



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR
BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

PEDRO VICTOR COELHO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA
PROMETAZINA CONTRA CEPAS CLÍNICAS DO GÊNERO *Candida***

FORTALEZA 2025

PEDRO VICTOR COELHO DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA
PROMETAZINA CONTRA CEPAS CLÍNICAS DO GÊNERO *Candida*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dr^a. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia

.

FORTALEZA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S237a Santos, Pedro Victor Coelho dos.
Avaliação da atividade antimicrobiana e antibiofilme da prometazina contra cepas clínicas do gênero *Candida* / Pedro Victor Coelho dos Santos. – 2025.
36 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Biotecnologia, Fortaleza, 2025.
Orientação: Profa. Dra. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.
1. *Candida* spp. 2. Biofilme. 3. Prometazina. 4. Infecção trato urinário. 5. Cateter. I. Título.
CDD 661
-

PEDRO VICTOR COELHO DOS SANTOS

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA
PROMETAZINA CONTRA CEPAS CLÍNICAS DO GÊNERO *Candida*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Biotecnologia do
Centro de Ciências da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de bacharel em Biotecnologia.

Aprovada em: 25/02/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia (Orientadora) Universidade
Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Vinicius Carvalho Pereira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

A minha mãe, Teresa Cristina Ricardo Coelho.

A todos os meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, sabedoria e perseverança que me guiaram ao longo dessa jornada.

A minha família que sempre me apoiou e me deu meios para conseguir realizar meus sonhos, em especial a minha mãe Teresa Cristina Ricardo Coelho que é minha base e minha maior inspiração de vida.

À Profª. Drª. Débora Castelo Branco por ter me acolhido e dado a oportunidade de fazer parte do laboratório de bacteriologia, pela confiança, carinho, apoio e orientação.

Aos membros da banca por todas as considerações e contribuições feitas ao trabalho.

Aos meus colegas da Graduação, essa família que a Biotecnologia me deu foi fundamental nessa jornada, apoiando e me incentivando a nunca desistir, onde pude criar memórias que levarei para o resto da vida.

Aos meus amigos de fora da universidade, por todo o companheirismo e por tornarem minha vida mais leve e divertida.

A todos os meus amigos do GrAMM, por toda a ajuda, todo o conhecimento compartilhado e por estarem dividindo experiências nessa rotina laboratorial, agradeço a paciência, os incentivos e os conselhos.

À Universidade Federal de Ceará, pela oportunidade e estrutura ao longo dos anos.

Ao CNPQ por tornar possível o desenvolvimento dessa pesquisa.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Este momento é o reflexo de uma caminhada que não foi percorrida sozinha, e por isso, sou imensamente grato.

RESUMO

As infecções no trato urinário associadas a cateter (ITUAC) representam um grave problema de saúde pública, sendo frequentemente causadas por microrganismos do gênero *Candida*, capazes de formar biofilmes em dispositivos médicos. Os biofilmes conferem resistência aos antifúngicos convencionais, tornando o tratamento dessas infecções desafiador. A prometazina, pertencente da classe das fenotiazinas tradicionalmente utilizado como anti-histamínico e antiemético, tem demonstrado atividade antimicrobiana e antibiofilme. Este estudo avaliou a atividade antimicrobiana e antibiofilme da prometazina (PMZ) contra cepas clínicas de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*, impregnada em fragmentos de cateter. Foram determinadas as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da PMZ por meio de testes de microdiluição em caldo, seguindo o protocolo M27 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), e a atividade antibiofilme foi analisada por ensaios de quantificação de biomassa e contagem de unidades formadoras de colônia (UFC). Os resultados demonstraram que a PMZ inibiu o crescimento planctônico das cepas de *Candida* spp. com CIMs variando entre 48,48 e 390,4 µg/mL. A PMZ também reduziu significativamente a formação de biofilmes em concentrações correspondentes à CIM ($p \leq 0,05$). A impregnação de cateteres com PMZ resultou em uma redução significativa na formação de unidades formadoras de colônias (UFC) em comparação ao grupo controle, evidenciando seu potencial como estratégia preventiva contra infecções associadas a dispositivos médicos. Conclui-se que a PMZ possui atividade antifúngica e antibiofilme promissora, podendo ser explorada como uma alternativa terapêutica e preventiva contra infecções fúngicas relacionadas a biofilmes.

Palavras-chave: *Candida* spp.; biofilme; prometazina; infecção do trato urinário; cateter

ABSTRACT

Catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs) represent a significant public health problem, often caused by microorganisms of the genus *Candida*, which are capable of forming biofilms on medical devices. Biofilms confer resistance to conventional antifungal treatments, making the management of these infections particularly challenging. Promethazine, a phenothiazine traditionally used as an antihistamine and antiemetic, has demonstrated antimicrobial and antibiofilm activity. This study evaluated the antimicrobial and antibiofilm activity of promethazine (PMZ) against clinical strains of *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, and *Candida tropicalis*, as well as its efficacy when impregnated in catheter fragments. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of PMZ were determined using broth microdilution assays following the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27 protocol, and antibiofilm activity was assessed through biomass quantification and colony-forming unit (CFU) counting assays. The results showed that PMZ inhibited the planktonic growth of *Candida spp.* with MICs ranging from 48.48 to 390.4 µg/mL. PMZ also significantly reduced biofilm formation at concentrations corresponding to the MIC ($p \leq 0.05$). The impregnation of catheters with PMZ resulted in a significant reduction in CFU formation compared to the control group, highlighting its potential as a preventive strategy against device-associated infections. In conclusion, PMZ exhibits promising antifungal and antibiofilm activity and could be explored as a therapeutic and preventive alternative against biofilm-related fungal infections.

Keywords: *Candida* spp.; biofilm; promethazine; urinary tract infection; catheter

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Etapas da patogênese das infecções do trato urinário e infecção do trato urinário associado a cateter.....	13
Figura 2	Estrutura do cateter vesical de demora.....	15
Figura 3	Ciclo de formação do biofilme de <i>C. albicans</i>	17
Figura 4	Fórmula estrutural da prometazina.....	18
Figura 5	Desenho esquemático para o teste de sensibilidade baseado no protocolo M27-A3 CLSI (2017).....	22
Figura 6	Desenho esquemático da montagem da placa para teste de formação de biofilme.....	24
Figura 7	Desenho esquemático para impregnação dos fragmentos de cateter com prometazina.....	25
Figura 8	Desenho esquemático do protocolo de formação de biofilme em cateteres impregnados.....	26
Figura 9	Comparação do crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC) de <i>Candida glabrata</i> (cepa ATCC 2001) em placas de Petri.....	30

