UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Efeito da inativação fotodinâmica em fungos utilizando
fotossensibilizadores fenotiazínicos associados à nanopartículas
de prata**

Glaucia Rigotto Caruso

Ribeirão Preto
2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Efeito da inativação fotodinâmica em fungos utilizando
fotossensibilizadores fenotiazínicos associados à nanopartículas
de prata**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Biociências e Biotecnologia da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
de Ribeirão Preto para obtenção do
Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Bioagentes e
Biotecnologia Aplicados à Farmácia

Orientado(a): Glaucia Rigotto
Caruso

Orientador(a): Prof^a Dr^a. Marcia
Regina von Zeska Kress

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia em
18/02/2020. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Caruso, Glaucia Rigotto

Efeito da inativação fotodinâmica em fungos utilizando fotossensibilizadores fenotiazínicos associados à nanopartículas de prata. Ribeirão Preto, 2020.
88p. : il. ; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Biociências e Biotecnologia.

Orientador: von Zeska Kress, Marcia Regina.

1. Inativação fotodinâmica. 2. Nanopartículas de prata. 3. Fungos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Glaucia Rigotto Caruso

Título do trabalho: Efeito da inativação fotodinâmica em fungos utilizando fotossensibilizadores fenotiazínicos conjugados à nanopartículas de prata

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Bioagentes e Biotecnologia Aplicados à Farmácia

Orientador(a): Prof^a Dr^a. Marcia Regina von Zeska Kress

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho em memória a minha madrinha Eunice Caruso, que acompanhou de perto cada passo e conquista da minha vida. A minha mãe Rose, irmã Sâmia e afilhada Alice, que sempre estiveram presentes na minha vida, dando apoio e sendo a base de tudo.

RESUMO

CARUSO; G.R. Efeito da inativação fotodinâmica em fungos utilizando fotossensibilizadores fenotiazínicos associados à nanopartículas de prata. 2020. 88f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

A emergência de novas espécies de fungos patogênicos que são resistentes aos antifúngicos comerciais leva à necessidade de desenvolver novas estratégias para o tratamento de infecções fúngicas. A inativação fotodinâmica antimicrobiana (IFA) bem como as nanopartículas de prata (AgNPs) são metodologias que apresentam atividade antimicrobiana e, portanto, são promissoras no controle de microrganismos. Assim, este estudo visa otimizar o efeito antifúngico dessas metodologias pela associação dos fotossensibilizadores (FS) fenotiazínicos azul de metileno (MB), novo azul de metileno N (NMBN) e novo azul de metileno N Zinco (NMBN-Zn) com as AgNPs na IFA. As nanopartículas de prata (AgNPs) foram biossintetizadas por *Fusarium oxysporum* e associadas aos FS fenotiazínicos (AgNPs-FS). Tanto as AgNPs quanto as associações AgNPs-FS foram caracterizadas físicoquimicamente usando a espectrofotometria Uv-Vis para medir a banda de plasmon de superfície, microscopia eletrônica de transmissão, e o método de espalhamento de luz dinâmico para obter diâmetro e potencial zeta. A toxicidade dos compostos e as associações AgNPs-FS na IFA foi avaliada no modelo invertebrado *Galleria mellonella*. O método de microdiluição em caldo foi utilizado para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) dos FS, AgNPs e AgNPs-FS na IFA contra o fungo leveduriforme *Candida albicans* e o fungo filamentoso *Fusarium keratoplasticum*. A caracterização físicoquímica das AgNPs mostrou banda de plasmon de superfície em torno de 420 nm, diâmetro hidrodinâmico de 86,72 nm e potencial zeta de -28,6 mV. As associações AgNPs-FS mostraram uma banda de plasmon de AgNPs mais larga e deslocada devido aos ligantes dos FSs na superfície. O potencial zeta das associações AgNP-MB, AgNP-NMBN e AgNP-NMBN-Zn diminuiu para -13,9 mV, -17 mV e -9,25 mV, respectivamente. Os FSs, AgNPs e AgNPs-FS na IFA não apresentaram toxicidade às larvas de *G. mellonella* nas concentrações testadas. No teste de susceptibilidade foi observado que as associações AgNPs-FS apresentam baixas CIM na IFA contra os fungos em comparação com as CIM dos compostos isoladamente. Assim, as baixas concentrações dos compostos e ausência de toxicidade torna a associação AgNPs-FS na IFA uma promissora alternativa terapêutica para tratamento antifúngico.

Palavras-chave: Inativação fotodinâmica antimicrobiana; nanopartículas de prata; fenotiazínicos; *Candida albicans*; *Fusarium keratoplasticum*; *Fusarium oxysporum*; *Galleria mellonella*.

ABSTRACT

CARUSO; G.R. Effect of photodynamic inactivation on fungi using silver nanoparticle-conjugated associated photosensitizers. 2020. 88f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

The emergence of new species of pathogenic fungi that are resistant to commercial antifungals leads to the need to develop new strategies for the treatment of fungal infections. Antimicrobial photodynamic inactivation (API) as well as silver nanoparticles (AgNPs) are methodologies that have antimicrobial activity and, therefore, are promising in the control of microorganisms. Thus, this study aims to optimize the antifungal effect of these methodologies by the association of phenothiazine photosensitizers (FS) methylene blue (MB), new methylene blue N (NMBN) and new methylene blue N Zinc (NMBN-Zn) with AgNPs in API. The silver nanoparticles (AgNPs) were biosynthesized by *Fusarium oxysporum* and associated with phenothiazine FS (AgNPs – FS). Both AgNPs and AgNPs – FS were characterized physically and chemically by using Uv-Vis spectrophotometry to measure the surface plasmon band, transmission electron microscopy, and dynamic light scattering method to obtain diameter and zeta potential. The toxicity of the compounds and the AgNPs – FS associations in API was evaluated in the invertebrate model *Galleria mellonella*. The broth microdilution method was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of FS, AgNPs and AgNPs – FS in API against the yeast fungus *Candida albicans* and the filamentous fungus *Fusarium keratoplasticum*. The physicochemical characterization of AgNPs showed a surface plasmon band peak at around 420 nm, hydrodynamic diameter of 86.72 nm and zeta potential of -28.6 mV. The AgNPs – FS associations showed a wider and displaced AgNP plasmon band peak due to the FS ligands on the surface. The zeta potential of the associations AgNP – MB, AgNP – NMBN and AgNP – NMBN-Zn decreased to -13.9 mV, -17 mV and -9.25 mV, respectively. The FSs, AgNPs and AgNPs – FS in API did not show toxicity to the *G. mellonella* larvae at the tested concentrations. In the susceptibility test was observed that the AgNPs – FS associations present low MICs in API against the fungi compared to the MICs of the compounds alone. Thus, the low concentrations of the compounds and the absence of toxicity make the AgNPs – FS association in API a promising therapeutic alternative for antifungal treatment.

Keywords: Antimicrobial photodynamic inactivation; silver nanoparticles; phenothiazines; *Candida albicans*; *Fusarium keratoplasticum*; *Fusarium oxysporum*; *Galleria mellonella*.

1. Introdução

Os fungos com potencial patogênico podem causar infecção invasiva com alto risco de vida, doenças graves, condições crônicas e condições respiratórias crônicas complexas. As doenças fúngicas estão globalmente e gradativamente ocorrendo com maior frequência. Os fungos agora são reconhecidos por matar mais pessoas do que a malária, enquanto na agricultura, os fungos fitopatogênicos ameaçam os rendimentos na produção de alimentos (PARKER *et al.*, 2014; PERLIN *et al.*, 2017).

