	4	4,004	A	
H2	2	0,004	8	8	8,004	A	H2	2	0,004	64	8	8,004	A	H2	2	0,004	64	8	8,004	A	H2	2	0,004	64	8	8,004	A	

[]: concentração; Σ: soma; R: resultado; S: sinergismo; I: indiferente; A: antagonismo

Fonte: Elaborado pelos autores

Tabela 5 – Concentração inibitória mínima (CIM), concentração inibitória fracionada (CIF) e interações da nanopartícula ZnO com fluconazol (FLZ) e ZnO com a anfotericina B (AMB) contra cepa de *C. glabrata*

ZnO							Anfotericina B							ZnO							Fluconazol						
Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF AMB	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R	Amostra	[] µg/ mL	CIF ZnO	[] µg/ mL	CIF FLZ	ΣCIF	R
A8	>64	-	0	-	-	-	A8	>64	-	0	-	-	-	A8	>64	-	0	-	-	-	A8	>64	-	0	-	-	-
B9	128	2	0,12	0,12	2,12	I	B8	64	1	1	0,125	1,125	I	B8	64	1	1	0,125	1,125	I	B8	64	1	1	0,125	1,125	I
C9	128	2	0,25	0,25	2,25	I	C8	64	1	2	0,25	1,25	I	C8	64	1	2	0,25	1,25	I	C8	64	1	2	0,25	1,25	I
D9	128	2	0,5	0,5	2,5	I	D8	64	1	4	0,5	1,5	I	D8	64	1	4	0,5	1,5	I	D8	64	1	4	0,5	1,5	I
E9	128	2	1	1	3	I	E2	1	0,016	8	1	1,016	I	E2	1	0,016	8	1	1,016	I	E2	1	0,016	8	1	1,016	I
F2	1	0,016	2	2	2,015	I	F2	1	0,016	16	2	2,016	I	F2	1	0,016	16	2	2,016	I	F2	1	0,016	16	2	2,016	I
G2	1	0,016	4	4	4,015	A	G2	1	0,016	32	4	4,016	A	G2	1	0,016	32	4	4,016	A	G2	1	0,016	32	4	4,016	A
H2	1	0,016	8	8	8,015	A	H2	1	0,016	64	8	8,016	A	H2	1	0,016	64	8	8,016	A	H2	1	0,016	64	8	8,016	A

[]: concentração; Σ: soma; R: resultado; S: sinergismo; I: indiferente; A: antagonismo

Fonte: Elaborado pelos autores

DISCUSSÃO

A candidemia é uma micose causada pelo gênero *Candida*, das quais cerca de 15 espécies são patogênicas para o ser humano. Dentre essas, cinco (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*) são responsáveis por mais de 90% dos casos de candidemia. A infecção é mais frequente em pacientes imunossuprimidos, mas também pode acometer gestantes, indivíduos com diabetes e pessoas com obesidade.^{19,20}

Nossos dados corroboram com os da literatura, os quais cerca de 90% das infecções fúngicas invasivas em todo mundo são causadas pela espécie *C. albicans*, figurando entre os principais agentes etiológicos associados a altas taxas de mortalidade^{5,6}. Contudo, nos últimos anos, tem sido observado um aumento no número de micoses causadas por espécies de *Candida* não *albicans*, principalmente *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*^{6,21,22}.

Em um estudo realizado com pacientes com candidemia durante um período de 6 anos (janeiro de 2011 a dezembro de 2016) em um hospital terciário no Rio Grande do Norte, Brasil, *C. albicans* foi a espécie mais prevalente obtida nas hemoculturas, seguida por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. Quando observaram o quadro de doenças pré-existentes, viram que existia uma prevalência de doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, câncer e doença gastrointestinal¹⁹. Já no Paraná, Brasil, em um estudo realizado com 8 hospitais, também foi demonstrado *C. albicans* como a principal espécie causadora de candidemia, seguida por *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. A média de idade do estudo foi de 40,02 anos, com mediana de 46 anos, e o tempo médio de internação foi de 24,6 dias (variando de 0 a 176 dias)²³.

As nanopartículas de óxido de zinco podem ser sintetizadas a partir de diversas espécies vegetais apresentando boa atividade antibacteriana, antifúngica e anticancerígena²⁴. Um estudo avaliou o uso de ZnONPs contra *Candida* spp. pelo método de disco difusão e foi demonstrada uma redução significativa no crescimento de todos os isolados, com MICs de 0,25 mg/mL para *C. albicans*, 0,5 mg/mL para *C. tropicalis* e de 0,5 mg/mL para *C. dubliniensis*²⁵. Em um outro estudo realizado na Universidade Sohag, no Egito, foi demonstrado que AgNPs e ZnONPs variando as concentrações entre 0,6 a 170 µg/mL tiveram atividade antimicrobiana contra cepas de bactérias Gram-positivas (*S. aureus*), bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *Salmonella* spp.), mas nenhum efeito sobre *C. albicans*²⁶.

