MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ADRIANA LARESSA LIMA HONORATO

ESTUDO *IN SILICO* E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS

TERESINA – PI

2026

ADRIANA LARESSA LIMA HONORATO

ESTUDO *IN SILICO* E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS

Dissertação submetida ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Linha de pesquisa: Farmacologia e toxicologia de produtos naturais e sintéticos.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia dos Santos Rizzo.

TERESINA - PI

2026

ADRIANA LARESSA LIMA HONORATO

ESTUDO *IN SILICO* E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS

Dissertação submetida ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para o título de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Linha de pesquisa: Farmacologia e toxicologia de produtos naturais e sintéticos.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia dos Santos Rizzo.

Aprovada em: 20/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br
MARCIA DOS SANTOS RIZZO
Data: 16/06/2026 16:10:41-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Márcia Dos Santos Rizzo (Orientadora)
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – CCS/UFPI

Documento assinado digitalmente
gov.br
MARCILIA PINHEIRO DA COSTA
Data: 18/06/2026 14:56:58-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa (Examinador externo)
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – CCS/UFPI

Documento assinado digitalmente
gov.br
ERIKA DE ARAUJO ABI CHACRA
Data: 19/06/2026 17:47:36-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Érika de Araujo Abi-chacra
Departamento de Parasitologia e Microbiologia – CCS/UFPI (Examinador Externo)

Documento assinado digitalmente
gov.br
HEURISON DE SOUSA E SILVA
Data: 23/06/2026 15:42:57-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Heurison de Sousa e Silva
Departamento de Física – CCN/UFPI (Examinador Externo)

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco Divisão
de Representação da Informação

H774e Honorato, Adriana Laressa Lima.
Estudo *in silico* e avaliação da atividade antimicrobiana de compostos derivados de naftoquinonas / Adriana Laressa Lima Honorato. – 2026.
106 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, 2026.
"Orientadora: Profa. Dra. Márcia dos Santos Rizzo".

1. Quinonas. 2. Biofilmes Bacterianos. 3. ADMET. 4. Toxicidade. I. Rizzo, Márcia dos Santos. II. Título.

CDD 615.3

Bibliotecária: Francisca das Chagas Dias Leite – CRB3/1004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITORA

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

VICE-REITOR

Prof. Dr. Edmilson Miranda de Moura

PRÓ-REITOR DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Sait Pereira de Andrade

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Arquimedes Cavalcante Cardoso

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus por me guiar e me proporcionar viver esse momento.

A toda a minha família por todo carinho, amor, suporte, por sempre acreditarem em mim e me impulsionarem.

A meu avô Geraldo Gomes Lima e a minha grande amiga Luísa Alves de Brito (*in memoriam*) que partiram mais cedo, mas estariam felizes e orgulhosos com a minha conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me guiado e abençoado nesta caminhada.

Aos meus pais, Noeldo e Leila, por não medirem esforços por mim.

Aos meus avós Carmélia e Francisco, por me amarem tanto, cuidarem de mim e serem meu porto seguro em dias de tempestade.

A minha tia, Carliane Honorato, por me acolher e me ajudar nesta jornada.

Aos meus irmãos, Raissa e Enzo, por serem a razão de tudo o que eu me proponho a fazer.

A todos os meus demais familiares, por todo amor e paciência.

À minha orientadora, Professora Dra. Márcia dos Santos Rizzo, pelos valiosos ensinamentos, pela gentileza, apoio, dedicação e paciência ao longo desta trajetória. Foram anos de grande aprendizado, que levarei comigo por toda a vida. Tenho convicção de que minha formação foi enriquecida de maneira singular, e sou profundamente grata por toda a orientação e contribuição recebidas.

À Professora Dra. Marcília Pinheiro da Costa, pelos ensinamentos compartilhados, pelo apoio e pela paciência ao longo da execução dos experimentos. Sou profundamente grata por cada momento de aprendizado vivenciado.

Ao Professor. Dr. Heurison Silva, por toda ajuda para realização dos testes *in silico*.

À Professora Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo por sintetizar e ceder as substâncias analisadas no presente trabalho.

À Professora Dra. Érika Abi-chacra, por disponibilizar o laboratório e compartilhar seus conhecimentos para a realização do ensaio de biofilme. Agradeço pela receptividade, pelo apoio durante a execução dos experimentos e pela valiosa contribuição científica.

Ao Professor Dr. Fernando Aécio de Amorim Carvalho, coordenador do Laboratório de Atividade Antileishmania, por disponibilizar o acesso à leitora de placas.

Ao Professor Dr. Humberto Barreto, por ceder seu laboratório para ensaios microbiológicos.

A todos os meus colegas de laboratório: Igor, Talissa, Valéria, Jamylle, Clotildes, Samyra, Bruna**,** Vinícius, Maria Eduarda e Maria Clara.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo financeiro que contribuiu para a realização da nossa pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF-UFPI).

A Universidade Federal do Piauí por seus excelentes profissionais capacitados e pela estrutura que proporciona a pesquisa científica.

EPÍGRAFE

‘’Para cada sofrimento seu, para cada dor, lembre-se: você é mais forte tendo fé. Felizes aqueles que acreditam de verdade...Eles nunca estarão sozinhos.’’

Guilherme de Sá

Estudo *in silico* e avaliação da atividade antimicrobiana de compostos derivados de naftoquinonas. Orientadora: Profa. Dra. Márcia dos Santos Rizzo. 106 p. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas- PPGCF, Universidade Federal do Piauí - UFPI, 2026.