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Ação da prometazina (PMZ) sobre a formação de biofilmes por *Candida albicans* (n=3), *Candida tropicalis* (n=3), *Candida parapsilosis* (n=3) e *Candida glabrata* (n=3). Dados expressos como média e desvio padrão da absorbância da biomassa, mensurada pela coloração com cristal violeta.....28
- Gráfico 2** Efeito da impregnação de cateteres de Foley com prometazina (1.952 µg/mL = 10x CIM modal) sobre a formação de biofilmes por *Candida* spp. (n=8). Dados expressos como média e desvio padrão de log da contagem de UFC/fragmento de cateter..... 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Isolados selecionados para o estudo.....	20
Tabela 2	Perfil de sensibilidade da prometazina contra <i>Candida</i> spp.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	American Type Culture Collection
BHI	Brain Heart Infusion
CC	Controle de Crescimento
CE	Controle de Esterilidade
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
cm	centímetro
CMRVS	Coleção de Microrganismos de Referência em Vigilância Sanitária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDS	Sistema de Dispersão de Energia
GrAMM	Grupo Aplicado em Microbiologia Médica
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITU	Infecções do Trato Urinário
ITUAC	Infecção do Trato Urinário Associada ao Cateter
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
mL	Mililitro
MOPS	Ácido Morfolino Propano Sulfônico
NCBI	National Center for Biotechnology Information
nm	Nanômetro
PMZ	Prometazina
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
µg	Micrograma
µL	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Infecções do trato urinário	13
1.2	Cateter vesical	14
1.3	<i>Candida spp.</i> associadas a infecção do trato urinário	15
1.4	Biofilmes	16
1.5	Prometazina	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	METODOLOGIA	20
3.1	Local do estudo	20
3.2	Microrganismos do estudo	21
3.3	Determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) da prometazina contra os isolados clínicos de <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> e <i>C. glabrata</i>	22
3.3.1	Preparo do inóculos	22
3.3.3	Teste de sensibilidade por microdiluição	22
3.4	Avaliação da ação da prometazina sobre a formação de biofilme dos isolados de <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> e <i>C. glabrata</i>	23
3.5	Impregnação de fragmentos de cateter com prometazina	25
3.6	Ação da prometazina impregnada em fragmentos de cateter, sobre a formação de biofilmes de <i>Candida spp.</i>	26
3.7	Análise estatística	27
4	RESULTADOS E DISCURSSÃO	28
4.1	Determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) da prometazina contra os isolados clínicos de <i>Candida spp.</i>	29
4.2	Análise da prometazina sobre a formação dos biofilmes por <i>Candida spp.</i>	30
4.3	Impregnação dos fragmentos de cateter com prometazina e efeito da impregnação sobre a formação de biofilmes pelos isolados do estudo	31
5	CONCLUSÃO	33

6	REFERÊNCIAS	34
----------	--------------------------	-----------

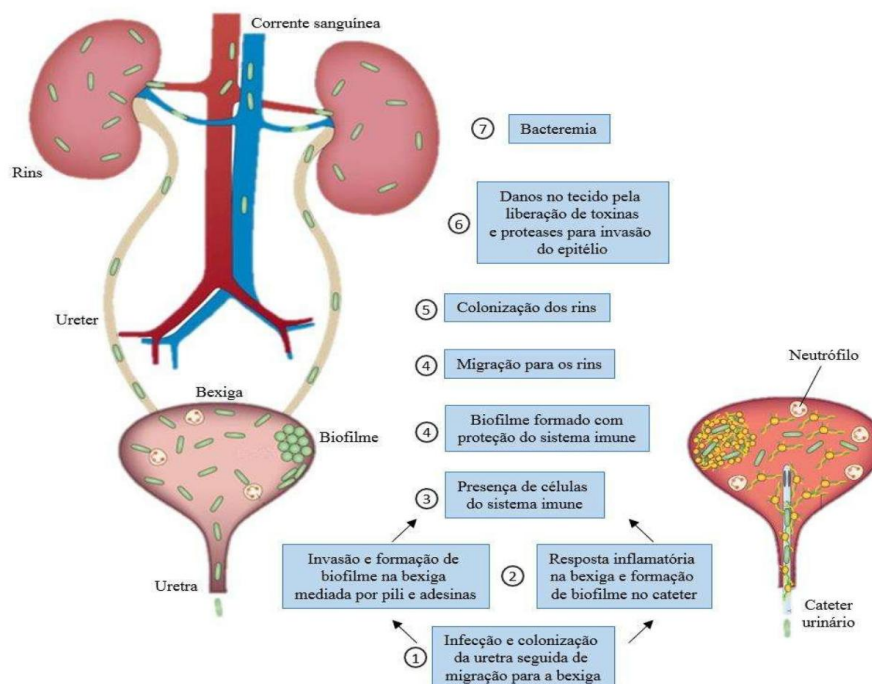
1. INTRODUÇÃO

1.1 Infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) mais comuns, afetando principalmente pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (Aubron et al., 2015). Estima-se que aproximadamente 150 milhões de casos de ITUs ocorram a cada ano, essas infecções acometem tanto a população geral quanto grupos de risco, como idosos, gestantes, diabéticos e pacientes imunocomprometidos (Flores-Mireles et al., 2015). O processo infeccioso ocorre quando microrganismos conseguem se colonizar e se multiplicar de forma anormal em alguma porção do trato urinário como na uretra, bexiga, ureteres ou rins (Chelkeba et al., 2022) (Figura 1).

A patogênese das ITUs envolve a adesão microbiana ao urotélio, permitindo a colonização e posterior invasão dos tecidos do trato urinário. No caso de infecções bacterianas, *Escherichia coli* uropatogênica é o agente etiológico mais comum, possuindo fímbrias tipo 1 e P que facilitam a adesão às células uroepiteliais (Flores-Mireles et al., 2015). Já infecções fúngicas, predominantemente causadas por *Candida* spp., podem se manifestar na forma de candidúria assintomática ou evoluir para infecções invasivas, especialmente em pacientes hospitalizados e imunossuprimidos (Pappas et al., 2016).

Figura 1 - Etapas da patogênese das infecções do trato urinário e infecção do trato urinário associado a cateter



Fonte: Modificado de Flores-Mireles et al., 2015

A resposta imune às ITUs envolve a ativação de células epiteliais e do sistema imune inato, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de neutrófilos. No entanto, alguns patógenos desenvolveram mecanismos de evasão, como a formação de comunidades intracelulares persistentes e biofilmes, que aumentam a resistência aos tratamentos convencionais (Terlizzi et al., 2017).

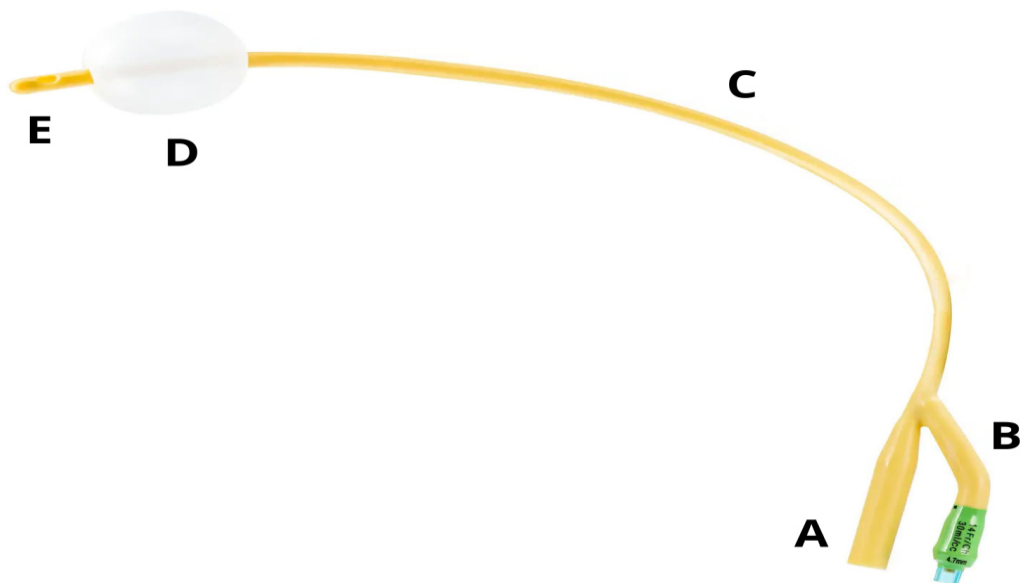
Embora a maioria das ITUs seja causada por bactérias, há um aumento significativo nos casos associados a leveduras do gênero *Candida*, particularmente em pacientes imunocomprometidos ou em uso de cateteres vesicais (Bonato et al., 2022).