Muito tem se estudado sobre os nanomateriais, especialmente ZnO, TiO₂ e Ag, por conta das suas aplicações antimicrobianas, incluindo infecções virais, bacterianas, fúngicas e protozoárias. A dopagem ou incorporação de metais nobres em ZnO tem merecido particular atenção, devido às vantagens específicas deste material. Já foi demonstrado que a

nanopartícula de ZnO teve melhor atividade antifúngica por conseguir inibir o crescimento em baixas concentrações quando comparado com outras nanopartículas, além de boa atividade anti-biofilme²⁷. No presente estudo, não observamos efeito sinérgico da nanopartícula de ZnO associado ao fluconazol e à anfotericina B.

A nanopartícula de TiO₂ é considerada um agente fungicida, sendo utilizada contra uma ampla variedade de microrganismos. Esta propriedade está relacionada à forma e tamanho da mesma, mas também por possuir propriedades oxidantes, além de fazer com que a célula produza espécies reativas de oxigênio resultando em morte celular. Tal hipótese foi demonstrada por Ahmed et al.,(2023), no qual foram isoladas amostras de *Candida albicans* provenientes da orofaringe para avaliação do efeito fungicida da nanopartícula de TiO₂ por meio de ensaio de diluição em caldo. Para analisar o efeito fungicida do TiO₂ em diferentes concentrações 1%, 1,5% e 2% em peso contra *C. albicans*, foram utilizadas placas com ágar sabouraud semeadas com o fungo e incubadas, em seguida foi feita a contagem de UFC/ml. A eficácia antifúngica se mostrou dependente da concentração, com aumento da atividade antimicrobiana quando houve aumento da concentração de TiO₂²⁸.

Adicionalmente, em outro estudo realizado por pesquisadores na Turquia, foi demonstrada atividade antifúngica da nanopartícula de TiO₂ contra a formação de biofilme por algumas espécies de microrganismos, dentre eles a *Candida albicans*, quando incorporadas em silicones maxilofaciais²⁹. Entretanto, esses dados não corroboram com os do presente estudo, uma vez que pelo ensaio de microdiluição em caldo com *Candida albicans*, assim como com outras espécies, a TiO₂ foi dependente da concentração e demonstrou resultados não tão satisfatórios quando aumentamos a concentração e consideramos 50% da CIM.

Um efeito fungicida das AgNPs contra espécies de *Candida* spp. já foi demonstrado e comparado ao fluconazol. Adicionalmente, as mesmas AgNPs inibiram o crescimento de biofilmes fúngicos^{5,7}. Em relação a utilização de outras nanopartículas, como as de ouro (AuNps) contra *C. albicans*, também já foi demonstrado que este composto possui boa atividade fungicida assim como a eficácia do efeito antimicrobiano foi maior quando utilizado maiores concentrações da nanopartícula³⁰.

CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo contribuem com o conhecimento epidemiológico da distribuição das espécies de *Candida*, importante patógeno no contexto da candidemia humana. Ainda que *Candida albicans* tenha sido a espécie mais prevalente nas amostras analisadas, as espécies *C. glabrata* e *C. krusei* foram as que apresentaram menor sensibilidade

ao fluconazol. O efeito sinérgico das nanopartículas de TiO₂ associadas à anfotericina B foi observada apenas em uma amostra de *C. parapsilosis*. Assim, mais estudos são necessários para melhor esclarecer a atividade antifúngica dessas nanopartículas.