As infecções fúngicas, principalmente as graves, precisam de terapia antifúngica apropriada para obter um resultado bem sucedido. No entanto, apenas algumas classes de medicamentos antifúngicos estão disponíveis. A utilização indiscriminada e prolongada de agentes antifúngicos, prescrição inapropriada e a interrupção de tratamento antimicrobiano resultam no crescente aumento de microrganismos resistentes às drogas, inclusive o desenvolvimento de cepas multirresistentes capazes de agravar o estado dos pacientes (PFALLER, 2012; PARKER *et al.*, 2014; PERLIN *et al.*, 2017). Além disso, a frequente utilização de fungicidas na agricultura para o controle de fitopatógenos, e na indústria alimentícia como conservantes, são fatores capazes de aumentar a seleção de linhagens resistentes, tornando o problema mais abrangente e não restrito somente a área clínica. Ainda, a intensa exposição do ser humano a agentes antifúngicos pode causar toxicidade e efeitos colaterais, comprometendo a saúde do mesmo (AL-HATMI *et al.*, 2016; RUSSELL, 2005). Portanto, o surgimento da resistência a uma única classe e mais recentemente, a resistência a múltiplas classes de antifúngicos dificulta o gerenciamento do paciente. Assim, o aumento da resistência aos antifúngicos é uma grande preocupação existente no âmbito de saúde pública.

O surgimento e agravamento na resistência aos antifúngicos comerciais gerou a necessidade de estudar alternativas terapêuticas que sejam de baixo custo, eficientes e atóxicas para o meio ambiente e para o ser humano (RUSSELL, 2005; PERLIN *et al.*, 2017, HENDRICKSON *et al.*, 2019). Assim, a inativação fotodinâmica antimicrobiana (IFA) é considerada uma alternativa interessante para o controle de agentes fúngicos patogênicos (HAMBLIM, 2016; DE MENEZES *et al.*, 2014a, 2014b, 2016).

1.1. Inativação fotodinâmica

A inativação fotodinâmica (IF) foi primeiramente descrita em 1900 por Oscar Raab utilizando um composto chamado acridina que em presença de luz se tornava tóxica para paramécios. Posteriormente, este mesmo pesquisador iniciou seus trabalhos visando o tratamento do câncer de pele e outras doenças dermatológicas (DAI *et al.*, 2012).

A IF depende da junção de três fatores que são capazes de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs). O primeiro fator consiste em uma substância corante chamada de fotossensibilizador (FS), o segundo é uma fonte de luz com comprimento de onda específico capaz de ativar o FS e o terceiro fator é o oxigênio molecular (O_2). Estes componentes, individualmente, apresentam pouca ou nenhuma toxicidade para o organismo envolvido no processo. Na presença de luz em comprimento de onda ideal, a molécula do FS é excitada a um estado tripleto, podendo perder a sua energia por processos de fluorescência e fosforescência ou por interconversão e cruzamento inter sistemas. No caso da perda de energia por cruzamento inter sistemas, no estado excitado do FS, ocorre a transferência da energia do fóton para o oxigênio molecular, levando a produção de EROs. Os fotoprocessos ocorrem em duas etapas: no primeiro (fotoprocessos do tipo I), ocorre a transferência de elétrons do estado tripleto do FS, que na presença de um substrato, forma o ânion superóxido capaz de ser transformado em peróxido de hidrogênio ou hidroxila, espécies consideradas citotóxicas. Já no fotoprocessos do tipo II, ocorre a transferência de energia do estado tripleto do FS para o oxigênio molecular, gerando o oxigênio singlete (1O_2) que é capaz de oxidar diversas biomoléculas (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004; DOLMANS; FUKUMURA; JAIN, 2003; DOUGHERTY, 1993; OCHSNER, 1997).

Figura 1. Diagrama de Jablonski. A luz em comprimento de onda específico é capaz de excitar o FS o levando ao seu estado tripleto, onde pode ocorrer a transferência de elétrons para o oxigênio molecular e gerar as espécies reativas de oxigênio. O FS pode perder sua energia também por fluorescência e voltar do estado tripleto para o fundamental.

Fonte: Autoria própria.

O oxigênio singlete apresenta uma meia vida curta de 10^{-4} a 10^{-8} segundos e baixa difusão (< 200 nm), implicando apenas na oxidação de biomoléculas que estão próximas a ele. Dessa forma, as relações entre a concentração e o tipo do FS além das concentrações do substrato e do oxigênio molecular são de extrema importância para a efetividade da IF (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004; SMIJS *et al.*, 2008).

O princípio da inativação fotodinâmica antimicrobiana (IFA) ocorre pela oxidação de alvos celulares não específicos (múltiplos alvos), diminuindo assim a possibilidade de desenvolvimento de microrganismos resistentes, quando comparada aos antimicrobianos convencionais que apresentam alvos celulares específicos. Ainda, outra vantagem de utilização dessa alternativa terapêutica é a capacidade de matar ou inativar, tanto as células metabolicamente ativas como leveduras e hifas, quanto às estruturas celulares quiescentes como conídios e microconídios (BRASCH *et al.*, 2017; DAVIES *et al.*, 2016).

1.2. Fotossensibilizadores e fontes de luz utilizadas na inativação fotodinâmica

Os fotossensibilizadores (FS) são compostos químicos que preferencialmente possuem absorção máxima entre 600 e 800 nm, podendo ser classificados em quatro grandes grupos químicos: corantes fenotiazínicos, clorinas, hematoporfirinas e ftalocianinas (ABRAHAMSE; HAMBLIN, 2016; CALZAVARA-PINTON *et al.*, 2012; DOUGHERTY *et al.*, 1993). Estes compostos apresentam pouca ou nenhuma toxicidade quando não ativados por uma fonte luminosa e devem apresentar características físico-químicas que permitam sua internalização ou ligação à célula alvo. Propriedades como carga e capacidade de solubilização, especificidade pela célula alvo, ativação em comprimento de onda ótimo para absorção celular e alta capacidade de produção de oxigênio singlete são fatores que influenciam na eficácia da IF (DAI *et al.*, 2012; KOLIC *et al.*, 2016).

Entre os FS utilizados na IFA de fungos, podemos destacar o uso dos fenotiazínicos que são compostos de estrutura tricíclica e geralmente catiônicos. O azul de metileno (MB), azul de toluidina (TBO), novo azul de metileno (NMBN) e derivado não comercial do MB 1,11-Diethyl-2,2,4,8,10,10-hexamethyl-1,2,3,4,8,9,10,11-octahydrodipyrido [3,2-b:2',3'-i] phenothiazinium hydrogensulphate (S137) (DE MENEZES *et al.*, 2014b), são FS fenotiazínicos capazes de gerar altas quantidades de EROs e apresentam absorção máxima entre 620 a 660 nm (WAINWRIGHT *et al.*, 1996; WAINWRIGHT, 1998). A utilização de FS fenotiazínicos tem apresentado sucesso na inativação de fungos leveduriformes como *Saccharomyces cerevisiae* (ITO; KOBAYASHI, 1977), *Candida albicans* (RODRIGUES *et al.*, 2013a; TEICHERT *et al.*, 2002) e fungos filamentosos como *Penicillium chrysogenum* (GOMES *et al.*, 2011), *Colletotrichum acutatum*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* e *Fusarium moliniforme* (DE MENEZES *et al.*, 2014b, 2016).

As fontes luminosas utilizadas para a IF são lasers e arranjos de *light-emitting diode* (LED). O comprimento de onda a ser definido na aplicação da IFA depende das características químicas do FS. Geralmente é escolhido um comprimento de onda onde ocorre a absorção máxima de luz pelo composto. Para os compostos fenotiazínicos a fonte de luz geralmente varia entre 600 e 660 nm (DAI *et al.*, 2012; DE MENEZES *et al.*, 2014b).