1.2 Cateter vesical

O cateter vesical é um dispositivo médico amplamente utilizado para drenagem urinária em pacientes hospitalizados, especialmente em situações de retenção urinária, procedimentos cirúrgicos e monitoramento do débito urinário em pacientes críticos (Saint et al., 2019). No entanto, seu uso prolongado está associado a um risco elevado de infecção do trato urinário associada ao cateter (ITUAC) sendo a principal via de entrada para microrganismos patogênicos, representando 40% de todas as IRAS (Venkataraman & Yadav, 2022; Flores-Mireles et al., 2015). A presença do cateter facilita a ocorrência de ITU pois funciona como uma superfície de fixação que possibilita a introdução e colonização dos microrganismos na bexiga do paciente (Al-Haifi et al., 2024).

A inserção de um cateter vesical rompe a barreira natural da uretra, facilitando a adesão e a colonização por bactérias e fungos (Kumar et al., 2017). Nesse contexto, a prevenção das ITUAC depende, especialmente, do conhecimento dos agentes etiológicos associados a essas infecções e, também, da busca por alternativas que dificultem a colonização do cateter por esses microrganismos, como a impregnação destes com compostos com atividade antimicrobiana (Rubi; Mudey; Kunjalwar, 2022).

Figura 2 - Estrutura do cateter vesical de demora



Fonte: Google imagens.

(A) Local de drenagem de urina. (B) Acesso para insuflar o balão. (C) Corpo do cateter com estrutura tubular. (D) Balão insuflado. (E) Orifício de entrada de urina.

1.3 *Candida spp.* associadas a infecção do trato urinário

Em uma metanálise realizada por Peng *et al.* (2018) foi relatado que *Candida spp.* estão entre os microrganismos mais frequentes na ITUAC. As espécies *C. albicans* e *C. tropicalis* são os principais agentes fúngicos envolvidos nessas infecções (Bonato *et al.*, 2022).

Em cateteres vesicais, os biofilmes de *Candida spp.* são particularmente problemáticos, pois dificultam a erradicação da infecção e aumentam o risco de complicações sistêmicas, como a candidemia (Ramage *et al.*, 2006). Além disso, a maioria dos pacientes que fazem o uso desse dispositivo precisam o fazer por períodos prolongados e há poucos recursos disponíveis para prevenir e erradicar os biofilmes nesses dispositivos (Wijaya *et al.*, 2023).

Essas leveduras possuem mecanismos de virulência, como a formação de biofilmes e a produção de enzimas proteolíticas, que facilitam a adesão e a invasão do trato urinário (Negri *et al.*, 2010).

1.4 Biofilmes

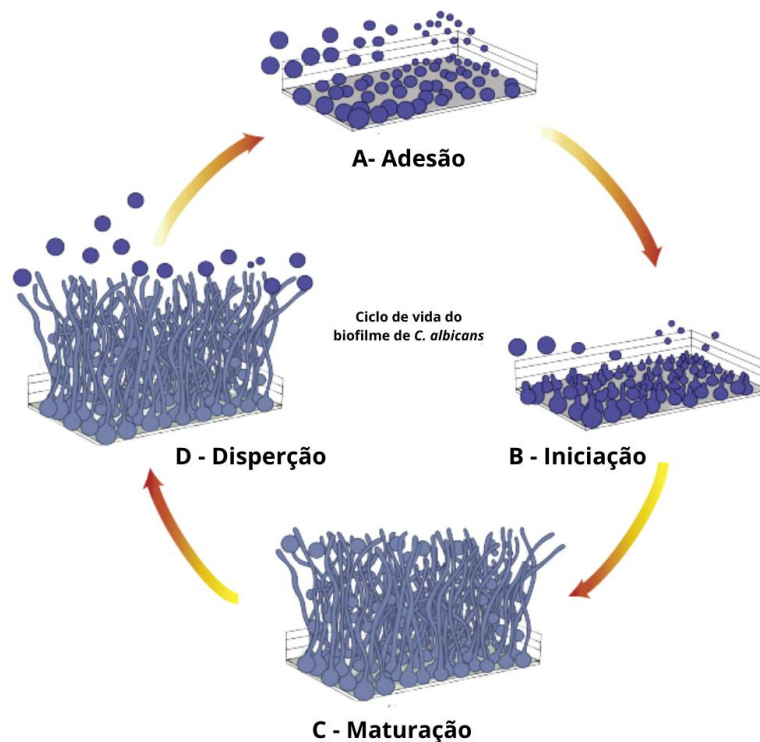
Os biofilmes são comunidades microbianas complexas, envoltas em uma matriz extracelular composta por polissacarídeos, proteínas e DNA (ácido desoxirribonucleico), que aderem a superfícies bióticas ou abióticas. A formação de biofilmes por *Candida* spp. é um mecanismo crucial de virulência, pois protege as células fúngicas de agentes antifúngicos e do sistema imunológico do hospedeiro. Estudos demonstram que células fúngicas em biofilmes podem ser até 1.000 vezes mais resistentes a antifúngicos do que suas contrapartes planctônicas. Isto está associado a diversos fatores, incluindo a baixa penetração de antifúngicos na matriz do biofilme, a ativação de mecanismos de tolerância celular e a presença de células persistentes altamente resistentes (Tremblay et al., 2020; Cavalheiro & Teixeira, 2018). Essa resistência é um dos principais desafios no tratamento de infecções associadas a dispositivos médicos, como cateteres vesicais, e contribui para a persistência das infecções (Rajendraan et al., 2016).

A formação do biofilme ocorre em múltiplas etapas, iniciando-se com a adesão celular, seguida por proliferação, maturação e dispersão de células planctônicas para colonizar novas superfícies (Gulati & Nobile, 2016). Durante a maturação, as células de *Candida* spp. produzem uma matriz extracelular composta por polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular, que proporciona proteção contra agentes antifúngicos e resposta imune do hospedeiro (Taff et al., 2018).

A formação de biofilmes em dispositivos médicos, como cateteres urinários, é um dos principais desafios no tratamento de infecções fúngicas. *Candida* spp. adere rapidamente a superfícies de polímeros, como silicone e poliuretano, e forma biofilmes robustos que são difíceis de erradicar. Esses biofilmes não apenas perpetuam a infecção, mas também servem como reservatório para a disseminação de células fúngicas para outros tecidos, aumentando o risco de infecções invasivas, como candidemia (Kumar; Prasad, 2014).

Diante desse cenário, estudos que buscam prevenir a formação de biofilmes em cateteres urinários vêm sendo realizados (Amando et al., 2023). Em um estudo realizado por Gomes et al. (2023), utilizando a prometazina para prevenir a formação de biofilmes bacterianos em cateteres urinários apresentou resultados promissores.

Figura 3 - Ciclo de formação do biofilme de *C. albicans*



Fonte: Adaptado de Gulati et al., 2016. **A.** Adesão de células de levedura (blastoconídios) a uma superfície. **B.** Início da formação do biofilme, onde as células proliferam para formar uma camada basal de células aderidas. **C.** Maturação do biofilme, onde camadas complexas de células polimórficas se desenvolvem e se tornam encapsuladas em uma matriz extracelular. **D.** Dispersão, onde células de levedura redondas deixam o biofilme maduro para semear novos locais

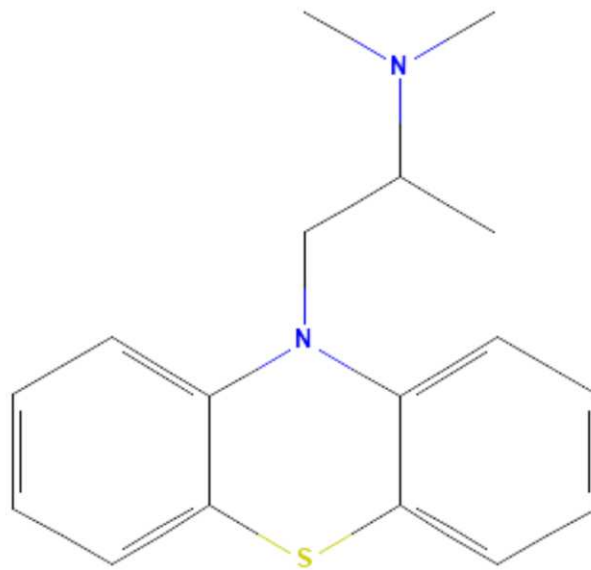
1.5 Prometazina

A prometazina (PMZ), ((RS)-N,N-dimetil-1-(10H-fenotiazina-10-il)propan-2-amina cloridrato), fármaco amplamente utilizado como anti-histamínico, antipsicótico e antiemético, pertence à classe das fenotiazinas. Sua estrutura química consiste em um núcleo tricíclico com uma cadeia lateral de propilamina, o que confere propriedades farmacológicas únicas, incluindo atividade antimicrobiana e antibiofilme (Oliveira et al., 2021). Recentemente, a prometazina tem ganhado atenção como um agente promissor no combate a infecções microbianas, incluindo aquelas causadas por fungos e bactérias, devido à sua capacidade de interferir em múltiplos mecanismos de virulência.