RESUMO

O planejamento racional de compostos bioativos destaca-se como uma estratégia para o desenvolvimento mais acelerado de novos fármacos antimicrobianos. Por meio de simulações computacionais e de docagem molecular para a predição de afinidade de compostos, estima-se a modificação estrutural ou a introdução de grupos funcionais na molécula a ser investigada. Nesse contexto, compostos da classe das naftoquinonas vêm sendo estudados ao longo dos anos por possuírem propriedades antifúngicas, antibacterianas e antiparasitárias. A partir dessas estruturas, derivados como os naftoimidazóis têm sido sintetizados na tentativa de obter moléculas mais seletivas e biologicamente ativas. Dessa forma, este trabalho objetivou avaliar o potencial biológico de derivados naftoquinônicos da β-Lapachona (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5), com ênfase em sua atividade antimicrobiana. Foram realizados ensaios *in vitro* para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM), concentração fungicida mínima (CFM), teste por contato direto e da atividade antibiofilme, além do bioensaio de toxicidade frente a *Artemia salina*. Adicionalmente, as moléculas foram submetidas a estudos de predição *in silico* (análises de ADMET, *drug-likeness*, bioatividade e docagem molecular) e, como alvos biológicos, proteínas associadas às cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Os resultados demonstraram que apenas os compostos IM5 e β-Lapachona (β-Lap) apresentaram atividade antimicrobiana relevante frente às cepas testadas. A determinação da CIM demonstrou que o composto IM5 apresentou valores de 64 µg/mL para *S. aureus* e 256 µg/mL para *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*. Por sua vez, sua precursora, β-Lap, exibiu maior potência, com CIM de 8 µg/mL para *S. aureus*, 64 µg/mL para *E. coli*, 128 µg/mL para *P. aeruginosa* e 16 µg/mL para *C. albicans*. Nos ensaios de CBM e CFM, tanto a β-Lap quanto a IM5 apresentaram ausência de crescimento microbiano nas mesmas concentrações determinadas na CIM, sendo, portanto, classificadas como substâncias com ação bactericida e fungicida. Em relação à atividade antibiofilme, o composto SD1 apresentou 96% de inibição na etapa de tratamento frente à cepa de *P. aeruginosa* (100 µg/mL), enquanto a molécula SD3 demonstrou melhor desempenho na etapa de pré-tratamento, com 73,6% de inibição a 25 µg/mL. Para *C. albicans*, os compostos IM5 e β-Lap apresentaram elevadas taxas de inibição de biofilme na etapa de pré-tratamento, com valores de 95,9% e 94,5%, respectivamente, na concentração de 100 µg/mL. Nos ensaios de perfil de segurança, nenhuma das substâncias no ensaio de hemocompatibilidade causou hemólise ou irritação ocular em teste de HET-CAM. No bioensaio para avaliar a toxicidade com *Artemia salina*, todas as substâncias testadas foram consideradas muito tóxicas desde a concentração de 0,156 µg/mL . No ensaio de ADMET observou-se que a molécula IM5, em comparação com as demais substâncias, apresentou boa biodisponibilidade oral, juntamente com sua precursora β-Lap. Os resultados de docagem molecular sugerem que o possível mecanismo de ação da molécula IM5 pode estar relacionado à ligação com proteínas essenciais incluindo a proteína RecA DNA de *E. coli*, a proteína FtsA de *S. aureus*, a proteína NT-als de *C. albicans* e a enzima KatA de *P. aeruginosa*, impedindo os processos de ATPase e, consequentemente, inibindo a divisão celular. Diante dos resultados obtidos, o composto IM5 destacou-se como o mais promissor entre os derivados avaliados, com potencial relevante para o desenvolvimento de futuras formulações com atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Quinonas; Biofilmes Bacterianos; ADMET; Toxicidade

In silico study and evaluation of the antimicrobial activity of naphthoquinone derivatives. Supervisor: Profa. Dra. Márcia dos Santos Rizzo. 106 p. Master's dissertation. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences - PPGCF, Federal University of Piauí - UFPI, 2026.

ABSTRACT

The rational design of bioactive compounds stands out as a strategy for the more advanced development of new antimicrobial drugs. Through computational simulations and molecular docking for the prediction of compound layers, a structural alteration or the introduction of functional groups into the molecule to be investigated is estimated. In this context, compounds of the naphthoquinone class have been trained over the years due to their antifungal, antibacterial, and antiparasitic properties. From these structures, derivatives such as naphthoimidazoles are synthesized in an attempt to obtain more selective and biologically active molecules. Thus, this work aimed to evaluate the biological potential of naphthoquinone derivatives of β-Lapachone (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5), with emphasis on their antimicrobial activity. *In vitro* assays were performed to determine the minimum inhibitory concentration (MIC), minimum bactericidal concentration (MBC), minimum fungicidal concentration (MFC), direct contact test, and antibiofilm activity, in addition to a toxicity bioassay against *Artemia salina*. Furthermore, the molecules were subjected to *in silico* prediction studies (ADMET analysis, drug similarity, bioactivity, and molecular docking) and, as biological targets, proteins associated with strains of *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, and Candida albicans*. The results demonstrated that only compounds IM5 and β-Lapachone (β-Lap) exhibited relevant antimicrobial activity against the tested strains. The MIC determination showed that compound IM5 presented values of 64 µg/mL for *S. aureus* and 256 µg/mL for *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *C. albicans*. In turn, its precursor, β-Lap, exhibited greater potency, with MICs of 8 µg/mL for *S. aureus*, 64 µg/mL for *E. coli*, 128 µg/mL for *P. aeruginosa*, and 16 µg/mL for *C. albicans*. In MBC and MFC assays, both β-Lap and IM5 showed an absence of microbial growth at the same concentrations determined in the MIC, thus being specified as substances with bactericidal and fungicidal action. Regarding antibiofilm activity, compound SD1 showed 96% inhibition in the treatment step against the *P. aeruginosa* strain (100 µg/mL), while molecule SD3 showed better performance in the pretreatment step, with 73.6% inhibition at 25 µg/mL. For *C. albicans*, the compounds IM5 and β-Lap showed high biofilm inhibition rates in the pretreatment step, with values of 95.9% and 94.5%, respectively, at a concentration of 100 µg/mL. In safety profile assays, no substance in the hemocompatibility assay caused hemolysis or ocular injury in the HET-CAM test. In no bioassay to evaluate toxicity with *Artemia salina*, all substances tested were considered highly toxic from a concentration of 0.156 µg/mL. In the ADMET assay, it was observed that the IM5 molecule, compared to the other substances, showed good oral bioavailability, along with its precursor β-Lap. The results of molecular docking suggest that the possible mechanism of action of the IM5 molecule may be related to binding to essential proteins, including the RecA DNA protein of *E. coli*, the FtsA protein of *S. aureus*, the NT-als protein of *C. albicans*, and the KatA enzyme of *P. aeruginosa*, preventing ATPase processes and consequently inhibiting cell division. Based on the results obtained, the IM5 compound stood out as the most promising among those compiled, with significant potential for the development of future formulations with antimicrobial activity.

Keywords: Quinones; Bacterial Biofilms; ADMET; Toxicity

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Classificação estrutural das quinonas de acordo com o núcleo aromático de origem 20

Figura 2. Estruturas químicas de diferentes naftoquinonas e seus derivados, evidenciando variações na posição dos grupos carbonila e hidroxila no núcleo naftalênico 22

Figura 3. Estrutura molecular das nafotquinonas estudadas no presente trabalho 25

Figura 4. Esquema do ciclo redox realizado pelos derivados de naftoquinonas 26

Figura 5. Principais abordagens empregadas em estudos *in silico* para avaliação de compostos bioativos, incluindo predição de propriedades ADMET, análise do perfil farmacocinético, estudos de *docking* molecular, avaliação da afinidade de ligação com alvos biológicos, investigação do mecanismo de ação e análise da relação estrutura–atividade 28

Figura 6. Principais mecanismos de ação antimicrobiano causados pelas naftoquinonas 36

CAPÍTULO I

Figura 1. Estrutura molecular das naftoquinonas estudadas no presente trabalho 57