1.3. Inativação fotodinâmica de fungos

Diversos grupos de pesquisa têm reportado resultados promissores em relação à eficiência da IFA. Fungos filamentosos do gênero *Fusarium*, *Aspergillus*, *Trichophyton* e *Colletotrichum* têm sido utilizados para o estudo do efeito da IFA devido à sua grande importância clínica e agrônômica (ARBOLEDA *et al.*, 2014; BALTAZAR *et al.*, 2015; DE

MENEZES et al., 2014b; DE MENEZES *et al.*, 2016). Também foram reportados estudos da IFA de fungos leveduriformes como *Candida albicans* e *Cryptococcus* spp., incluindo avaliação dos efeitos da IFA em biofilmes e tubo germinativo (TEICHERT *et al.*, 2002; RODRIGUES et al., 2012; PRATES *et al.*, 2013; FREIRE *et al.*, 2017).

Os diversos danos causados pela IFA às células têm sido avaliados de forma mais abrangente por microscopia, citometria de fluxo e técnicas moleculares. A determinação da internalização e localização do FS podem ser avaliadas por microscopia confocal, enquanto a microscopia eletrônica de transmissão e a de varredura podem ser utilizadas para determinar danos ao núcleo e à parede celular, respectivamente (SMIJS *et al.*, 2008; SO *et al.*, 2010). A citometria de fluxo é capaz de avaliar danos à membrana e ao material genético (SO *et al.*, 2010; ALMEIDA *et al.*, 2012).

O conhecimento da interação do FS com a célula fúngica é um dos fatores mais importantes para avaliar a eficiência da IFA. Existem FS que são capazes de penetrar na célula microbiana, outros que se ligam à superfície celular, mas não penetram e outros que não chegam a se ligar e nem penetrar na célula (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004; DE MENEZES *et al.*, 2014a, 2014b). As interações são determinadas pelas características físico-químicas dos FS, da célula alvo e das condições do meio. A importância do estudo dessas interações garante conhecimento do modo de ação da IFA e facilita na escolha de alternativas que possam melhorar a eficiência de entrega dos FS à célula alvo (FUCHS *et al.*, 2007; GONZALES *et al.*, 2010). A utilização de mecanismos de entrega de fármacos tem sido explorada no sentido de permitir maior seletividade para o tecido alvo. A acumulação do fármaco/corante no sítio específico de ação minimiza os possíveis efeitos adversos que a administração do fármaco pode causar, além de promover o máximo efeito fotodinâmico, otimizando ainda mais o processo (YANO *et al.*, 2011).

1.4. Nanotecnologia

De acordo com o *Food and Drug Administration* (FDA), a nanotecnologia é a ciência que estuda o processo para produção, caracterização e aplicação de materiais em uma escala de 1 a 100 nm. Partículas acima da escala são consideradas nanopartículas se suas propriedades físicas, químicas e biológicas forem modificadas devido à redução do seu tamanho (FDA, 2017).

A redução do tamanho de materiais promove a geração de diversas características e novas propriedades como, por exemplo, maior reatividade, resistência, aumento da área de

superfície e interações específicas com os sistemas biológicos. Atualmente, pesquisas sobre nanociência conferiram à mesma um papel dinâmico nas áreas de ciências, biologia molecular, medicina e biotecnologia. A partir da descoberta de novas tecnologias o entendimento sobre processos biológicos, desenvolvimento de drogas, sistemas de entrega e aplicação ambiental, tornou os nanobiossistemas um grande alvo de pesquisa, que tem crescido cada vez mais com o passar dos anos (BHUSHAN, 2017). Dentre as diversas aplicações médicas dos nanomateriais, podemos citar: (i) a entrega da droga, onde os nanomateriais podem ser utilizados como veículos carreadores de drogas, as quais serão levadas até sítios específicos ou células alvo e liberadas rapidamente. Estas nanopartículas podem ser programadas para liberar drogas de acordo com as variações do meio como pH, temperatura e potencial redox (BOZZUTO; MOLINARI, 2015); (ii) o diagnóstico *in vitro* e *in vivo*, em que as nanopartículas metálicas e de carbono possuem propriedades que possibilitam o seu uso no desenvolvimento de sensores. Nanomateriais de carbono são amplamente utilizados em biossensores devido a sua alta capacidade de condução (BOLLELLA *et al.*, 2017), enquanto nanopartículas metálicas apresentam o fenômeno denominado Ressonância de Plasmon de Superfície Localizado (RPSL), que consiste na oscilação coletiva dos elétrons livres da nanopartícula metálica, criando uma densidade de carga (banda de *plasmon*) em sua superfície. Sendo assim, a medida que qualquer molécula se ligar a uma nanopartícula a frequência de vibração dos elétrons sofre variações (HUANG *et al.*, 2018). Ainda, nanopartículas de ouro possuem capacidade de emitir luz quando excitadas em determinados comprimentos de onda, sendo utilizadas para buscar, atingir e mapear a presença de tumores (WANG *et al.*, 2018a); (iii) a técnica de imagem *in vivo* em que as nanopartículas podem ser utilizadas como agente de contraste para técnicas de imagem como raios-X e ressonância magnética. Elas agem proporcionando uma biodistribuição favorável além de garantir uma boa qualidade do agente de contraste (BAO; SHERWOOD; SUN, 2018); (iv) os biomateriais, pois a agregação de materiais nanoparticulados pode garantir e melhorar propriedades mecânicas de um material ou permitir que ele se torne biocompatível no caso de implantes medicinais (WANG *et al.*, 2018b); e (v) as drogas e a terapia os quais dependendo da nanopartícula, algumas possuem efeito terapêutico devido às suas propriedades únicas que se diferem do restante de moléculas consideradas fármacos. Por exemplo, nanopartículas de prata (AgNPs) apresentam um grande potencial bactericida e podem ser utilizadas no desenvolvimento de novos antimicrobianos contra bactérias e fungos multirresistente (SAFARPOOR *et al.*, 2018). Sendo assim, podemos definir nanomedicina como a ciência capaz de explorar materiais com propriedades únicas na escala nanométrica para fins

diagnósticos, avaliação e controle de processos biológicos, tratamento e prevenção de doenças (BOZZUTO; MOLINARI, 2015).

Dentre as nanopartículas mais utilizadas na área biomédica, podemos destacar as AgNPs que possuem potencial bactericida devido ao aumento da área de superfície que a escala nano oferece. Com o passar dos anos, a descoberta de novos antimicrobianos ou a potencialização dos existentes, tornou-se uma área promissora de pesquisa, pois houve um crescimento significativo no número de cepas multirresistentes (SAFARPOOR *et al.*, 2018; SILVÁN JIMÉNEZ *et al.*, 2018).

1.5. Síntese de nanopartículas de prata

Existem duas formas gerais de síntese de nanopartículas metálicas: o processo *bottom-up*, no qual os materiais são construídos a partir de componentes moleculares e o processo *top-down*, no qual nanopartículas são feitas a partir de partes maiores da matéria-prima (GREGORCZYK; KNEZ, 2016). Entre estes, os métodos físicos, químicos e biológicos são utilizados para a síntese de nanopartículas de prata (AgNPs), porém os dois primeiros métodos demandam grande quantidade de energia, apresentam um elevado custo, além de utilizar agentes tóxicos que podem afetar o meio ambiente e o ser humano. Por exemplo, em um processo eletroquímico baseado na dissolução de um ânodo metálico em um solvente para a síntese de AgNP de 2 a 7 nm são utilizados compostos químicos como ácido sulfúrico, brometo de tetrabutilamonio e óxido de alumínio (JUNG *et al.*, 2006; KUZMIN *et al.*, 2010; L. RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ; M. C. BLANCO; LÓPEZ-QUINTELA, 2000). Em processos químicos, alguns agentes ficam adsorvidos na parede das nanopartículas, levando a efeitos adversos em relação à aplicação biomédica. Por sua vez, a síntese utilizando organismos vivos pode permitir uma maior biocompatibilidade para o desenvolvimento de produtos com aplicações farmacêuticas (PRATHNA *et al.*, 2010).