O mecanismo de ação da prometazina contra microrganismos envolve a interação com

a membrana celular e a matriz extracelular dos biofilmes. Estudos sugerem que a prometazina atua como um agente desestabilizador da membrana celular, interagindo com os fosfolipídios e proteínas da membrana, o que resulta em aumento da permeabilidade e perda de integridade celular. Além disso, a prometazina demonstra capacidade de inibir a formação de biofilmes, provavelmente através da interrupção da produção de matriz extracelular, que é composta por polissacarídeos, proteínas e DNA (Oliveira et al., 2021), e pela inibição de bombas de efluxo (Castelo-Branco et al., 2020).

Figura 4 - Fórmula estrutural da prometazina



Fonte: National Center for Biotechnology Information (NCBI; 2025).

A prometazina tem demonstrado atividade antifúngica relatada, com estudos evidenciando sua eficácia contra células planctônicas e biofilmes de espécies como *Fusarium solani*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (Brilhante et al., 2020; Cordeiro et al., 2020; Fiallos et al., 2022). Além disso, Castelo-Branco et al. (2013), relatam ação sinérgica entre a prometazina e medicamentos antifúngicos, indicando que a prometazina pode potencializar o efeito da ação de antifúngicos clássicos, ampliando a eficácia desses fármacos no combate a infecções fúngicas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da prometazina *in vitro* e impregnada em fragmentos de cateter de Foley sobre a formação de biofilmes de *Candida* spp.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da prometazina contra isolados clínicos de *Candida* spp.
- Analisar o efeito da PMZ sobre a formação de biofilmes dos isolados de *Candida* spp.
- Avaliar o efeito da impregnação de cateteres urinários com PMZ sobre a formação de biofilme de *Candida* spp.

3 METODOLOGIA

3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Bacteriologia do Grupo Aplicado em Microbiologia Médica (GrAMM), localizado no Centro de Biomedicina da Universidade Federal do Ceará no Campus Porangabussu em Fortaleza-CE.

3.2 Microrganismos do estudo

Foram utilizados 22 isolados fúngicos pertencentes a micoteca do GrAMM. Destes, 5 são *C. albicans*, 6 *C. glabrata*, 6 *C. parapsilosis* e 5 *C. tropicalis* (tabela 1). Foram adicionadas uma cepa ATCC (American Type Culture Collection) à cada espécie da pesquisa, doadas da Coleção de Microrganismos de Referência em Vigilância Sanitária (CMRVS), FIOCRUZ-INCQS, Rio de Janeiro (RJ).

Tabela 01 – Isolados selecionados para o estudo

Cepas	Origem
<i>Candida albicans</i> (CA ATCC)	ATCC 14053
<i>Candida albicans</i> (CA 01)	Urina
<i>Candida albicans</i> (CA 02)	Urina
<i>Candida albicans</i> (CA 03)	Lavado Broncoalveolar
<i>Candida albicans</i> (CA 04)	Urina
<i>Candida glabrata</i> (CG ATCC)	ATCC 2001
<i>Candida glabrata</i> (CG 01)	Hemocultura
<i>Candida glabrata</i> (CG 02)	Hemocultura
<i>Candida glabrata</i> (CG 03)	Oral
<i>Candida glabrata</i> (CG 04)	Oral
<i>Candida glabrata</i> (CG 05)	Hemocultura
<i>Candida parapsilosis</i> (CP ATCC)	ATCC 22019
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 01)	Urina
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 02)	Unha
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 03)	Linfonodo
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 04)	Hemocultura
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 05)	Hemocultura
<i>Candida tropicalis</i> (CT ATCC)	ATCC 750
<i>Candida tropicalis</i> (CT 01)	Oral
<i>Candida tropicalis</i> (CT 02)	Urina
<i>Candida tropicalis</i> (CT 03)	Urina
<i>Candida tropicalis</i> (CT 04)	Broncoalveolar

3.3 Determinação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) da prometazina contra os isolados clínicos de *Candida spp.*

A sensibilidade dos 22 isolados à prometazina (SANVAL®) foi avaliada seguindo as recomendações do documento M27 do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2017).

As concentrações testadas para a prometazina variaram de 6.250 – 12,2 µg/mL.

3.3.1 Preparo dos Inóculos

Inicialmente os 22 isolados fúngicos foram semeados em placas de Petri contendo ágar sabouraud dextrose e incubados em estufa bacteriológica a 37 °C, por 24 horas. Após o período de incubação, colônias foram suspensas em solução salina estéril e a turbidez da suspensão foi ajustada visualmente para 0,5 na escala de McFarland, o que corresponde a uma concentração aproximada de $1-5 \times 10^6$ unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL). Em seguida, a suspensão foi diluída em meio de cultura Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, suplementado com Ácido Morfolino Propano Sulfônico (MOPS) (0,165 mol/L) e ajustado para pH 7,0, para atingir uma concentração final de $0,5-2,5 \times 10^3$ UFC/mL, que representa o inóculo padrão utilizado no ensaio. (CLSI, 2017).

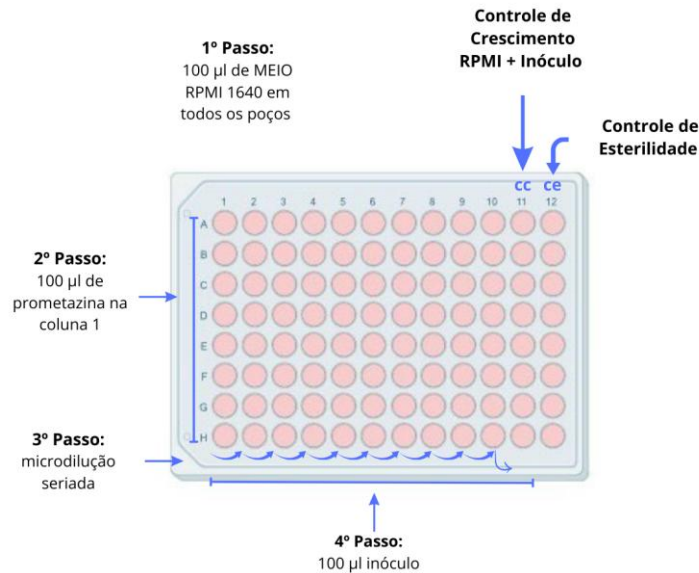
3.3.3 Teste de sensibilidade por microdiluição

Para o ensaio de sensibilidade antifúngica, foram utilizadas placas de microtitulação de 96 poços de fundo em U. Em cada poço, foram adicionados 100 µL de meio de cultura RPMI 1640. Em seguida, 100 µL da solução estoque de prometazina foram adicionados apenas nos poços da primeira coluna da placa. Realizou-se então uma diluição seriada, transferindo 100 µL da primeira coluna para a segunda, homogeneizando e repetindo o processo sucessivamente até a décima coluna. Após a última diluição, 100 µL da décima coluna foram transferidos para a coluna 12 que foi utilizada como controle de esterilidade, enquanto a coluna 11 foi reservada como controle de crescimento, contendo meio de cultura e inóculo, mas sem a adição de prometazina.