Figura 2. Efeito dos derivados de naftoquinonas SD1 (A – C), SD2 (D – F), SD3 (G – I) e SD4 (J – L) sobre a inibição do biofilme em cepas de *Pseudomonas aeruginosa* 70

Figura 3. Efeito dos derivados de naftoquinonas IM5 (A - C) e β-Lap (D - F) sobre a inibição do biofilme em cepas de *Candida albicans* 72

Figura 4. Avaliação da presença de halos em teste de hemocompatibilidade com derivados naftoquinônicos e controles 73

Figura 5. Imagens de teste HET-CAM sem tratamento, com o controle positivo (NaOH 0,1 N), controle negativo (NaCl 0,9%), SD1, SD2, SD3, SD4 e β-Lap nos tempos de 30 segundos, 2 minutos, 5 minutos e com ampliação de 45x 76

Figura 6. Radar de biodisponibilidade em (a) IM5, (b) β-Lap, (c) SD1, (d) SD2, (e) SD3 e (f) SD4 80

Figura 7. Modelo boiled-egg para absorção no trato gastrointestinal e cerebral de derivados naftoquinonas 82

Figura 8. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína NT- Als 88

Figura 9. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína Ftsa 89

Figura 10. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína ReCa DNA 90

Figura 11. Ancoragem molecular da IM5 com a enzima KatA 91

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Pontuação para hiperemia, hemorragia e coagulação para teste HET-CAM 63

Tabela 2. Classificação da irritação de acordo com o intervalo de scores HET-CAM 63

Tabela 3. Avaliação da concentração inibitória mínima dos compostos IM5 e β-Lap 66

Tabela 4. Medidas de halos inibitórios (mm) formados por derivados naftoquinônicos e a molécula precursora β-Lapachona 68

Tabela 5. Avaliação da toxicidade com náuplios da *Artemia salina* para derivados de naftoquinonas no tempo de 24h 75

Tabela 6. Propriedades físico-químicas da β-lap, SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 77

Tabela 7. Parâmetros de similaridade ao fármaco 81

Tabela 8. Perfil de distribuição de derivados naftoquinônicos 83

Tabela 9. Perfil de metabolismo dos derivados de naftoquinonas 84

Tabela 10. Perfil de excreção de derivados naftoquinônicos 85

Tabela 11. Perfil toxicológico de derivados de naftoquinonas 86

Tabela 12. Alvos terapêutico para a molécula IM5 e sua energia de ligação 87

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A	Alfa
B	Beta
β-Lap	β-Lapachona
°C	Grau Celsius
µg/mL	Microgramas por mililitro
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
AIH	Absorção Intestinal Humana
AMB	Associação médica brasileira
ANOVA	Análise de Variância
BHE	Barreira Hematoencefálica
BHI	Brain heart infusion broth
BOILED-Egg	Brain Or IntestinaL EstimateD
C. albicans	*Candida albicans*
C. auris	*Candida auris*
CBM	Concentração bactericida mínima
CFM	Concentração fungicida mínima
CG	Carcinogenicidade
CIM	Concentração inibitória mínima
CitoTox	Citotoxicidade
CoQ	Coenzima Q
Da	Daltons
DL_{50}	Dose letal média
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E. coli	*Escherichia coli*
EAEC	Enteroagragativa
EIEC	Enteroinvasiva
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EPEC	Enteropatogênica clássica
ETEC	Enterotoxigênica
EUCAST	European society of clinical microbiology and infectious diseases
H	Hidrogênio
HCT-116	Carcinoma colorretal humano
HepTox	Hepatotoxicidade
HL^{-60}	Leucemia promielocística humana
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
MG	Mutagenicidade
MH	Ágar Mueller Hinton
NaCl	Cloreto de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
OCT2	Transportador de Cátions Orgânicos 2
OMS	Organização Mundial de Saúde
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDB	Protein Data Bank
RAM	Resistência antimicrobiana
ROS	Espécies reativas de oxigênio
S. aureus	*Staphylococcus aureus*

SNB-19	Glioblastoma humano
TPSA	Área de Superfície Polar Total
T. cruzi	*Trypanosoma cruzi*
Tween 80	Polissorbato
UFPI	Universidade Federal do Piauí
UNIVASF	Universidade do Vale do São Francisco
VDss	Volume de Distribuição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **16**
2 OBJETIVOS **19**
2.1 Objetivo geral 19
2.2 Objetivos específicos 19
3 REFERENCIAL TEÓRICO **20**
3.1 Quinonas: aspectos estruturais 20
3.2 Naftoquinonas e atividades biológicas 21
3.2.1 Mecanismo de ação de derivados naftoquinonas 25
3.3 Métodos *in silico* aplicados ao desenvolvimento de fármacos 27
3.4 Microrganismos patogênicos de relevância clínica 29
3.4.1 *Escherichia coli* 30
3.4.2 *Staphylococcus aureus* 31
3.4.3 *Pseudomonas aeruginosa* 32
3.4.4 *Candida albicans* 32
3.5 Resistência antimicrobiana e potencial atividade antimicrobiana de derivados naftoquinônicos 33
3.5.1 Desenvolvimento de resistência antimicrobiana 33
3.5.2 Mecanismos de resistência e desafios terapêuticos atuais 34
3.6 Potencial antimicrobiano de naftoquinonas 35
4 REFERÊNCIAS **37**
CAPÍTULO I **53**
RESUMO **54**
ABSTRACT **54**
1 INTRODUÇÃO **55**
2 MATERIAIS E MÉTODOS **58**
2.1 Materiais 58
2.2 Linhagens microbiológicas 58
2.3 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima, Concentração Bactericida Mínima e Concentração Fungicida Mínima 59
2.4 Avaliação da atividade antimicrobiana por meio da técnica de contato direto 60
2.5 Atividade antibiofilme dos derivados de naftoquinonas contra *C. albicans* e *P. aeruginosa* 60
2.6 Avaliação atividade de hemocompatibilidade em placa de ágar sangue de carneiro 61
2.7 Ensaio de toxicidade aguda por meio de bioensaio com *Artemia salina* Leach 61

2.8 Avaliação da irritação ocular pelo método de HET-CAM 62
2.9 Predições ADMET 63
2.10 Docagem molecular 63
2.11 Análise estatística 64
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 64
3.1 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima, Concentração Bactericida Mínima e Concentração Fungicida Mínima 64
3.2 Ensaio de avaliação de atividade antimicrobiana por meio de contato direto 67
3.3 Ensaio de atividade antibiofilme contra *C. albicans* e *P. aeruginosa* 68
3.4 Avaliação da hemocompatibilidade 73
3.5 Determinação de toxicidade aguda por ensaio com *Artemia salina* 73
3.6 Determinação do teste de irritação ocular (Teste HET-CAM) 74
3.7 Avaliação do perfil ADMET 76
3.7.1 Propriedades físico-químicas 77
3. 7. 2 Parâmetros de distribuição 82
3. 7. 3 Parâmetros de metabolismo 83
3. 7. 4 Parâmetros de excreção 84
3.7. 5 Parâmetros de toxicidade 85
3. 8 Docagem molecular 86
4 CONCLUSÃO 91
5 REFERÊNCIAS 92

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é amplamente reconhecida como um dos principais desafios para a saúde pública global na atualidade. Esse fenômeno caracteriza-se pela capacidade de microrganismos desenvolverem ou adquirirem diferentes mecanismos que reduzem ou anulam a eficácia dos agentes antimicrobianos, comprometendo a efetividade terapêutica e dificultando o tratamento de infecções (Reyes et al., 2023; Zhai et al., 2025).