O método biológico utiliza sistemas vivos capazes de produzir nanopartículas metálicas de uma forma limpa, não tóxica e sustentável (MOHANPURIA; RANA; YADAV, 2008). Bactérias, algas, leveduras e fungos apresentam grande potencial redutor de íons metálicos, dessa forma eles são capazes de aglomerar átomos e sintetizar nanopartículas de uma forma sustentável definida pelo termo *eco-friendly*, ou seja, que não causa danos ao meio ambiente. A biossíntese de nanopartículas pode ser feita a partir de extratos de plantas como *Opuntia ficus-indica* (GADE *et al.*, 2010), bactérias (DAS *et al.*, 2014; ELBESHEHY; ELAZZAZY; AGGELIS, 2015), algas (PATEL *et al.*, 2015) e fungos (GADE *et al.*, 2014;

XUE *et al.*, 2016). Entre os organismos utilizados, podemos destacar os fungos, os quais possuem características singulares frente a outros organismos. Eles podem ser cultivados em meios simples, sem adição de agentes complexos. Na maioria dos casos, a síntese de nanopartículas ocorre de forma extracelular, o que garante uma facilidade no processo de separação. Os fungos do gênero *Fusarium* (DURÁN *et al.*, 2005; HUSSEINY; SALAH; ANTER, 2015) e *Penicillium* (DU *et al.*, 2015) apresentam um grande potencial para agir como “nanofábricas” conforme descrito previamente.

1.6. Nanopartículas e a inativação fotodinâmica antimicrobiana

A inativação fotodinâmica antimicrobiana (IFA) é uma alternativa terapêutica altamente promissora para o tratamento de infecções fúngicas, bacterianas e parasitárias (CARMELLO *et al.*, 2015). Um dos grandes desafios é endereçar corretamente o FS, aumentar a eficácia da IFA utilizando a menor concentração de FS, o menor tempo e um tipo de luz que se encaixa na janela terapêutica (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004, 2005).

A nanotecnologia vem contribuindo para esse campo de pesquisa pelo desenvolvimento de nanocarreadores como lipossomos, nanopartículas poliméricas, nanoemulsões e outros sistemas (ALLEN; CULLIS, 2013; CHENG *et al.*, 2013). As nanopartículas metálicas (AgM) também tem se mostrado eficientes quando associadas a fotossensibilizadores, sendo para endereçá-los corretamente (KAUTZKA *et al.*, 2017) e/ou para que juntos possam produzir efeitos que melhoram a eficiência da IFA (KAUTZKA *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2013; SHERWANI *et al.*, 2015). Diversos trabalhos têm focado no potencial das AgM para uso na IFA. Nanopartículas de ouro associadas com ftalocianina, por exemplo, aumentaram consideravelmente a produção de oxigênio singlete *in vitro* (DUNCAN C. HONE *et al.*, 2002). Ainda, nanopartículas de ouro associadas com fenotiazínicos foram capazes de aumentar o efeito da inativação fotodinâmica no tratamento de infecções por *C. albicans* em camundongos (SHERWANI *et al.*, 2015).

As nanopartículas de prata (AgNPs) também são promissoras para o uso em inativação fotodinâmica, pois além de sua ação natural antimicrobiana, quando complexadas/associadas com FS atingem a capacidade de reduzir a formação de biofilme por *Streptococcus mutans* (MISBA; KULSHRESTHA; KHAN, 2016). As infecções parasitárias também foram estudadas quanto à ação de AgNPs associadas com FS e demonstraram bons resultados quanto à inativação do patógeno (NADHMAN *et al.*, 2014). Dessa forma podemos observar

que há a necessidade de explorar as AgM para o uso na IFA, principalmente no tratamento de infecções fúngicas.

1.7. Sistema biológico

Candida é um gênero de fungo leveduriforme do filo Ascomycota e composto de diversas espécies que fazem parte da microbiota normal humana, colonizando especialmente áreas de mucosa como cavidade oral e trato vaginal. Em algumas espécies a forma morfológica pode ser alterada em determinados estágios do desenvolvimento, onde ocorre a formação de pseudo-hifas e hifas. Essas características morfológicas apresentam uma grande influência na virulência e importância no diagnóstico de *Candida* (HAYNES, 2001; KIM; SUDBERY, 2011). No âmbito clínico a espécie de maior importância é a *C. albicans*, responsável por um dos maiores índices de infecções fúngicas em indivíduos imunocomprometidos. Cerca de 90% pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam candidíase (DE REPENTIGNY; LEWANDOWSKI; JOLICOEUR, 2004; HAYNES, 2001; LEIGH; SHETTY; FIDEL, 2004). Existem também casos de candidíase em indivíduos que não são imunossuprimidos, como no caso de mulheres saudáveis, mas com desequilíbrio corporal da microbiota por fatores como alimentação, higiene, estresse, baixa na resposta do sistema imune, entre outros. Nesta situação, *C. albicans* que compõe a microbiota normal do trato vaginal pode se tornar patogênica e causar a doença infecciosa. Cerca de mais de 60% das mulheres já desenvolveram ou irão desenvolver candidíase (SOBEL, 2016). A terapia antifúngica utilizada para casos de infecções mucocutâneas é a administração tópica de antifúngicos da classe dos azóis ou polienos, com a administração complementar de fluconazol ou itraconazol por via oral. No caso de infecções graves o tratamento é mais prolongado, podendo durar semanas a meses, sendo a anfotericina B intravenosa utilizada em ambiente hospitalar (ARENDRUP, 2014; FOTHERGILL *et al.*, 2014).

Fusarium é um gênero de fungos filamentosos do filo Ascomycota que podem ser encontrados em diferentes ambientes como solo, plantas e água. São fungos saprófitos no meio ambiente, podendo também ser fitopatogênicos. Além disso, estes fungos vêm apresentando um crescente aumento nas infecções fúngicas relacionadas a pacientes imunossuprimidos (*e.g.* idosos, SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), transplantados de órgãos sólidos e medula óssea), doenças oncológicas, hematológicas e autoimunes (Muhammed *et al.*, 2013). A reprodução destes fungos pode ocorrer de forma assexuada, sendo através de esporos assexuais (conídios) do tipo microconídios,

macroconídios e clamidósporos. Independente do tipo de estrutura, todas são responsáveis pela disseminação e manutenção da espécie no meio ambiente. As estruturas reprodutivas estão relacionadas também com o processo de infecção no organismo hospedeiro (NELSON; DIGNANI; ANAÏSSIE, 1994; NUCCI *et al.*, 2004). Entre as espécies de *Fusarium* capazes de infectar seres humanos, são destacados *F. solani*, *F. oxysporum* e *F. moniliforme*, as quais apresentam uma resistência a diversos antifúngicos. Nos casos de fusariose, o tratamento inicial consiste em altas doses do antifúngico poliênico anfotericina B, ou utilização de anfotericina B em associação com voriconazol, um antifúngico azólico de terceira geração (GODOY *et al.*, 2004; NUNES *et al.*, 2011; INANO *et al.*, 2013). Os casos mais comuns e frequentes de fusariose são queratites e onicomicoses. Porém, tem-se observado um aumento de infecções subcutâneas e disseminadas, especialmente em seres humanos com o sistema imunológico comprometido (GODOY *et al.*, 2004; REKHA; KINDO; RAVI, 2008). Indivíduos que são submetidos a intensos tratamentos com fármacos quimioterápicos, corticóides ou que apresentam doenças causadoras de imunossupressão, são os mais susceptíveis a infecções causadas por fungos. Adicionalmente, longos períodos de tratamento antifúngico são necessários para que não ocorra a evolução da doença e agravamento do quadro clínico do paciente (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2008; GUPTA; COOPER, 2008; HO *et al.*, 2016). Como consequência da intensa utilização de drogas antifúngicas bem como a interrupção do tratamento ou uso indiscriminado torna inevitável a seleção de linhagens resistentes (DAI *et al.*, 2012; PFALLER, 2012).