Após a preparação das diluições, 100 µL do inóculo fúngico, previamente ajustado para uma concentração de $0,5-2,5 \times 10^3$ UFC/mL, foram adicionados a cada poço, da coluna 1 até a coluna 11 (Figura 5). As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37°C por 24 horas. A leitura das placas foi realizada visualmente, conforme recomendado pelo CLSI (2017), para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM). A CIM foi definida como a menor concentração de prometazina capaz de inibir completamente o crescimento visível do

fungo, comparada ao controle de crescimento. Todo o ensaio foi realizado em duplicata para garantir a confiabilidade dos resultados.

Figura 5 - Desenho esquemático para o teste de sensibilidade baseado no protocolo M27-A3 CLSI (2017).



Fonte: Elaborado pelo autor

3.4 Avaliação da ação da prometazina sobre a formação de biofilme dos isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*

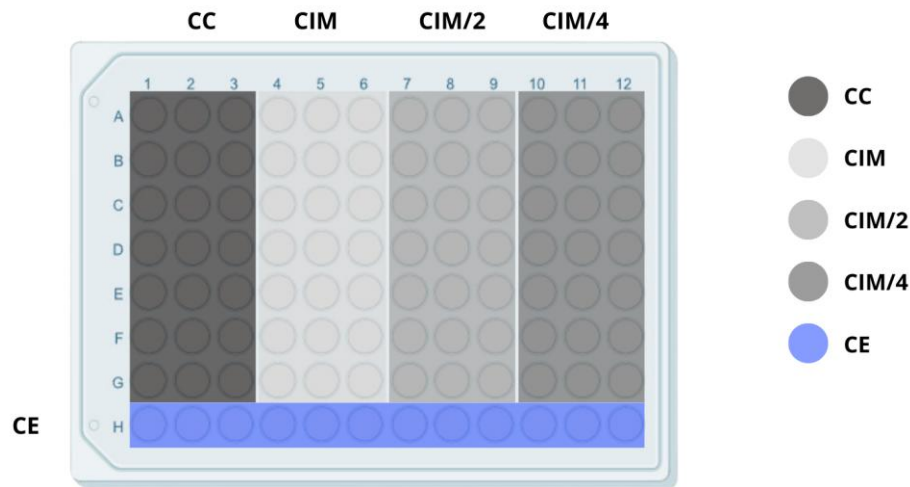
A ação da prometazina sobre a formação de biofilmes por isolados de *Candida* spp. foi avaliada seguindo metodologias descritas na literatura, com adaptações (Sidrim et al., 2019). Para esse ensaio foram selecionadas 12 cepas de *Candida* spp. de acordo com sua capacidade de formação de biofilme, realizadas em um estudo prévio, sendo 3 de cada espécie incluindo a cepa ATCC. As concentrações utilizadas no ensaio foram baseadas na Concentração Inibitória Mínima (CIM) da prometazina, determinada previamente no teste de sensibilidade, além de duas concentrações subinibitórias (CIM/2 e CIM/4). Para o preparo do inóculo fúngico, as cepas de *Candida* spp. foram semeadas em ágar Sabouraud dextrose e incubadas a 37°C por 24 horas. Após o crescimento, colônias foram suspensas em meio RPMI 1640, e a turbidez foi ajustada visualmente para 1,0 na escala de McFarland, o que corresponde a uma concentração aproximada de $1-5 \times 10^6$ UFC/mL.

As diluições da prometazina foram preparadas a partir de uma solução estoque, ajustando-se as concentrações para a CIM, CIM/2 e CIM/4, conforme determinado no teste de sensibilidade prévio. Para garantir que as concentrações finais fossem alcançadas após a

adição do inóculo, foi realizado um cálculo prévio para ajuste das concentrações. Foram utilizadas placas de microtitulação de 96 poços de fundo chato, nas quais o meio de cultura RPMI 1640 foi distribuído conforme o seguinte esquema: as colunas 1, 2 e 3 receberam 100 μL de RPMI 1640 (controle de crescimento, sem prometazina); as colunas 4, 5 e 6 receberam 100 μL de RPMI 1640 contendo a concentração da CIM da prometazina; as colunas 7, 8 e 9 receberam 100 μL de RPMI 1640 contendo a concentração de CIM/2 da prometazina; e as colunas 10, 11 e 12 receberam 100 μL de RPMI 1640 contendo a concentração de CIM/4 da prometazina. Após a distribuição do meio de cultura com as diluições da prometazina, 100 μL do inóculo fúngico foram adicionados a cada poço, totalizando 200 μL de solução por poço, onde cada linha da placa correspondia a uma cepa diferente. A última linha de cada placa (linha H) foi utilizada como controle de esterilidade, contendo apenas meio de cultura sem inóculo ou fármaco (Figura 6).

As placas foram incubadas a 37°C por 48 horas para permitir a formação do biofilme. Após o período de incubação, o biofilme foi quantificado utilizando o método de coloração com cristal violeta (Sidrim et al., 2019). Para isso, as placas foram lavadas suavemente com tampão de fosfato salino (PBS) para remover células planctônicas não aderidas. Os biofilmes foram fixados com metanol por 15 minutos e, em seguida, corados com solução de cristal violeta a 0,1% por 10 minutos. Após a coloração, as placas foram lavadas novamente para remover o excesso de corante. O cristal violeta aderido ao biofilme foi solubilizado com ácido acético e a absorbância foi medida em um espectrofotômetro a 490 nm. A absorbância obtida foi proporcional à quantidade de biomassa do biofilme formado. Os resultados foram comparados com os controles de crescimento para determinar a eficácia da droga na inibição da formação do biofilme. O ensaio foi realizado em triplicata para garantir a confiabilidade dos dados.

Figura 6 - Desenho esquemático da montagem da placa para teste de formação de biofilme



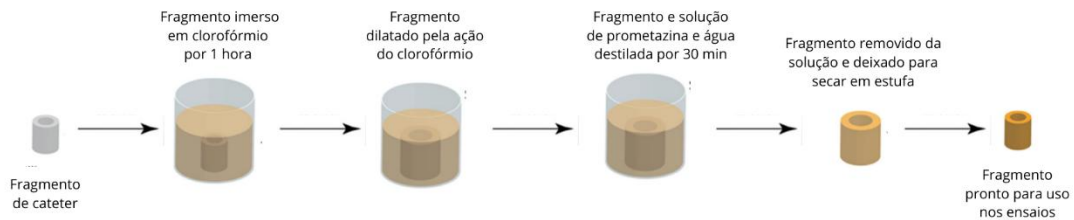
Fonte: Elaborado pelo autor; CC: Controle de Crescimento; CE: Controle de Esterilidade; CIM: Concentração Inibitória Mínima

3.5 Impregnação de fragmentos de cateter com prometazina

A impregnação dos fragmentos de cateteres de Foley foi testada e comprovada em outro estudo (Gomes et al., 2023) através da microscopia eletrônica de varredura (MEV) associada ao sistema de dispersão de energia (EDS), na qual, foi constatada a presença da prometazina sobre a superfície dos fragmentos impregnados e a ausência nos fragmentos não impregnados.

O processo de impregnação dos fragmentos de cateter de látex (nr 12, SOLIDOR) foi feito de acordo com um protocolo descrito por Sidrim et al. (2019), que utilizam fragmentos de cateter, com aproximadamente 1 cm de comprimento, e inicialmente concentração de 10 vezes a moda da CIM da PMZ para os isolados incluídos no estudo. Esses fragmentos ficam imersos em clorofórmio PA por 1 hora, para dilatação do material, em seguida são retirados e deixados por mais 30 minutos em solução contendo as concentrações a serem analisadas de PMZ. Todo o processo é realizado de forma asséptica e, para garantir a esterilidade do processo, alguns fragmentos são colocados em tubos contendo caldo Brain Heart Infusion (BHI) e incubados a 37° C, por 24 horas, se nenhuma turvação for observada, é comprovada a esterilidade do material. Fragmentos submetidos à imersão em clorofórmio, mas não à impregnação com PMZ são utilizados como controle de crescimento microbiano.