Após a pandemia de COVID-19, observou-se um aumento significativo nas taxas de resistência microbiana, agravando esse problema em escala global (Alaoui et al., 2022; Seyedalinaghi et al., 2025). Estima-se que a resistência antimicrobiana esteja associada a cerca de cinco milhões de mortes anuais, com projeções de que esse número possa dobrar até 2050, em razão da redução da eficácia de antibióticos convencionais frente a patógenos multirresistentes (Ngashangva et al., 2026).

Além do impacto na mortalidade, esse fenômeno também acarreta aumento dos custos dos sistemas de saúde, devido a internações prolongadas, exames adicionais e tratamentos mais complexos, o que contribui para maior morbidade e incapacidade (Sole et al., 2025). Desse modo, o alarmante aumento de microrganismos resistentes a medicamentos em todo o mundo ameaça comprometer a capacidade de tratar infecções com o arsenal atual de antibióticos (Agyeman et al., 2022).

O desenvolvimento de agentes antimicrobianos é um processo complexo, demorado e de alto custo (Süssmuth et al., 2025; Gargate et al., 2025). A falta de alinhamento entre os incentivos econômicos e os elevados riscos financeiros e científicos associados à pesquisa e desenvolvimento, incluindo altas taxas de falha clínica e retorno comercial incerto, representa um importante entrave para a indústria farmacêutica (Theuretzbacher, 2025). Dessa forma, o ritmo de desenvolvimento de novos fármacos não acompanha a evolução acelerada dos mecanismos de resistência (Gupta et al., 2026).

Diante desse cenário, novas moléculas têm sido estrategicamente investigadas com perspectivas promissoras para o desenvolvimento de fármacos destinados ao tratamento de infecções microbianas. Nesse contexto, as abordagens *in silico* desempenham papel fundamental na descoberta de novos fármacos, pois permitem a triagem de potenciais candidatos por meio de ferramentas computacionais capazes de prever propriedades e atividades biológicas (Absar et al., 2025; Tarín-Pelló et al., 2025).

Essas estratégias aumentam a relação custo-benefício ao reduzir a necessidade de síntese química e de extensivos testes experimentais. Além disso, possibilitam a triagem virtual de

potenciais alvos farmacológicos nos patógenos microbianos, identificando proteínas essenciais e auxiliando no planejamento racional de fármacos, tornando mais eficientes os esforços de pesquisa voltados à descoberta de novos agentes antimicrobianos (Dalbanjan; Kumar, 2024).

Nesse contexto, a previsibilidade das informações moleculares obtidas por meio dos estudos computacionais auxilia na identificação de agentes antimicrobianos, permitindo a predição do modo de ação em nível molecular e a avaliação de possíveis efeitos biológicos associados às modificações estruturais das moléculas. Como resultado do planejamento químico racional, torna-se possíveis o desenvolvimento de compostos com maior seletividade e menor toxicidade (Wang et al., 2025).

A busca por novas alternativas terapêuticas tem direcionado a pesquisa científica para o estudo de produtos naturais, amplamente reconhecidos como fontes promissoras de moléculas bioativas. Nesse contexto, a família Bignoniaceae tem sido extensivamente investigada devido à presença de compostos com relevantes propriedades medicinais, destacando-se as naftoquinonas (Santos et al., 2023). Entre esses metabólitos, o lapachol e a β-lapachona, isolados de espécies dos gêneros *Tabebuia* e *Handroanthus* (popularmente conhecidas como ipês), representam importantes quinonas naturais que apresentam significativa atividade antimicrobiana associada à indução de danos celulares e morte microbiana (Gomez-Castellanos et al., 2009).

Apesar do reconhecido potencial biológico da β-lapachona, limitações relacionadas à solubilidade, estabilidade e possível toxicidade podem restringir sua aplicação terapêutica direta (Moreno et al., 2015; Oliveira et al., 2018; Gong et al., 2021). Nesse contexto, a obtenção de derivados estruturais constitui uma estratégia amplamente empregada em química medicinal, visando otimizar propriedades farmacológicas sem perda do núcleo farmacofórico responsável pela atividade biológica. A modificação molecular pode promover melhorias na biodisponibilidade, seletividade antimicrobiana, estabilidade química e perfil toxicológico, ampliando o potencial terapêutico da molécula protótipo(Ding; Xue, 2024; Ahmed et al., 2025). Assim, foram desenvolvidos os derivados naftoquinônicos SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5, sintetizados a partir da β-lapachona por meio da reação de Debus-Radziszewski utilizando compostos α-dicarbonílicos e aldeídos, promovendo alterações estruturais capazes de modular a atividade biológica (Santos et al., 2020; Reiter et al., 2021). A escolha da β-lapachona como molécula precursora fundamenta-se em sua estrutura α-dicarbonílica e na presença do núcleo naftalênico, considerado essencial para a geração de novos derivados bioativos (Martins et al., 2026).

A β-lapachona tem sido amplamente investigada quanto à sua atividade antimicrobiana, apresentando eficácia frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis, Candida glabrata*, espécies do gênero *Staphylococcus* e *Bacillus subtilis* (Leque et al., 2021; De Moraes et al., 2022; Mir et al., 2023; Hudson et al., 2024). Entretanto, os derivados naftoquinônicos obtidos a partir dessa molécula e avaliados no presente estudo ainda não haviam sido investigados quanto ao seu potencial biológico.

Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo realizar estudos *in silico* e investigar a atividade antimicrobiana *in vitro* de cinco derivados da β-Lapachona (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar estudos *in silico* de cinco compostos naftoquinônicos (SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5) derivados da β-Lapachona, bem como investigar sua atividade antimicrobiana por meio de ensaios *in vitro*.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos naftoquinônicos (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5) e de sua precursora β-Lapachona frente a cepas bacterianas de *E. coli* (CCBH3860), *S. aureus* (NCBH3856), *P. aeruginosa* (NCTC12903) e a cepa fúngica *C. albicans* (ATCC 10231), determinando a Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM), Concentração Fungicida Mínima (CFM) e por técnica de contato direto;
- Avaliar a ação antibiofilme de compostos derivados de naftoquinonas frente a cepas de *P. aeruginosa* e *C. albicans*;
- Avaliar os parâmetros de hemocompatibilidade dos derivados naftoquinônicos;
- Determinar a toxicidade aguda dos compostos naftoquinônicos por meio do bioensaio com *Artemia salina*;
- Avaliar o potencial irritante dos compostos naftoquinônicos pelo ensaio HET-CAM.
- Realizar uma avaliação teórica do perfil de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade pelo teste ADMET e descritores químicos de moléculas naftoquinônicas;
- Avaliar a docagem molecular do composto derivado naftoquinônico IM5 sobre os alvos 7JY6 (Proteína de recombinação A de *Escherichia coli)*, 3WQU (proteína bacteriana de divisão celular FtsA de *Staphylococcus aureus)*, 4E37 (proteína KatA de *Pseudomonas aeruginosa)* e 2Y7L (estrutura do domínio N-terminal de Als9-2 de *Candida albicans*);

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Quinonas: aspectos estruturais

As quinonas constituem uma classe de compostos orgânicos caracterizados pela presença de uma estrutura de dicetona cíclica insaturada, podendo também ser formadas ou convertidas facilmente a partir de precursores aromáticos que originam esse sistema quinonoide (Faizan et al., 2024; Jha; Kumar, 2024). No ano de 1938, a primeira quinona foi descoberta através de um teste produzido em laboratório, que resultou em uma substância de coloração amarelada, por consequência da oxidação de derivados de benzeno (Zhao et al., 2024).

Do ponto de vista estrutural, as quinonas naturais são classificadas principalmente em benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinonas, de acordo com o núcleo aromático que dá origem à estrutura quinonoide (**Figura 1)** (Zhang et al., 2021; Li et al., 2025). Na maioria dos casos, as quinonas atuam como um importante meio de transporte de elétrons em organismos por meio de processos redox reversíveis (Zhang et al., 2021).

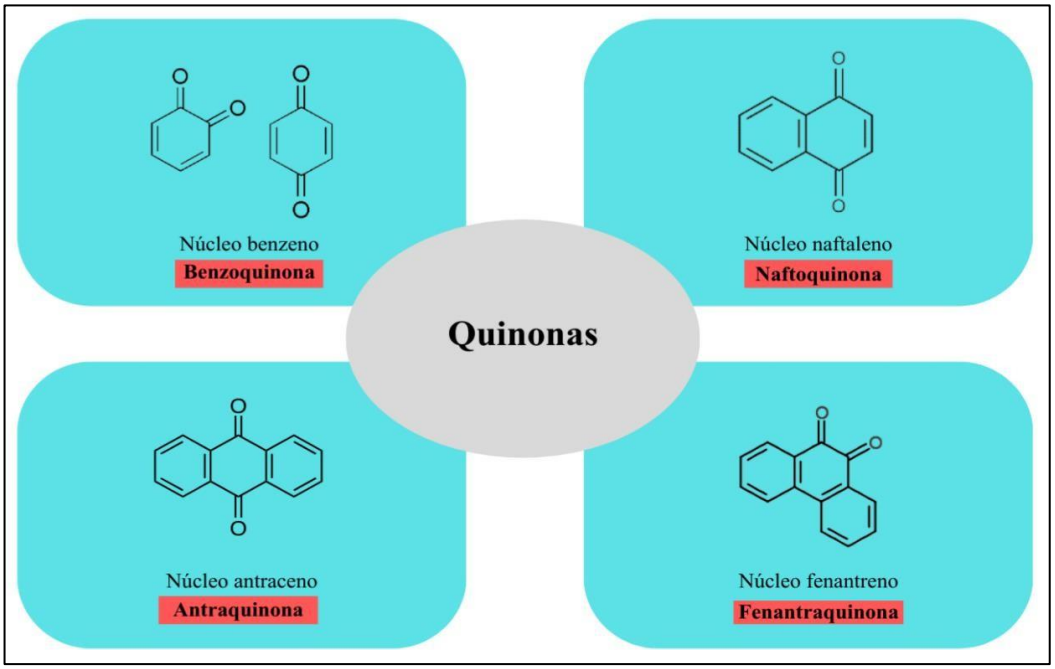


Figura 1. Classificação estrutural das quinonas de acordo com o núcleo aromático de origem. Fonte: Autoria própria, 2026.

Além de sua importância estrutural, as quinonas apresentam diversas aplicações na área médica, uma vez que podem interagir com diferentes alvos celulares. Esses compostos são capazes de promover danos a várias estruturas biológicas, incluindo ácidos nucleicos, proteínas e outros componentes celulares, podendo inclusive interferir em processos relacionados à

integridade e replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Cores et al., 2023; Navarro-Tovar et al., 2023; Faizan et al., 2024).

Adicionalmente, as propriedades das quinonas não se restringem ao seu comportamento eletroquímico reversível. O esqueleto químico dessas moléculas pode ser facilmente modificado por meio de diferentes estratégias sintéticas, permitindo o ajuste de suas propriedades eletrônicas e eletroquímicas e, consequentemente, ampliando o espectro de aplicações potenciais em diversas áreas da química e da medicina (Valentini et al., 2023).

As propriedades químicas das quinonas estão diretamente relacionadas às características estruturais de seus anéis aromáticos, sendo que modificações nesse esqueleto molecular podem originar diferentes subclasses de compostos. Entre essas subclasses, destacam-se as naftoquinonas, derivadas do núcleo naftalênico, que apresentam ampla relevância biológica e aplicações significativas na área farmacêutica (Khan et al., 2023).

Dessa forma, essas moléculas possuem uma estrutura baseada em um anel de naftaleno associado a grupos carbonila, característica que contribui para suas propriedades químicas e biológicas, tornando-as importantes alvos de estudo no desenvolvimento de novos fármacos (Dong et al., 2024; Zhao et al., 2024).

3.2 Naftoquinonas e atividades biológicas

As naftoquinonas constituem uma importante subclasse das quinonas, sendo caracterizadas estruturalmente pela presença de um sistema aromático derivado do núcleo naftalênico associado a dois grupos carbonila conjugados (Saini et al., 2025).

As naftoquinonas são compostos amplamente distribuídos no reino vegetal, sendo frequentemente encontradas em espécies da família Bignoniaceae, especialmente no gênero *Tabebuia*, como *Tabebuia avellanedae* (ipê-roxo) (Ma et al., 2025). Entre essas substâncias, destaca-se o lapachol (2-hidroxi-3-(3′-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona), descrito desde 1882 como um importante metabólito secundário presente principalmente no cerne do tronco de espécies popularmente conhecidas como ipês. Essas plantas apresentam ampla distribuição nas regiões tropicais e subtropicais das Américas, ocorrendo desde o México até a América do Sul, com elevada diversidade no Brasil, especialmente nos biomas Cerrado, Caatinga e Mata Atlântica (Peixoto et al., 2023).