2. Justificativa

O constante aparecimento de espécies fúngicas resistentes aos antifúngicos comerciais é uma das grandes preocupações no âmbito da saúde pública. O acometimento de indivíduos imunocomprometidos por micoses oportunistas tem aumentado de forma significativa provocando o agravamento dos casos desses pacientes. Diante disso, se faz necessário o estudo de novos fármacos e alternativas terapêuticas para o controle desses microrganismos. A inativação fotodinâmica antimicrobiana (IFA) apresenta um grande potencial no tratamento de infecções por fungos patogênicos. Esta pode eliminar uma infecção de forma eficiente e adicionalmente apresenta baixo custo, baixa toxicidade e reduzido tempo de exposição ao fármaco. Os FS fenotiazínicos são compostos utilizados na IFA e a exploração do seu potencial trará avanços nessa área. Sendo assim, estima-se que a associação dessa classe de

11. Referências bibliográficas

ABBAS, Seyed; ABADI, Hashemi-Najaf. **Controlled Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using Culture Supernatant of Filamentous Fungus**Iran. **J. Chem. Chem. Eng. Hamed** S. et al. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.ijcce.ac.ir/article_25020_d8675584558408db5b722bdcd5b989c9.pdf>. Acesso em: 20 set. 2018.

ABRAHAMSE, Heidi; HAMBLIN, Michael R. New photosensitizers for photodynamic therapy. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 473, n. 4, 2016. Disponível em: <<http://www.biochemj.org/content/473/4/347>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

AHMAD, Absar et al. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 313–318, 2003. a. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776502001741>>. Acesso em: 28 ago. 2018.

AHMAD, Absar et al. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 313–318, 2003. b. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776502001741>>. Acesso em: 13 set. 2018.

AL-HATMI, Abdullah MS et al. Global molecular epidemiology and genetic diversity of *Fusarium*, a significant emerging group of human opportunists from 1958 to 2015. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. e124, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/emi.2016.126>>. Acesso em: 24 maio. 2017.

ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. et al. Antifungal susceptibility profile of clinical *Fusarium* spp. isolates identified by molecular methods. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 805–809, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkn022>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

ALLEN, Theresa M.; CULLIS, Pieter R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 36–48, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X12002980>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

ALMEIDA, Luciane M. et al. Cell Survival and Altered Gene Expression Following Photodynamic Inactivation of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 88, n. 4, p. 992–1000, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.2012.01112.x>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

ARBOLEDA, Alejandro et al. Assessment of Rose Bengal Versus Riboflavin Photodynamic Therapy for Inhibition of Fungal Keratitis Isolates. **American Journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 158, n. 1, p. 64–70.e2, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414002104>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

ARENDRUP, M. C. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 20, n. s6, p. 42–48, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14603311>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

BALTAZAR, L. M. et al. Photodynamic therapy efficiently controls dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* in a murine model. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 172, n. 3, p. 801–804, 2015. a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.13494>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

BALTAZAR, Ludmila M. et al. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 6, p. 202, 2015. b. Disponível em: <http://www.frontiersin.org/Fungi_and_Their_Interactions/10.3389/fmicb.2015.00202/abstract>. Acesso em: 19 jun. 2017.

BAO, Y.; SHERWOOD, J. A.; SUN, Z. Magnetic iron oxide nanoparticles as T_1 contrast agents for magnetic resonance imaging. **Journal of Materials Chemistry C**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 1280–1290, 2018. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C7TC05854C>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

BAWASKAR, Manisha et al. A New Report on Mycosynthesis of Silver Nanoparticles by *Fusarium culmorum*. **Current Nanoscience**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 376–380, 2010. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4137&volume=6&issue=4&spage=376>>. Acesso em: 20 set. 2018.

BHATTACHARJEE, Sourav. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 235, p. 337–351, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916303832>>. Acesso em: 20 set. 2018.

BHUSHAN, Bharat. Introduction to Nanotechnology. In: [s.l.] : Springer, Berlin, Heidelberg, 2017. p. 1–19.

BOLLELLA, P. et al. Improved DET communication between cellobiose dehydrogenase and a gold electrode modified with a rigid self-assembled monolayer and green metal nanoparticles: The role of an ordered nanostructuration. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 88, p. 196–203, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566316307849>>. Acesso em: 14

mar. 2018.

BOZZUTO, Giuseppina; MOLINARI, Agnese. Liposomes as nanomedical devices. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], v. 10, p. 975–99, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678787>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

BRASCH, Jochen et al. Inhibition of dermatophytes by photodynamic treatment with curcumin. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 66, n. Suppl 1, p. myw139, 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1093/mmy/myw139>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

BRENNAN, Marc et al. Correlation between virulence of *Candida albicans* mutants in mice and *Galleria mellonella* larvae. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 153–157, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00617.x>>. Acesso em: 19 nov. 2019.

CALZAVARA-PINTON, Piergiacomo et al. Photodynamic Antifungal Chemotherapy†. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 88, n. 3, p. 512–522, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.2012.01107.x>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

CARMELLO, Juliana Cabrini et al. Genotoxic effect of photodynamic therapy mediated by curcumin on *Candida albicans*. **FEMS Yeast Research**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 274–8, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/femsyr/article-lookup/doi/10.1093/femsyr/fov018>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

CASTANO, Ana P.; DEMIDOVA, Tatiana N.; HAMBLIN, Michael R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 279–293, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100005000074>>. Acesso em: 19 jun.

2017.

CASTANO, Ana P.; DEMIDOVA, Tatiana N.; HAMBLIN, Michael R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–23, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048553>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

CHENG, Ru et al. Dual and multi-stimuli responsive polymeric nanoparticles for programmed site-specific drug delivery. **Biomaterials**, [s. l.], v. 34, n. 14, p. 3647–3657, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961213001397>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DAI, Tianhong et al. Concepts and Principles of Photodynamic Therapy as an Alternative Antifungal Discovery Platform. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 3, p. 120, 2012. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00120/abstract>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DAS, Vidhya Lakshmi et al. Extracellular synthesis of silver nanoparticles by the Bacillus strain CS 11 isolated from industrialized area. **3 Biotech**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 121–126, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13205-013-0130-8>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DAVIES, A. et al. Cationic porphyrin-mediated photodynamic inactivation of Candida biofilms and the effect of miconazole. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 777–783, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011958>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DE MENEZES, H. D. et al. In Vitro Photodynamic Inactivation of Plant-Pathogenic Fungi *Colletotrichum acutatum* and *Colletotrichum gloeosporioides* with Novel Phenothiazinium Photosensitizers. **Applied and Environmental Microbiology**, [s. l.], v. 80, n. 5, p. 1623–1632, 2014. a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362436>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DE MENEZES, Henrique D. et al. Furocoumarins and coumarins photoinactivate *Colletotrichum acutatum* and *Aspergillus nidulans* fungi under solar radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 131, p. 74–83, 2014. b. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134414000177>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DE MENEZES, Henrique D. et al. In vitro photodynamic inactivation of plant-pathogenic fungi *Colletotrichum acutatum* and *Colletotrichum gloeosporioides* with Novel Phenothiazinium photosensitizers. **Applied and environmental microbiology**, [s. l.], v. 80, n. 5, p. 1623–32, 2014. c. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362436>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