Figura 7 - Desenho esquemático para impregnação dos fragmentos de cateter com prometazina.



Fonte: Adaptado de Fisher et al., 2015.

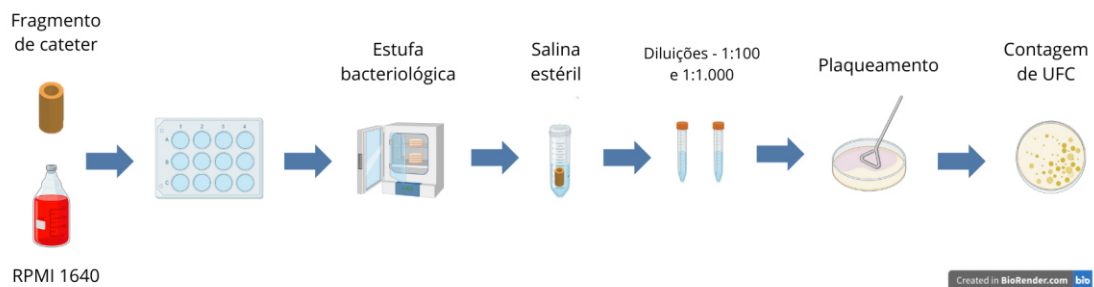
3.6 Ação da prometazina impregnada em fragmentos de cateter, sobre a formação de biofilmes de *Candida spp.*

Após impregnação dos fragmentos de cateteres com prometazina, foi realizado um ensaio *in vitro* para avaliar a ação do composto sobre a formação de biofilmes por *C. albicans* (CA04 e CA ATCC), *C. glabrata* (CG 03 e CG ATCC), *C. parapsilosis* (CP 02 e CP ATCC) e *C. tropicalis* (CT 04 e CT ATCC), sobre os fragmentos impregnados.

Os biofilmes foram produzidos conforme já descrito anteriormente, porém, em uma placa de poliestireno de 12 poços, com um ajuste volumétrico em um volume total de 1000 μL por poço, contendo 500 μL de RPMI 1640 e 500 μL de inóculo na escala 1 de McFarland. Após a adição do meio de cultura na placa, cateteres impregnados e não impregnados de PMZ foram adicionados aos poços, seguido da adição do inóculo. Em seguida, as placas foram incubadas a 37 °C, por 48 h. Após o término do período de incubação, o meio de cultura foi removido dos poços, e as placas foram lavadas duas vezes com 1 mL de solução salina estéril para eliminar as células microbianas que não estavam aderidas ao biofilme. Em seguida, os fragmentos de cateter foram retirados dos poços e transferidos para tubos Falcon, contendo 2 mL de solução salina estéril. Esses tubos foram agitados em vórtex por 1,5 minuto para desprender as células microbianas aderidas ao biofilme. A suspensão microbiana obtida foi então diluída em proporções de 1:100 e 1:1.000 para os isolados fúngicos.

Posteriormente, 10 μL de cada suspensão diluída foram semeados, utilizando alça de Drigalski, em ágar Sabouraud para as espécies de *Candida* spp., (Sidrim et al., 2019). Como controle, foram utilizados cateteres não impregnados com prometazina para avaliar o crescimento natural do biofilme.

Figura 8 - Desenho esquemático do protocolo de formação de biofilme em cateteres impregnados



Fonte: Elaborado pelo autor

3.7 Análise estatística

Inicialmente, os dados coletados foram submetidos a uma análise para verificar a normalidade de sua distribuição pelo teste person. Para os conjuntos de dados que apresentaram distribuição normal, foi aplicado o teste t para amostras não pareadas. Já para os dados que não seguiram uma distribuição normal, optou-se pelo teste de Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 8.0, e os resultados com valores de $P \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Determinação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) da prometazina contra os isolados clínicos de *Candida* spp.

A prometazina mostrou-se eficaz em inibir o crescimento planctônico de *Candida* spp., com CIMs variando de 48,5 a 390,4 µg/ml como evidenciado na tabela 2. Esse resultado está alinhado com estudos recentes que destacam a atividade antimicrobiana da prometazina, que pode estar relacionada à sua capacidade de interagir com membranas celulares e inibir processos essenciais para a sobrevivência dos fungos (Silva et al., 2020). A inibição do crescimento planctônico é um primeiro passo crucial para o controle de infecções fúngicas, uma vez que as células planctônicas são responsáveis pela colonização inicial e formação de biofilmes (Raut et al., 2021).

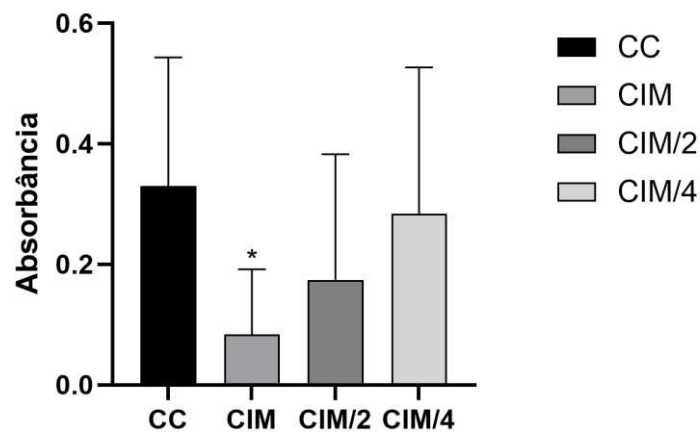
Tabela 2 - Perfil de sensibilidade da prometazina contra *Candida* spp.

Cepas	Origem	CIM PMZ (µg/mL)
<i>Candida albicans</i> (CA 01)	ATCC 14053	195,2 µg/ml
<i>Candida albicans</i> (CA 02)	Urina	97,6 µg/ml
<i>Candida albicans</i> (CA 03)	Urina	97,6 µg/ml
<i>Candida albicans</i> (CA 04)	Lavado Broncoalveolar	195,2 µg/ml
<i>Candida albicans</i> (CA 05)	Urina	97,6 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 01)	ATCC 2001	195,2 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 02)	Hemocultura	390,4 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 03)	Hemocultura	195,2 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 04)	Oral	48,48 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 05)	Oral	195,2 µg/ml
<i>Candida glabrata</i> (CG 06)	Hemocultura	195,2 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 01)	ATCC 22019	195,2 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 02)	Urina	48,48 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 03)	Unha	195,2 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 04)	Linfonodo	48,48 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 05)	Hemocultura	195,2 µg/ml
<i>Candida parapsilosis</i> (CP 06)	Hemocultura	97,6 µg/ml
<i>Candida tropicalis</i> (CT 01)	ATCC 750	195,2 µg/ml
<i>Candida tropicalis</i> (CT 02)	Oral	97,6 µg/ml
<i>Candida tropicalis</i> (CT 03)	Urina	195,2 µg/ml
<i>Candida tropicalis</i> (CT 04)	Urina	97,6 µg/ml
<i>Candida tropicalis</i> (CT 05)	Broncoalveolar	195,2 µg/ml

4.2 Análise da prometazina sobre a formação dos biofilmes por *Candida* spp.

A prometazina demonstrou reduzir significativamente a formação de biofilmes de *Candida* spp. (Gráfico 1) em concentrações correspondentes à Concentração Inibitória Mínima (CIM) ($p \leq 0,05$). Esse achado é particularmente relevante, considerando que os biofilmes são estruturas complexas e altamente resistentes a antifúngicos convencionais, como azóis e equinocandinas (Ribeiro et al., 2022). A capacidade da prometazina em interferir na formação de biofilmes sugere que ela pode atuar em mecanismos-chave, como a adesão celular, a produção de matriz extracelular ou a comunicação intercelular (Cordeiro et al., 2021). Esse efeito anti-biofilme abre perspectivas para o uso da prometazina no tratamento de infecções associadas a dispositivos médicos, como cateteres, que são frequentemente colonizados por biofilmes de *Candida* spp.