Cabe ressaltar que a identificação de atividade antifúngica em compostos alternativos é necessária, visto que estes possam vir a ser utilizados como tratamento adjuvante de infecções fúngicas invasivas ou ainda, que possam ser utilizados em associação com os antifúngicos já existentes promovendo um efeito sinérgico. Desta forma, os efeitos antifúngicos poderiam ser potencializados a partir de menores doses e consequentemente, diminuindo a toxicidade e os efeitos colaterais decorrentes de tratamentos com antifúngicos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Wiederhold NP. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance. Clin Chem. 2021;68: 83-90.
2. Vieira de Melo AP, Zuza-Alves DL, da Silva-Rocha WP, Ferreira Canário de Souza LB, Francisco EC, Salles de Azevedo Melo A, Maranhão Chaves G. Virulence factors of *Candida* spp. obtained from blood cultures of patients with candidemia attended at tertiary hospitals in Northeast Brazil. J Mycol Med. 2019;29: 132-139.
3. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. PLoS One. 2011;6(9):e24198.
4. Borjian Boroujeni Z, Shamsaei S, Yarahmadi M, Getso MI, Salimi Khorashad A, Haghighi L, et al. Distribution of invasive fungal infections: Molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: A 3-year experience with 490 patients under intensive care. Microb Pathog. 2021;152: 104616.
5. Radhakrishnan VS, Reddy Mudiam MK, Kumar M, Dwivedi SP, Singh SP, Prasad T. Silver nanoparticles induced alterations in multiple cellular targets, which are critical for drug susceptibilities and pathogenicity in fungal pathogen (*Candida albicans*). Int J Nanomedicine. 2018;13: 2647-2663.
6. Ahmadpour Kermani S, Salari S, Ghasemi Nejad Almani P. Comparison of antifungal and cytotoxicity activities of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles with amphotericin B against different *Candida* species: In vitro evaluation. J Clin Lab Anal. 2021;35: e23577.
7. Muthamil S, Devi VA, Balasubramaniam B, Balamurugan K, Pandian SK. Green synthesized silver nanoparticles demonstrating enhanced in vitro and in vivo antibiofilm activity against *Candida* spp. J Basic Microbiol. 2018;58: 343-357.
8. Spadari CC, de Bastiani FWMDS, Lopes LB, Ishida K. Alginate nanoparticles as non-toxic delivery system for miltefosine in the treatment of candidiasis and cryptococcosis. Int J Nanomedicine. 2019;14: 5187-5199.



9. Tanase C, Berta L, Coman NA, Roşca I, Man A, Toma F, et al. Investigation of in vitro antioxidant and antibacterial potential of silver nanoparticles obtained by biosynthesis using beech bark extract. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8: 459.
10. Gupta K, Barua S, Hazarika SN, Manhar AK, Nath D, Karak N, et al. Green silver nanoparticles: enhanced antimicrobial and antibiofilm activity with effects on DNA replication and cell cytotoxicity. *RSC Adv*. 2014; 4(95): 52845–55.
11. Jia D, Sun W. Silver nanoparticles offer a synergistic effect with fluconazole against fluconazole-resistant *Candida albicans* by abrogating drug efflux pumps and increasing endogenous ROS. *Infect Genet Evol*. 2021;93:104937.
12. Pfaller MA, Houston A, Coffmann S. Application of CHROMagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *J Clin Microbiol*. 1996;34: 58-61.
13. Bauters TG, Nelis HJ. Comparison of chromogenic and fluorogenic membrane filtration methods for detection of four *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2002;40: 1838-1839.
14. Odds FC. Quantitative microculture system with standardized inocula for strain typing, susceptibility testing, and other physiologic measurements with *Candida albicans* and other yeasts. *J Clin Microbiol*. 1991;29: 2735-2740.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. 3rd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. CLSI document M27-A3.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: fourth informational supplement. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. CLSI document M27-S4.
17. Argenta JS, Santurio JM, Alves SH, Pereira DI, Cavalheiro AS, Spanemberg A, et al. In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and terbinafine alone or in combination against *Pythium insidiosum* isolates from Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 767-769.
18. Carmo PHFD, Garcia MT, Figueiredo-Godoi LMA, Lage ACP, Silva NSD, Junqueira JC. Metal nanoparticles to combat *Candida albicans* infections: An Update. *Microorganisms*. 2023;11: 138.
19. Medeiros MAP, Melo APV, Bento AO, Souza LBFC, Neto FAB, Garcia JB, Zuza-Alves DL, Francisco EC, Melo ASA, Chaves GM. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PLoS One*. 2019;14: e0221033.
20. Ribeiro LG, Roque GSC, Conrado R, De Souza AO. Antifungal activity of mycogenic silver nanoparticles on clinical yeasts and phytopathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12: 91.
21. Muñoz-Escobar A, Reyes-López SY. Antifungal susceptibility of *Candida* species to copper oxide nanoparticles on polycaprolactone fibers (PCL-CuONPs). *PLoS One*. 2020;15: e0228864.