DE MENEZES, Henrique Dantas et al. Photodynamic treatment with phenothiazinium photosensitizers kills both ungerminated and germinated microconidia of the pathogenic fungi *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme* and *Fusarium solani*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 164, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S101113441530049X>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DE REPENTIGNY, Louis; LEWANDOWSKI, Daniel; JOLICOEUR, Paul. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 729–59, table of contents,

2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15489345>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

DING, Rui et al. Hybrid photosensitizer based on amphiphilic block copolymer stabilized silver nanoparticles for highly efficient photodynamic inactivation of bacteria. **RSC Advances**, [s. l.], v. 6, n. 24, p. 20392–20398, 2016. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C6RA01660J>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DOLMANS, Dennis E. J. G. J.; FUKUMURA, Dai; JAIN, Rakesh K. TIMELINE: Photodynamic therapy for cancer. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 380–387, 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nrc1071>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

DOUGHERTY, Thomas J. PHOTODYNAMIC THERAPY. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 895–900, 1993. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.1993.tb04990.x>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

DU, Liangwei et al. Synthesis of small silver nanoparticles under light radiation by fungus *Penicillium oxalicum* and its application for the catalytic reduction of methylene blue. **Materials Chemistry and Physics**, [s. l.], v. 160, p. 40–47, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254058415300109>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DUNCAN C. HONE, † et al. Generation of Cytotoxic Singlet Oxygen via Phthalocyanine-Stabilized Gold Nanoparticles: A Potential Delivery Vehicle for Photodynamic Therapy. [s. l.], 2002. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la0256230>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DURÁN, Nelson et al. Mechanistic aspects of biosynthesis of silver nanoparticles by several

Fusarium oxysporum strains. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 8, 2005.

Disponível em: <<http://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-3155-3-8>>. Acesso em: 13 set. 2018.

DURÁN, Nelson et al. Fungi-Mediated Synthesis of Silver Nanoparticles: Characterization Processes and Applications. In: **Progress in Mycology**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2010. p. 425–449.

ELBESHEHY, Essam K. F.; ELAZZAZY, Ahmed M.; AGGELIS, George. Silver nanoparticles synthesis mediated by new isolates of *Bacillus* spp., nanoparticle characterization and their activity against Bean Yellow Mosaic Virus and human pathogens. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 6, p. 453, 2015. Disponível em: <http://www.frontiersin.org/Antimicrobials%2C_Resistance_and_Chemotherapy/10.3389/fmicb.2015.00453/abstract>. Acesso em: 14 mar. 2018.

FDA et al. Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials - Guidance for Industry. [s. l.], 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

FOTHERGILL, Annette W. et al. Impact of new antifungal breakpoints on antifungal resistance in *Candida* species. **Journal of clinical microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 994–7, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403302>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

FREIRE, F. et al. Photodynamic therapy of oral *Candida* infection in a mouse model. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 17, p. A42, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.094>>

FUCHS, Beth Burgwyn et al. Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to photodynamic inactivation is associated with cell wall integrity. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 2929–36, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548495>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

FUCHS, Beth Burgwyn et al. Methods for using *Galleria mellonella* as a model host to study fungal pathogenesis. **Virulence**, [s. l.], v. 1, n. 6, p. 475–482, 2010.

GADE, Aniket et al. Biofabrication of Silver Nanoparticles by *Opuntia ficus-indica*: In vitro Antibacterial Activity and Study of the Mechanism Involved in the Synthesis. **Current Nanoscience**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 370–375, 2010. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4137&volume=6&issue=4&spage=370>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

GADE, Aniket et al. Green synthesis of silver nanoparticles by *Phoma glomerata*. **Micron**, [s. l.], v. 59, p. 52–59, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096843281300200X>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

GIL-TOMÁS, Jesús et al. Lethal photosensitisation of *Staphylococcus aureus* using a toluidine blue O–tiopronin–gold nanoparticle conjugate. **Journal of Materials Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 35, p. 3739, 2007. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=b706615e>>. Acesso em: 24 set. 2018.

GODOY, P. et al. Onychomycosis Caused by *Fusarium Solani* and *Fusarium Oxysporum* In São Paulo, Brazil. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 157, n. 3, p. 287–290, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1023/B:MYCO.0000024186.32367.d4>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

GOMES, Maria C. et al. Photodynamic inactivation of *Penicillium chrysogenum* conidia by cationic porphyrins. **Photochemical & Photobiological Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1735, 2011. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c1pp05174a>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

GONZALES, Fernanda P. et al. Photodynamic Inactivation of Conidia of the Fungi *Metarhizium anisopliae* and *Aspergillus nidulans* with Methylene Blue and Toluidine Blue. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 86, n. 3, p. 653–661, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.2009.00689.x>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

GREGORCZYK, Keith; KNEZ, Mato. Hybrid nanomaterials through molecular and atomic layer deposition: Top down, bottom up, and in-between approaches to new materials. **Progress in Materials Science**, [s. l.], v. 75, p. 1–37, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079642515000717>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

GUPTA, Aditya K.; COOPER, Elizabeth A. Update in Antifungal Therapy of Dermatophytosis. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 166, n. 5–6, p. 353–367, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11046-008-9109-0>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

GURUNATHAN, Sangiliyandi et al. Multidimensional effects of biologically synthesized silver nanoparticles in *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and human lung (L132) and lung carcinoma A549 cells. **Nanoscale Research Letters**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 35, 2015. Disponível em: <<http://www.nanoscalereslett.com/content/10/1/35>>. Acesso em: 13 set. 2018.

HAYNES, Ken. Virulence in *Candida* species. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 591–596, 2001. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X01022375>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

HO, Joanne W. et al. Microbiological profiles of fungal keratitis: a 10-year study at a tertiary

referral center. **Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 5, 2016. Disponível em: <<http://www.joi-journal.com/content/6/1/5>>

HUANG, Chun-Jen et al. Neutralized chimeric DNA probe for detection of single nucleotide polymorphism on surface plasmon resonance biosensor. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 99, p. 170–175, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566317305109>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

HUSSEINY, Sherif Moussa; SALAH, Taher A.; ANTER, Hend A. Biosynthesis of size controlled silver nanoparticles by *Fusarium oxysporum*, their antibacterial and antitumor activities. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 225–231, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314853515000487>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

HWANG, In-sok et al. Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in *Candida albicans* through the increase of hydroxyl radicals. **FEBS Journal**, [s. l.], v. 279, n. 7, p. 1327–1338, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22324978>>. Acesso em: 24 set. 2018.

IDOWU, Mopelola; NYOKONG, Tebello. Photophysical and photochemical properties of zinc and aluminum phthalocyanines in the presence of magnetic fluid. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, [s. l.], v. 188, n. 2–3, p. 200–206, 2007.

IGNASIAK, Katarzyna; MAXWELL, Anthony. *Galleria mellonella* (greater wax moth) larvae as a model for antibiotic susceptibility testing and acute toxicity trials. **BMC Research Notes**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2017.