Gráfico 1 - Ação da prometazina (PMZ) sobre a formação de biofilmes por *C. albicans* (n=3), *C. tropicalis* (n=3), *C. parapsilosis* (n=3) e *C. glabrata* (n=3). Dados expressos como média e desvio padrão da absorbância da biomassa, mensurada pela coloração com cristal violeta.



*Indica diferença estatística ($p \leq 0,05$) em comparação ao grupo controle (CC).

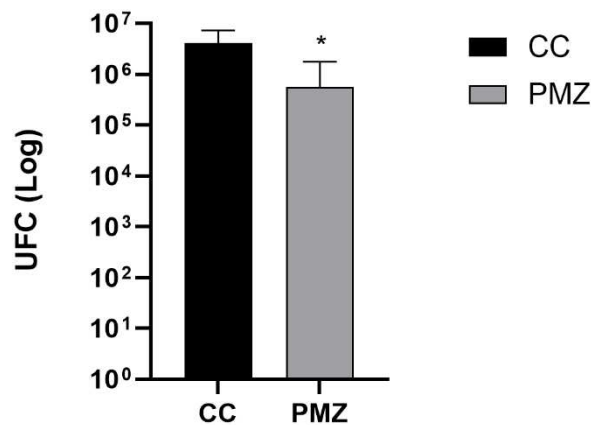
Embora as concentrações subinibitórias (CIM/2 e CIM/4) tenham mostrado apenas uma tendência de redução na formação de biofilmes, sem significância estatística, esses dados indicam que a eficácia da prometazina está diretamente relacionada à sua concentração. Esse achado está em consonância com estudos que destacam a importância de concentrações terapêuticas adequadas para garantir a ação antifúngica de fármacos (Pappas et al., 2016). A ausência de efeito significativo em concentrações mais baixas sugere que a prometazina pode

não ser eficaz em doses subinibitórias, mas reforça a necessidade de estudos adicionais para avaliar sua combinação com outros antifúngicos, visando potencializar sua ação em concentrações reduzidas (Tóth et al., 2021).

4.3 Impregnação dos fragmentos de cateter com prometazina e efeito da impregnação sobre a formação de biofilmes pelos isolados do estudo

A impregnação de cateteres com prometazina resultou em uma redução significativa no número de unidades formadoras de colônias (UFC) (Figura 9) em comparação ao grupo controle (Gráfico 2). Esse achado é de grande relevância clínica, uma vez que a colonização de dispositivos médicos por *Candida spp.* é um dos principais fatores de risco para infecções fúngicas invasivas (Cordeiro et al., 2021). A capacidade da prometazina em reduzir a adesão e a colonização de *Candida spp.* em cateteres sugere que esse fármaco pode ser utilizado como uma estratégia preventiva, minimizando o risco de infecções relacionadas a biofilmes. Esse resultado está alinhado com estudos que demonstram a eficácia de fármacos impregnados em dispositivos médicos para prevenir infecções (Ribeiro et al., 2022).

Gráfico 2 – Efeito da impregnação de cateteres de Foley com prometazina (1.952 µg/mL = 10x CIM modal) sobre a formação de biofilmes por *Candida spp.* (n=8). Dados expressos como média e desvio padrão de log da contagem de UFC/fragmento de cateter

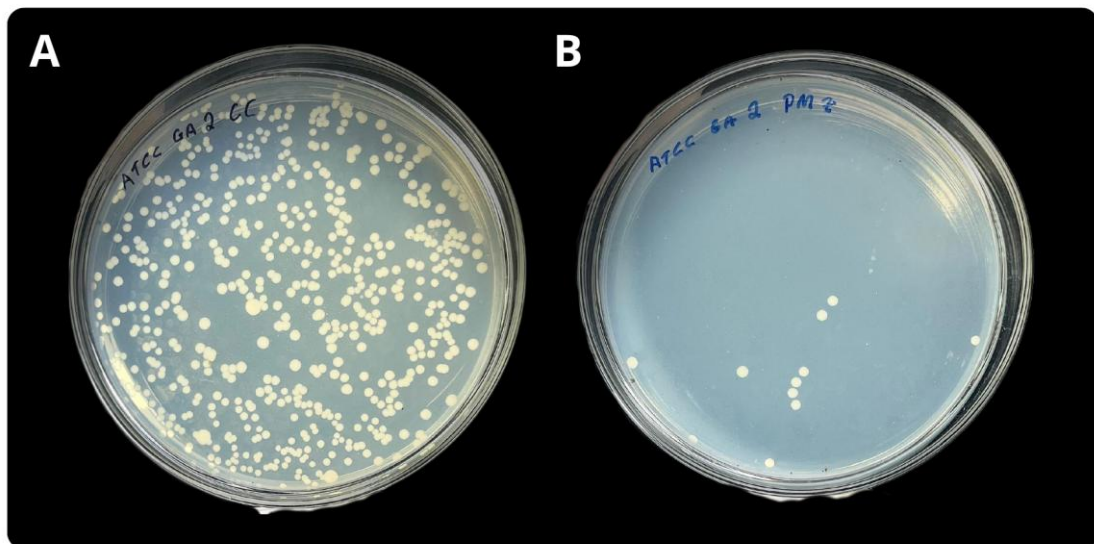


*Indica diferença estatística ($p \leq 0,05$) em comparação ao grupo controle (CC).

A atividade antifúngica da prometazina pode estar relacionada a seus mecanismos de ação, que incluem a interação com membranas celulares e a inibição de processos essenciais

para a sobrevivência e virulência dos fungos. Estudos recentes já demonstraram que a prometazina possui atividade contra bactérias e fungos, atuando como um agente disruptor de membranas e modulador de bombas de efluxo (Silva et al., 2020). Esses mecanismos podem explicar sua eficácia contra *Candida spp.*, tanto no estado planctônico quanto em biofilmes. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos moleculares específicos envolvidos em sua ação antifúngica e anti-biofilme.

Figura 9 – Comparação do crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC) de *Candida glabrata* (cepa ATCC 2001) em placas de Petri



Fonte: Acervo Pessoal; (A) **Controle de crescimento:** Placa de Petri contendo ágar sabouraud com inóculos advindos dos cateteres, mostrando o desenvolvimento de colônias de *Candida glabrata* sem tratamento com prometazina, evidenciando alta densidade de UFC; (B) **Tratamento com prometazina:** Placa de Petri contendo ágar sabouraud com inóculos advindos dos cateteres, demonstrando a redução significativa no número de UFC após o tratamento com prometazina, indicando a eficácia do fármaco no controle do crescimento fúngico.

Os resultados deste estudo destacam o potencial da prometazina como uma alternativa terapêutica e preventiva contra infecções fúngicas, especialmente aquelas associadas a biofilmes em dispositivos médicos. A capacidade da prometazina em reduzir a formação de biofilmes e a colonização de cateteres abre perspectivas para sua aplicação clínica, tanto como estratégia de prevenção. No entanto, são necessários estudos complementares, incluindo

testes *in vivo* e avaliações de toxicidade, para validar sua segurança e eficácia em humanos. Além disso, investigações futuras poderão explorar a combinação da prometazina com outros antifúngicos ou a modificação de sua estrutura química para otimizar sua atividade antifúngica e ampliar seu espectro de ação.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a prometazina possui um potencial promissor como agente antifúngico, capaz de inibir o crescimento de *Candida spp.* e reduzir significativamente a formação de biofilmes desses microrganismos em concentrações correspondentes à Concentração Inibitória Mínima (CIM) ($p \leq 0,05$).