22. Abdel-Hamid RM, El-Mahallawy HA, Abdelfattah NE, Wassef MA. The impact of increasing non-albicans *Candida* trends on diagnostics in immunocompromised patients. *Braz J Microbiol.* 2023;54: 2879-2892.
23. de Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC, de Lima B, Gandra RF, de Carvalho MCP, Carrilho CMDM, Petinelli R, Pelison M, Helbel C, Czelusniak G, Paz Morales HM, Perozin JS, Pinheiro RL, Cognialli R, Breda GL, Queiroz-Telles F. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis.* 2021;25: 101041.
24. Aravind Kumar S, Rajeshkumar S, Saravana Dinesh SP, George AM, Jain RK. Antimicrobial activity of silymarin mediated zinc oxide and hydroxy apatite nanoparticles against oral pathogens. *Bioinformation.* 2020;16: 863-868.
25. Jalal M, Ansari MA, Ali SG, Khan HM, Rehman S. Anticandidal activity of bioinspired ZnO NPs: effect on growth, cell morphology and key virulence attributes of *Candida* species. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup1):912-925.
26. Abo-Shama UH, El-Gendy H, Mousa WS, Hamouda RA, Yousuf WE, Hetta HF, Abdeen EE. Synergistic and antagonistic effects of metal nanoparticles in combination with antibiotics against some reference strains of pathogenic microorganisms. *Infect Drug Resist.* 2020;13:351-62.
27. Pathak TK, Kroon RE, Craciun V, Popa M, Chifiriuc MC, Swart HC. Influence of Ag, Au and Pd noble metals doping on structural, optical and antimicrobial properties of zinc oxide and titanium dioxide nanomaterials. *Heliyon.* 2019;5: e01333.
28. Ahmed AQ, Al-Hmedat SJA, Hanweet DM, Haider J. Assessing the Antifungal Activity of a Soft Denture Liner Loaded with Titanium Oxide Nanoparticles (TiO₂ NPs). *Dent J (Basel).* 2023; 1:90.
29. Cevik P, Akca G, Asar NV, Avci E, Kiat-Amnuay S, Yilmaz B. Antimicrobial effects of nano titanium dioxide and disinfectants on maxillofacial silicones. *J Prosthet Dent.* 2023; S0022-3913(23)00135-X.
30. Folorunso A, Akintelu S, Oyebamiji AK, Ajayi S, Abiola B, Abdusalam I, et al. Biosynthesis, characterization and antimicrobial activity of gold nanoparticles from leaf extracts of *Annona muricata*. *J Nanostruct Chem.* 2019;9:111-7.

DECLARAÇÕES

Contribuições dos autores

Ana Carolina Gomes Teixeira

Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro
<https://orcid.org/0000-0002-1435-4083> • d201910979@uftm.edu.br
Contribuições: Conceituação, Escrita – revisão e edição

Diego Batista Carneiro de Oliveira

Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro
<https://orcid.org/0000-0001-5159-5858> • diego.oliveira@uftm.edu.br
Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição



Marcela Fernandes da Matta

Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0003-4529-5802> • marcelamatta2@hotmail.com

Contribuições: Conceituação, Escrita – revisão e edição

Thais Fernanda Gonçalves Pina

Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0009-0009-5208-844X> • thaisfgpina@gmail.com

Contribuições: Conceituação, Escrita – revisão e edição

Bruna da Silva Souza

Doutoranda em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0003-2271-6440> • d201820229@uftm.edu.br

Contribuições: Conceituação, Escrita – revisão e edição

Leonardo Eurípedes Andrade e Silva

Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-0485-229X> • leonardoeuripedes@gmail.com

Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição

Anielle Christine Almeida Silva

Doutora em Física pela Universidade Federal de Uberlândia

<https://orcid.org/0000-0002-5274-156X> • aniellechristineas@gmail.com

Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição

Marcos Vinícius da Silva

Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-2966-7621> • marcos.silva@uftm.edu.br

Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição

Kennio Ferreira-Paim

Doutor em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-6035-8392> • kennio.paim@uftm.edu.br

Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição

Fernanda Machado Fonseca

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-5326-0776> • fernanda.fonseca@uftm.edu.br

Contribuições: Metodologia; Supervisão; Escrita – revisão e edição

Conflito de Interesse

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos entrando em contato com os autores.

Direitos Autorais

Os autores dos artigos publicados pela Revista Saúde (Santa Maria) mantêm os direitos autorais de seus trabalhos e concedem à revista o direito de primeira publicação, sendo o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição (CC BY-NC-ND 4.0), que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.

Verificação de Plágio

A revista mantém a prática de submeter todos os documentos aprovados para publicação à verificação de plágio, utilizando ferramentas específicas, como Turnitin.

Editoras - chefes

Edi Franciele Ries

Valéria Maria Limberger Bayer

Como citar este artigo

Teixeira ACG, Oliveira DBC, Matta MF, Pina TFG, Souza BS, Silva LEA, Silva ACA, Silva MV, Ferreira-Paim K, Fonseca FM. Avaliação da atividade antifúngica de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) frente a isolados clínicos de *Candida* spp. Revista Saúde (Sta. Maria). [Internet]. 2026; 52, e87852. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/87852>. DOI: <https://doi.org/10.5902/2236583487852>. Acesso em: XX/XX/XXXX