INANO, Shojiro et al. Combination therapy of voriconazole and terbinafine for disseminated fusariosis: case report and literature review. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 1173–1180, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X13700254>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

ISHIDA, Kelly et al. Silver nanoparticle production by the fungus *Fusarium oxysporum*: nanoparticle characterisation and analysis of antifungal activity against pathogenic yeasts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 109, n. 2, p. 220–228, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762014000200220&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 22 set. 2018.

ITO, Takashi; KOBAYASHI, Katsumi. IN VIVO EVIDENCE FOR THE PHOTODYNAMIC MEMBRANE DAMAGE AS A DETERMINING STEP OF THE INACTIVATION OF YEAST CELLS SENSITIZED BY TOLUIDINE BLUE. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 399–401, 1977. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.1977.tb07360.x>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

JANDER, Georg; RAHME, Laurence G.; AUSUBEL, Frederick M. Positive correlation between virulence of *Pseudomonas aeruginosa* mutants in mice and insects. **Journal of Bacteriology**, [s. l.], v. 182, n. 13, p. 3843–3845, 2000.

JAYASEELAN, Chidambaram et al. Green synthesis of gold nanoparticles using seed aqueous extract of *Abelmoschus esculentus* and its antifungal activity. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 45, p. 423–429, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092666901200653X>>. Acesso em: 24 set. 2018.

JUNG, Jae Hee et al. Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area. **Journal of Aerosol Science**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 1662–1670, 2006. Disponível

em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002185020600156X>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

KAUTZKA, Zofia et al. Light-triggered liposomal cargo delivery platform incorporating photosensitizers and gold nanoparticles for enhanced singlet oxygen generation and increased cytotoxicity. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], v. 12, p. 969–977, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203076>>. Acesso em: 22 maio. 2017.

KHAN, Shakir et al. Gold nanoparticles enhance methylene blue-induced photodynamic therapy: a novel therapeutic approach to inhibit *Candida albicans* biofilm. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], v. 7, p. 3245–57, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802686>>. Acesso em: 24 set. 2018.

KHATAMI, Mehrdad et al. Waste-grass-mediated green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of their anticancer, antifungal and antibacterial activity. **Green Chemistry Letters and Reviews**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 125–134, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17518253.2018.1444797>>. Acesso em: 24 set. 2018.

KIM, Joon; SUDBERY, Peter. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. **The Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 171–177, 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12275-011-1064-7>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

KIM, Keuk-Jun et al. Antifungal activity and mode of action of silver nano-particles on *Candida albicans*. **BioMetals**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 235–242, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769871>>. Acesso em: 24 set. 2018.

KITCHING, H.; KENYON, A. J.; PARKIN, I. P. The interaction of gold and silver

nanoparticles with a range of anionic and cationic dyes. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, [s. l.], v. 16, n. 13, p. 6050–6059, 2014. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C3CP55366C>>. Acesso em: 24 set. 2018.

KOLIC, Paulina E. et al. Synthesis and Characterization of Porphyrin-Based GUMBOS and NanoGUMBOS as Improved Photosensitizers. **The Journal of Physical Chemistry C**, [s. l.], v. 120, n. 9, p. 5155–5163, 2016. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jpcc.5b12013>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

KUZMIN, Petr G. et al. Silicon Nanoparticles Produced by Femtosecond Laser Ablation in Ethanol: Size Control, Structural Characterization, and Optical Properties. **The Journal of Physical Chemistry C**, [s. l.], v. 114, n. 36, p. 15266–15273, 2010. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp102174y>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

L. RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, *; M. C. BLANCO, And; LÓPEZ-QUINTELA, M. A. Electrochemical Synthesis of Silver Nanoparticles. [s. l.], 2000. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp001761r>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

LEIGH, Janet E.; SHETTY, Kishore; FIDEL, Paul L. Oral Opportunistic Infections in HIV-Positive Individuals: Review and Role of Mucosal Immunity. **AIDS Patient Care and STDs**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 443–456, 2004. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/1087291041703665>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

LIN, Jing et al. Photosensitizer-Loaded Gold Vesicles with Strong Plasmonic Coupling Effect for Imaging-Guided Photothermal/Photodynamic Therapy. **ACS Nano**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 5320–5329, 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn4011686>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

LONGHI, Carline et al. Combination of fluconazole with silver nanoparticles produced by *Fusarium oxysporum* improves antifungal effect against planktonic cells and biofilm of drug-resistant *Candida albicans*. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 428–432, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1093/mmy/myv036>>. Acesso em: 22 set. 2018.

MAHL, Dirk et al. Possibilities and limitations of different analytical methods for the size determination of a bimodal dispersion of metallic nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 377, n. 1–3, p. 386–392, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775711000586>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MAKAMA, Sunday et al. Effects of Systematic Variation in Size and Surface Coating of Silver Nanoparticles on Their In Vitro Toxicity to Macrophage RAW 264.7 Cells. **Toxicological Sciences**, [s. l.], v. 162, n. 1, p. 79–88, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/toxsci/article/162/1/79/4585007>>. Acesso em: 24 set. 2018.

MIE, Gustav. **Contributions to the optics of turbid media : particularly of colloidal metal solutions**. London: H.M.S.O., 1976. Disponível em: <<http://www.worldcat.org/title/contributions-to-the-optics-of-turbid-media-particularly-of-colloidal-metal-solutions/oclc/3551269>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MISBA, Lama; KULSHRESTHA, Shatavari; KHAN, Asad U. Antibiofilm action of a toluidine blue O-silver nanoparticle conjugate on *Streptococcus mutans* : a mechanism of type I photodynamic therapy. **Biofouling**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 313–328, 2016. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08927014.2016.1141899>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

MOHANPURIA, Prashant; RANA, Nisha K.; YADAV, Sudesh Kumar. Biosynthesis of

nanoparticles: technological concepts and future applications. **Journal of Nanoparticle Research**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 507–517, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11051-007-9275-x>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

MUKHERJEE, Krishnendu et al. Galleria mellonella as a model system for studying Listeria pathogenesis. **Applied and Environmental Microbiology**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 310–317, 2010.

MULVANEY, Paul. Surface Plasmon Spectroscopy of Nanosized Metal Particles. **Langmuir**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 788–800, 1996. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la9502711>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MYLONAKIS, Eleftherios et al. Galleria mellonella as a model system to study Cryptococcus neoformans pathogenesis. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 73, n. 7, p. 3842–3850, 2005.

NADHMAN, Akhtar et al. PEGylated silver doped zinc oxide nanoparticles as novel photosensitizers for photodynamic therapy against Leishmania. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 77, p. 230–238, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584914004249>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

NARBAND, Naima et al. Gold Nanoparticles Enhance the Toluidine Blue-Induced Lethal Photosensitisation of Staphylococcus aureus. **Current Nanoscience**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 409–414, 2008. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4137&volume=4&issue=4&spage=409>>. Acesso em: 24 set. 2018.

NELSON, P. E.; DIGNANI, M. C.; ANAISSIE, E. J. Taxonomy, biology, and clinical aspects of Fusarium species. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 479–504, 1994.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7834602>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

NUCCI, M. et al. Fusarium Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 38, n. 9, p. 1237–1242, 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/383319>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

NUNES, Maria do Carmo Pereira et al. Fatal right-sided endocarditis caused by Fusarium in an immunocompromised patient: a case report. **Mycoses**, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 460–462, 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0507.2010.01891.x>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

OCHSNER, M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 1–18, 1997. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1011134496074283>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

PABISCH, Silvia et al. Effect of interparticle interactions on size determination of zirconia and silica based systems - A comparison of SAXS, DLS, BET, XRD and TEM. **Chemical Physics Letters**, [s. l.], v. 521, p. 91–97, 2012.