O esqueleto mais comum é a 1,4-naftoquinona, seguida pela 1,2-naftoquinona, 2,6-naftoquinona, 5-hidroxi-naftoquinona e 2-hidroxi-naftoquinona (**Figura 2).** Foi proposto que as características de oxidação/redução e ácido/base, além de suas atividades biológicas, podem

ser alteradas pelas substituições nos fragmentos contendo o anel naftoquinona (Khan et al., 2023).

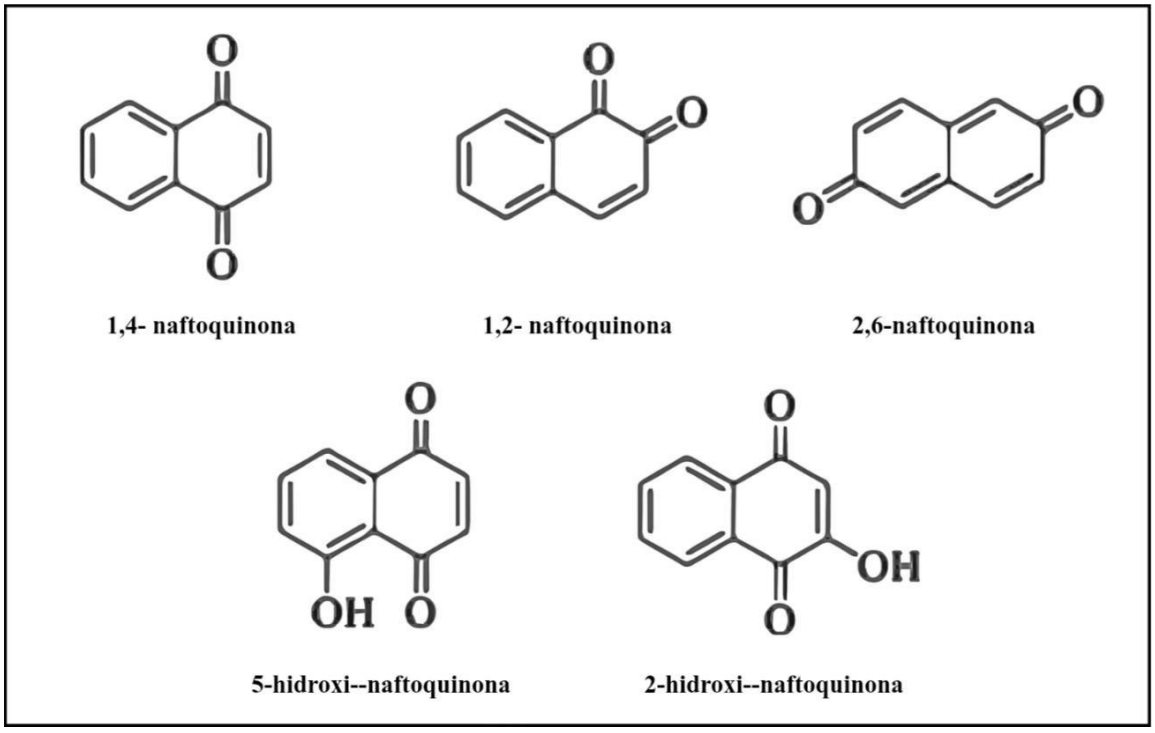


Figura 2. Estruturas químicas de diferentes naftoquinonas e seus derivados, evidenciando variações na posição dos grupos carbonila e hidroxila no núcleo naftalênico. Fonte: Adaptado de Khan et al., 2023

O anel quinona possui um arranjo de ligações duplas conjugadas a grupos carbonila ele pode ser facilmente reduzido, oxidado e sofrer reações de adição por nucleófilos -O, -N e -S . A 1,4-naftoquinona é reduzida eficientemente por várias substâncias e transformada em 1,4-diidroxinaftaleno. Como resultado, os grupos contendo o anel 1,4-naftoquinona têm se mostrado valiosos na fabricação de medicamentos terapêuticos para distúrbios que incluem infecções e câncer (Olson et al., 2023).

Devido às suas características estruturais, as naftoquinonas e seus derivados apresentam diversas atividades biológicas descritas na literatura, incluindo propriedades antimicrobianas (Liu et al., 2023; Samreen; Ahmad, 2025), antileishmania (Sebastián-Pérez et al., 2022), anti-inflamatórias (Kozlovskiy et al., 2023; Nguyen et al., 2024) e antitumorais (Angulo-Elizari et al., 2024). Esses compostos são frequentemente encontrados no reino vegetal, especialmente em espécies da família Bignoniaceae, como *Tabebuia avellanedae*, popularmente conhecida como ipê-roxo (Ma et al., 2025).

Dentre as naftoquinonas naturais, destaca-se o lapachol (2-hidroxi-3-(3′-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona). Essa molécula é conhecida desde 1882 e identificada, desde então, como constituinte de diversas espécies vegetais das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e

Proteaceae. Sua maior ocorrência é no cerne do tronco de espécies do gênero *Tabebuia*, pertencentes à família Bignoniaceae, popularmente conhecidas como ipês (Peixoto et al., 2023).

Diante dos resultados promissores observados em estudos iniciais, houve um aumento significativo no interesse científico relacionado ao lapachol e seus derivados. Pesquisas subsequentes demonstraram que esses compostos apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades analgésicas (Marques et al., 2020; Ferraz da Costa et al., 2020).

Nesse contexto, estudos recentes têm investigado o potencial antimicrobiano de diferentes derivados de naftoquinonas. Um exemplo é a 5,8-di-hidroxi-1,4-naftoquinona, que apresentou concentração inibitória mínima (CIM) de 1,2 μg/mL contra *S. aureus*, promovendo danos à membrana bacteriana e extravasamento de material genético (Topçu; Seker, 2022).

Além do lapachol, outro composto amplamente investigado é a β-lapachona, uma orto-naftoquinona originalmente isolada do cerne da *Handroanthus impetiginosus* e que pode ser obtida por síntese a partir do lapachol, naftoquinonas e outros compostos aromáticos (Gomes et al., 2021).

Estruturalmente, a β-lapachona apresenta grupos carbonila nas posições 1 e 4 do anel quinonoide, característica associada a diversas propriedades biológicas (Du et al., 2025; Lee et al., 2021). Apesar de apresentar amplo potencial farmacológico, estudos indicam que esse composto pode apresentar níveis relativamente elevados de toxicidade, o que tem motivado o desenvolvimento de estratégias para reduzir seus efeitos adversos (Tumbath et al., 2024).

Outra abordagem amplamente utilizada para potencializar as propriedades biológicas da β-lapachona consiste na modificação estrutural da molécula por meio de diferentes estratégias sintéticas. Essas modificações envolvem alterações na posição ou natureza de grupos funcionais, com o objetivo de gerar novos derivados com maior eficácia terapêutica e menor toxicidade (Mone et al., 2021; De Lima et al., 2025).