Além disso, a impregnação de cateteres com prometazina mostrou-se uma estratégia eficiente, reduzindo significativamente o número de unidades formadoras de colônias (UFC) em comparação ao grupo controle. Esse achado reforça a possibilidade de utilização da prometazina como um agente preventivo em cateteres urinários, visando minimizar as infecções do trato urinário associadas a cateter em ambiente hospitalar.

Em síntese, este trabalho contribui para o avanço no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas contra infecções fúngicas, destacando a prometazina como uma alternativa viável no combate a biofilmes de *Candida spp.* e na redução de infecções relacionadas a cateteres urinários.

Estudos futuros são necessários para explorar os mecanismos de ação da prometazina, avaliar o efeito da impregnação ao longo do tempo, seu efeito sobre a indução de pressão seletiva, visando sua possível aplicação clínica como antimicrobiano.

REFERÊNCIAS

A-Haifi AY, Al-Shami AS, Al-Mehdar AA, Al-Thamarani SM, Saleh MA. Isolation and identification of *Candida* species from catheter-associated urinary tract infection in Thamar city hospitals, Yemen. *Int Microbiol*. 2024 Aug 19. doi: 10.1007/s10123-024-00578-8. Epub ahead of print. PMID: 39158667.

Amando, Bruno Rocha. Impregnação de cateteres de Foley com clorpromazina para inibição de biofilmes de bactérias e de leveduras uropatogênicas. 2023.

Aubron C, et al. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. *Epidemiology and Infection*. 2015;143(3):653-662.

Brilhante RSN, et al. In vitro effects of promethazine on cell morphology and structure and mitochondrial activity of azole-resistant *Candida tropicalis*. *Med Mycol*. 2018;56(8):1012-1022.

Brilhante RSN, et al. Antifungal activity of promethazine and chlorpromazine against planktonic cells and biofilms of *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* complex species. *Med Mycol*. 2020;58(7):906-912.

Cantisani C, et al. Topical promethazine side effects: our experience and review of the literature. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-9.

Capote-Bonato F, et al. In vitro interaction of *Candida tropicalis* biofilm formed on catheter with human cells. *Microbial Pathogenesis*. 2018;125:177-182.

Castelo-Branco DS, et al. Azole-resistant *Candida albicans* from a wild Brazilian porcupine (*Coendou prehensilis*): a sign of an environmental imbalance? *Med Mycol*. 2013;51(5):555-560.

Castelo-Branco DS, et al. Farnesol increases the susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* biofilm to antimicrobials used to treat melioidosis. *J Appl Microbiol*. 2016;120(3):600-606.

Cavalheiro, M., & Teixeira, M. C. (2018). Candida biofilms: threats, challenges, and promising strategies. *Frontiers in Medicine*, 5, 28.

CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

Collins TJ. ImageJ for microscopy. *BioTechniques*. 2007;43(1):25-30.

Cordeiro RA, et al. Efflux pump inhibition controls growth and enhances antifungal susceptibility of *Fusarium solani* species complex. *Future Microbiol*. 2020;15(1):9-20.

Fiallos NM, et al. The Potential of Phenothiazines against Endodontic Pathogens: A Focus on Enterococcus-Candida Dual-Species Biofilm. *Antibiotics*. 2022;11(11):1562.

Fisher LE, et al. Biomaterial modification of urinary catheters with antimicrobials to give long-term broadspectrum antibiofilm activity. *J Control Release*. 2015;202:57-64.

Fisher JF. Candida urinary tract infections - Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(S6):S429-S432 .

Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269-284.

Gomes, Francisco Ivanilson Firmiano. Efeito da prometazina impregnada em cateter vesical de demora sobre biofilmes de bacilos Gram negativos associados à infecção do trato urinário. 2023. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.

Gulati M, Nobile CJ. Candida albicans biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016 May;18(5):310-21. doi: 10.1016/j.micinf.2016.01.002. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26806384; PMCID: PMC4860025.

Hsueh PR, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect.* 2011;63(2):114-123.

Joshi, E. et al. (2015). Prevalence and Risk Factors of Nosocomial Candiduria. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 4(10), 402-408.

Kumar, A.; Prasad, K. N. Candida infections of the urinary tract: A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 8, n. 1, p. 1-4, 2014.

Maskarinec SA, Parlak Z, Tu Q, Levering V, Zauscher S, López GP, Fowler VG Jr, Perfect JR. On-demand release of *Candida albicans* biofilms from urinary catheters by mechanical surface deformation. *Biofouling*. 2018 Jul;34(6):595-604. doi: 10.1080/08927014.2018.1474461. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897277; PMCID: PMC6276112.

National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary para CID 4927, Promethazine.

Negri, M. et al. (2010). Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates. *Mycopathologia*, 169(3), 175-182.

Oliveira, J. A. et al. Promethazine as a potential antifungal agent: mechanisms of action and therapeutic applications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, n. 4, p. 876-884, 2021.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.

Peng D, Li X, Liu P, Luo M, Chen S, Su K, Zhang Z, He Q, Qiu J, Li Y. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2018

Dec;46(12):e81-e90. doi: 10.1016/j.ajic.2018.07.012. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30174256.

Pozo, J. L. del, & Cantón, E. (2016). Candidiasis asociada a biopelículas. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(3), 176-183.

Ramage, G. et al. (2006). Candida biofilms on implanted biomaterials. *FEMS Yeast Research*, 6(7), 979-986.

Raut, J. S., et al. (2021). *Candida biofilms: development, architecture, and resistance mechanisms*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 663-678.

Ribeiro, F. C., et al. (2022). *Antifungal activity of promethazine against Candida biofilms: a promising therapeutic approach*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(3), e02145-21.

Rubi H, Mudey G, Kunjalwar R. Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI). *Cureus*. 2022 Oct 17;14(10):e30385. doi: 10.7759/cureus.30385. PMID: 36407206; PMCID: PMC9668204.

Salci, T. P. et al. (2013). Utilization of fluconazole in an intensive care unit at a university hospital in Brazil. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(2), 176-180.

SantosC. M. C. dos, PereiraD. T. da C., & AlmeidaD. V. D. de. (2023). Infecção do Trato Urinário associado ao Cateterismo Vesical em pacientes críticos: evidências para o cuidado de enfermagem. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 23(4), e11981. <https://doi.org/10.25248/reas.e11981.2023>

Sidrim, J.J.; Amando, B.R.; Gomes, F.I.; do Amaral, M.S.; de Sousa, P.C.; Ocadaque, C.J.; Brilhante, R.S.; Cordeiro, R.A.; Rocha, M.F.; Castelo Branco, D.S.C.M. Chlorpromazine-impregnated catheters as a potential strategy to control biofilm-associated urinary tract infections. *Future Microbiol*, v. 14, n.1, p. 1023-1034, 2019.

Silva, S., et al. (2020). *Promethazine as a potential antifungal agent: mechanisms of action and therapeutic applications*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(8), 2075-2084.

Tóth, Z., et al. (2021). *Combination therapy for invasive fungal infections: current evidence and future perspectives*. *Journal of Fungi*, 7(2), 123-135.

Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. (2017). Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Potential therapeutic targets. *Current Drug Targets*, 18(8), 896-907.

Venkataraman R, Yadav U. Catheter-associated urinary tract infection: an overview. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022 Aug 29;34(1):5-10. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0152. PMID: 36036578.

Wijaya M, Halleyantoro R, Kalumpiu JF. Biofilm: The invisible culprit in catheter-induced candidemia. *AIMS Microbiol*. 2023 May 11;9(3):467-485. doi: 10.3934/microbiol.2023025. PMID: 37649801; PMCID: PMC10462453.