PATEL, Vijay et al. Screening of cyanobacteria and microalgae for their ability to synthesize silver nanoparticles with antibacterial activity. **Biotechnology Reports**, [s. l.], v. 5, p. 112–119, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215017X14000575>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

PAZIANI, Mario Henrique et al. Antimicrobial photodynamic therapy with phenothiazinium photosensitizers in non-vertebrate model *Galleria mellonella* infected with *Fusarium*

keratoplasticum and Fusarium moniliforme. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 25, p. 197–203, 2019.

PFALLER, Michael A. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 125, n. 1, p. S3–S13, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934311009132>>. Acesso em: 23 maio. 2017.

PICOLI, Simone U. et al. Research Article Frontiers in Nanoscience and Nanotechnology Front Nanosci Nanotech. [s. l.], v. 2, n. 2, p. 107–110, 2016. Disponível em: <<https://www.oatext.com/pdf/FNN-2-117.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2018.

PRATES, Renato A. et al. Effect of Virulence Factors on the Photodynamic Inactivation of Cryptococcus neoformans. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. e54387, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0054387>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

RAMARAO, Nalini; NIELSEN-LEROUX, Christina; LERECLUS, Didier. The insect Galleria mellonella as a powerful infection model to investigate bacterial pathogenesis. **Journal of visualized experiments : JoVE**, [s. l.], n. 70, 2012.

RATO, Margarida et al. Epidemiologia das infeções fúngicas superficiais em Portugal - revisão de 3 anos (2014-2016). **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 269, 2018.

REKHA, Arcot; KINDO, Anupma J.; RAVI, Annamalai. Fusarium solani in the Post-transplant Patient: An Unusual Fungus. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 38–40, 2008. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734607313879>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

RODRIGUES, Gabriela B. et al. In Vitro Photodynamic Inactivation of *Cryptococcus neoformans* Melanized Cells with Chloroaluminum Phthalocyanine Nanoemulsion. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 88, n. 2, p. 440–447, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-1097.2011.01055.x>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

RODRIGUES, Gabriela B. et al. In vitro photodynamic inactivation of *Candida* species and mouse fibroblasts with phenothiazinium photosensitisers and red light. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 141–149, 2013. a. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100012001093>>. Acesso em: 30 jun. 2017.

RODRIGUES, Gabriela B. et al. In vitro photodynamic inactivation of *Candida* species and mouse fibroblasts with phenothiazinium photosensitisers and red light. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 141–149, 2013. b. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100012001093>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

RODRÍGUEZ-LEÓN, Ericka et al. Synthesis of silver nanoparticles using reducing agents obtained from natural sources (*Rumex hymenosepalus* extracts). **Nanoscale Research Letters**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 318, 2013. Disponível em: <<http://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/1556-276X-8-318>>. Acesso em: 13 set. 2018.

RUSSELL, P. E. A century of fungicide evolution. **The Journal of Agricultural Science**, [s. l.], v. 143, n. 1, p. 11–25, 2005. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0021859605004971>. Acesso em: 23 maio. 2017.

SAFARPOOR, Mohammad et al. Ultrasound-assisted extraction of antimicrobial compounds from *Thymus daenensis* and *Silybum marianum*: Antimicrobial activity with and without the presence of natural silver nanoparticles. **Ultrasonics Sonochemistry**, [s. l.], v. 42, p. 76–83,

2018. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350417717305059>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

SHARMA, Virender K.; YNGARD, Ria A.; LIN, Yekaterina. Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 145, n. 1–2, p. 83–96, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868608001449>>. Acesso em: 24 set. 2018.

SHERWANI, Mohd. Asif et al. Gold Nanoparticle-Photosensitizer Conjugate Based Photodynamic Inactivation of Biofilm Producing Cells: Potential for Treatment of *C. albicans* Infection in BALB/c Mice. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. e0131684, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148012>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

SILVÁN JIMÉNEZ, Jose Manuel et al. ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF GLUTATHIONE-STABILIZED SILVER NANOPARTICLES AGAINST CAMPYLOBACTER MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, p. 458, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00458/abstract>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

SMIJS, Threes G. M. et al. Morphological changes of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* after photodynamic treatment: a scanning electron microscopy study. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 315–325, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1080/13693780701836977>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

SO, Cheung-Wai et al. Photodynamic inactivation of *Candida albicans* by BAM-SiPc. **Mycoses**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 215–220, 2010. Disponível em:

<<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0507.2008.01688.x>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

SOBEL, J. D. Vulvovaginitis in healthy women. **Comprehensive Therapy**, [s. l.], v. 25, n. 6–7, p. 335–346, 1999. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF02944280>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

SOBEL, Jack D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 214, n. 1, p. 15–21, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815007164>>. Acesso em: 1 jul. 2017.

SOLEIMANI, Fatemeh Feiz et al. Green Synthesis of Different Shapes of Silver Nanostructures and Evaluation of Their Antibacterial and Cytotoxic Activity. **BioNanoScience**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 72–80, 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12668-017-0423-1>>. Acesso em: 20 set. 2018.

T.C., Prathna et al. Biomimetic Synthesis of Nanoparticles: Science, Technology & Applicability. In: **Biomimetics Learning from Nature**. [s.l.] : InTech, 2010.

TEICHERT, M. C. et al. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 155–160, 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079210402658913>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

VAN DONG, Pham et al. Chemical synthesis and antibacterial activity of novel-shaped silver nanoparticles. **International Nano Letters**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 9, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1186/2228-5326-2-9>>. Acesso em: 21 set. 2018.

VANKAYALA, Raviraj et al. Metal Nanoparticles Sensitize the Formation of Singlet Oxygen. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 50, n. 45, p. 10640–10644,

2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201105236>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

VIVEK, Marimuthu et al. Biogenic Silver Nanoparticles by Gelidiella acerosa Extract and their Antifungal Effects. **Avicenna journal of medical biotechnology**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 143–8, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408653>>. Acesso em: 24 set. 2018.

WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 13–28, 1998. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/42.1.13>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

WAINWRIGHT, Mark et al. Non-porphyrin photosensitizers in biomedicine. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 351, 1996. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=cs9962500351>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

WAINWRIGHT, Mark; MCLEAN, Andrew. **Rational design of phenothiazinium derivatives and photoantimicrobial drug discovery** *Dyes and Pigments* Elsevier Ltd, , 2017.

WANG, Peng et al. Thermo-triggered Release of CRISPR-Cas9 System by Lipid-Encapsulated Gold Nanoparticles for Tumor Therapy. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 57, n. 6, p. 1491–1496, 2018. a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201708689>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

WANG, Ying et al. Alginic Acid-Aided Dispersion of Carbon Nanotubes, Graphene, and Boron Nitride Nanomaterials for Microbial Toxicity Testing. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 76, 2018. b. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2079-4991/8/2/76>>. Acesso em: 14

mar. 2018.

WILLETS, Katherine A.; VAN DUYN, Richard P. Localized Surface Plasmon Resonance Spectroscopy and Sensing. **Annual Review of Physical Chemistry**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 267–297, 2007. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.physchem.58.032806.104607>>. Acesso em: 17 set. 2018.

XUE, Baiji et al. Biosynthesis of silver nanoparticles by the fungus *Arthroderma fulvum* and its antifungal activity against genera of *Candida*, *Aspergillus* and *Fusarium*. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], v. 11, p. 1899–906, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217752>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

YANO, Shigenobu et al. Current states and future views in photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 46–67, 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389556711000335>>. Acesso em: 19 jun. 2017.