Diversos estudos também têm investigado outras atividades biológicas associadas a derivados de naftoquinonas. Entre essas atividades destaca-se a ação tripanocida, uma das primeiras propriedades farmacológicas descritas para essa classe de compostos. Avaliações realizadas com derivados da β-lapachona demonstraram atividade contra *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Em um estudo de docagem molecular, o derivado denominado N4 apresentou interação com o sítio de ligação da ubiquinona no complexo II mitocondrial do parasita, sugerindo um possível mecanismo de ação contra esse patógeno (Nicoletti et al., 2020; Bombaça et al., 2021).

Além disso, derivados estruturais da β-lapachona também têm sido investigados quanto ao seu potencial antitumoral. Um estudo envolvendo três derivados tiossemicarbazonas demonstrou significativa inibição do crescimento de células tumorais após 72 horas de exposição (CI_{50} < 10 µM), evidenciando elevada atividade citotóxica em comparação com o composto precursor β-lapachona (De Andrade et al., 2022).

A β-lapachona também pode originar compostos conhecidos como naftoimidazóis por meio de modificações químicas específicas. A síntese desses derivados geralmente envolve a obtenção do precursor quinonoide seguida da reação de Debus–Radziszewski, um processo que promove a formação de anéis imidazólicos a partir da ciclização entre aminas, aldeídos e fontes de nitrogênio (Choudhari et al., 2020; Guimarães et al., 2025).

Do ponto de vista biológico, estudos experimentais têm demonstrado que compostos naftoimidazóis apresentam potencial promissor em aplicações terapêuticas, incluindo propriedades citotóxicas seletivas contra linhagens celulares tumorais. Além disso, alguns desses compostos têm sido investigados como possíveis sistemas teranósticos, combinando propriedades diagnósticas e terapêuticas em uma única molécula (Santos et al., 2023).

A ampla diversidade de atividades biológicas atribuídas às naftoquinonas e aos seus derivados está relacionada à capacidade dessas moléculas de interagir com diferentes alvos celulares e interferir em processos bioquímicos essenciais. Nesse sentido, estudos têm demonstrado que tais compostos podem atuar por diferentes vias, incluindo a geração de espécies reativas de oxigênio, indução de estresse oxidativo e modulação de enzimas e vias de sinalização celular. Desse modo, compreender os mecanismos de ação associados a essas atividades biológicas torna-se fundamental para elucidar o potencial farmacológico dessa classe de compostos (Rani et al., 2022; Chen et al., 2024).

As naftoquinonas investigadas nesse estudo estão representadas na **figura 3.**

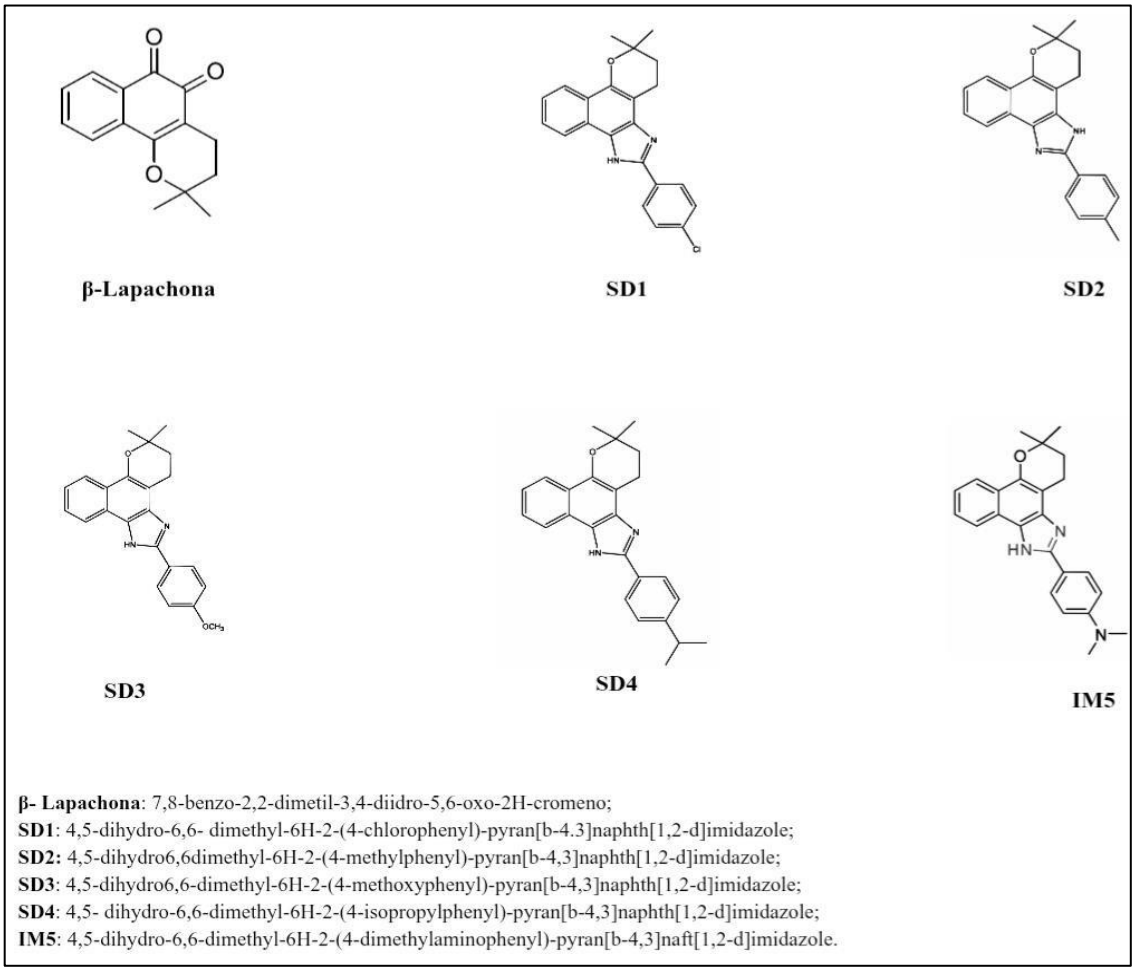


Figura 3. Estrutura molecular das naftoquinonas estudadas no presente trabalho.
Fonte: Fonte: Autoria própria, 2026.

3.2.1 Mecanismo de ação de derivados naftoquinonas

A atividade biológica de derivados naftoquinônicos está relacionada às suas propriedades redox, que favorecem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), capazes de interferir em processos metabólicos essenciais, como a regulação de vias de sinalização e a manutenção da homeostase celular (Jena et al., 2023; Zhang et al., 2021). Entretanto, quando ocorre a produção excessiva dessas espécies reativas, podem surgir danos estruturais às células, levando ao desenvolvimento de estresse oxidativo e, consequentemente, a efeitos deletérios em diferentes componentes celulares (Rahman et al., 2022).

O processo de estresse oxidativo envolve diferentes organelas celulares, incluindo mitocôndrias, peroxissomos, membrana plasmática e retículo endoplasmático (Averril-Bates et al., 2024). Nesse contexto, o ciclo redox das naftoquinonas ocorre por meio da formação de ânions superóxido, que posteriormente podem ser convertidos em peróxido de hidrogênio,

considerado relativamente menos tóxico. Esse processo envolve a transferência de elétrons que leva à redução do núcleo quinônico, frequentemente mediada por cofatores redutores como o NADPH (**Figura 4**) (Del Campo et al., 2023; Kozlov; Javadov; Sommer, 2024).

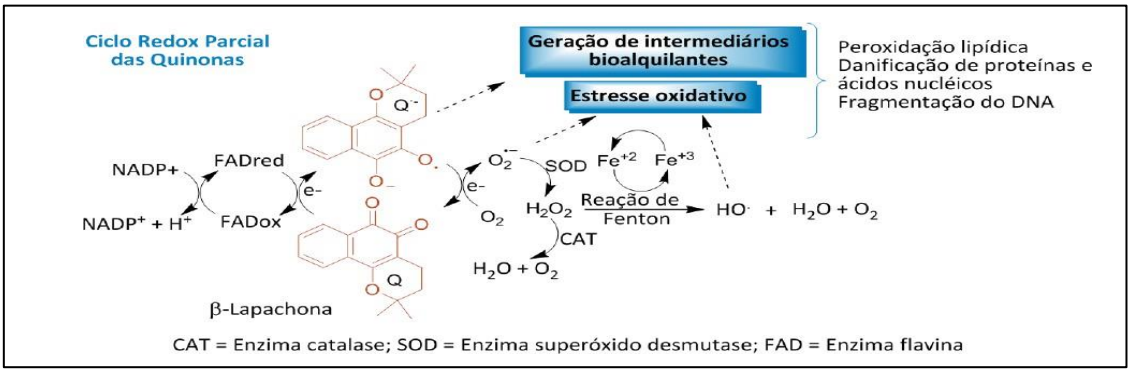


Figura 4. Esquema do ciclo redox realizado pelos derivados de naftoquinonas.
Fonte: Ferreira et al., 2010

Durante a respiração celular, processo que ocorre principalmente nas mitocôndrias e em peroxissomos, a produção de energia depende da fosforilação oxidativa (Morelli; Scholhmann, 2024). Nesse sistema, a cadeia de transporte de elétrons pode favorecer a formação de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido (O_2^-), que posteriormente pode ser convertido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), contribuindo para a geração de estresse oxidativo em condições de desequilíbrio redox (Srivastava et al., 2025).

Outro mecanismo relevante descrito para derivados de naftoquinonas envolve a interação direta com enzimas celulares. Diversos estudos demonstram que essas moléculas podem atuar como inibidores de enzimas envolvidas em processos metabólicos essenciais, incluindo desidrogenases, quinases e topoisomerases (Chen et al., 2024). A inibição dessas enzimas pode comprometer funções celulares fundamentais, como a replicação do DNA, a produção de energia e a manutenção do metabolismo celular, contribuindo para os efeitos antimicrobianos, antiparasitários e citotóxicos observados para essa classe de compostos (Zhang et al., 2021).

Além disso, as naftoquinonas também podem interferir nos sistemas antioxidantes celulares, especialmente por meio da depleção de glutationa reduzida (GSH), um dos principais mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo. A diminuição dos níveis intracelulares de GSH compromete a capacidade das células de neutralizar espécies reativas de oxigênio, favorecendo o desequilíbrio redox e ampliando os danos celulares induzidos por radicais livres (Rahman et al., 2022).

Outro aspecto importante refere-se às alterações mitocondriais induzidas por derivados de naftoquinonas. Essas moléculas podem promover disfunção da cadeia respiratória

mitocondrial, levando à perda do potencial de membrana mitocondrial e à redução da eficiência da fosforilação oxidativa. Como consequência, ocorre aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e ativação de vias de morte celular programada, como a apoptose, fenômeno frequentemente associado às atividades citotóxicas e antiparasitárias descritas para esses compostos (Golovina et al., 2025; Mumu et al., 2026).

A compreensão dos mecanismos de ação associados aos derivados de naftoquinonas é fundamental para a identificação de seus possíveis alvos moleculares e para a elucidação das vias biológicas envolvidas em suas atividades farmacológicas. Nesse contexto, o avanço das ferramentas computacionais tem permitido investigar de forma mais detalhada as interações contribuindo significativamente para o desenvolvimento racional de novos fármacos. Assim, métodos computacionais, conhecidos como abordagens *in silico*, têm sido amplamente utilizados para prever propriedades farmacológicas, avaliar interações moleculares e otimizar compostos bioativos (Azad et al., 2023).

3.3 Métodos *in silico* aplicados ao desenvolvimento de fármacos

Ao longo das últimas décadas, o avanço dos métodos computacionais tem permitido a integração e análise de dados biológicos e médicos provenientes de diversas fontes, possibilitando a compreensão de propriedades relevantes para o desenvolvimento de novos fármacos (Azad et al., 2023). Nesse contexto, abordagens *in silico* podem ser empregadas para realizar previsões e propor hipóteses, sendo frequentemente utilizadas em conjunto com dados *in vitro* para construir modelos capazes de auxiliar na identificação e otimização de novos compostos, além de fornecer informações sobre propriedades farmacocinéticas relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Roney et al., 2024).

O sucesso de um medicamento está relacionado a vários fatores, e não somente a sua eficácia. Um bom perfil ADMET influencia bastante na tomada de decisões sobre o seu desenvolvimento. A farmacocinética teórica *in silico* é utilizada para o estudo de propriedades ADMET, que tem como principal objetivo diminuir os gastos desnecessários em ensaios biológicos de compostos com alta probabilidade de problemas farmacocinéticos e tóxicos futuros, economizando tempo e investimento (Ancuceanu et al., 2025). Além de que há uma notória busca por diminuição de experimentos em animais, em que os estudos teóricos se apresentam como uma boa alternativa (Alves et al., 2023).

Entre as diversas abordagens *in silico* utilizadas no planejamento de fármacos, destaca-se o *docking* molecular que prevê a afinidade de ligação, bem como a melhor conformação de

ligação da molécula com o sítio ativo de um alvo (receptor), e é crucial ao realizar um projeto de droga baseado em estrutura (Nivatya et al., 2025). A ancoragem virtual racionaliza a observação de novos compostos principais e também fornece um palpite sobre relações estrutura-atividade (QSAR) e modo de ação de atividade com base na função de pontuação e análise de modos de ligação adicionais de estudos de ligação/interação ligante-proteína (**Figura 5)** (Odugbemi et al., 2024).

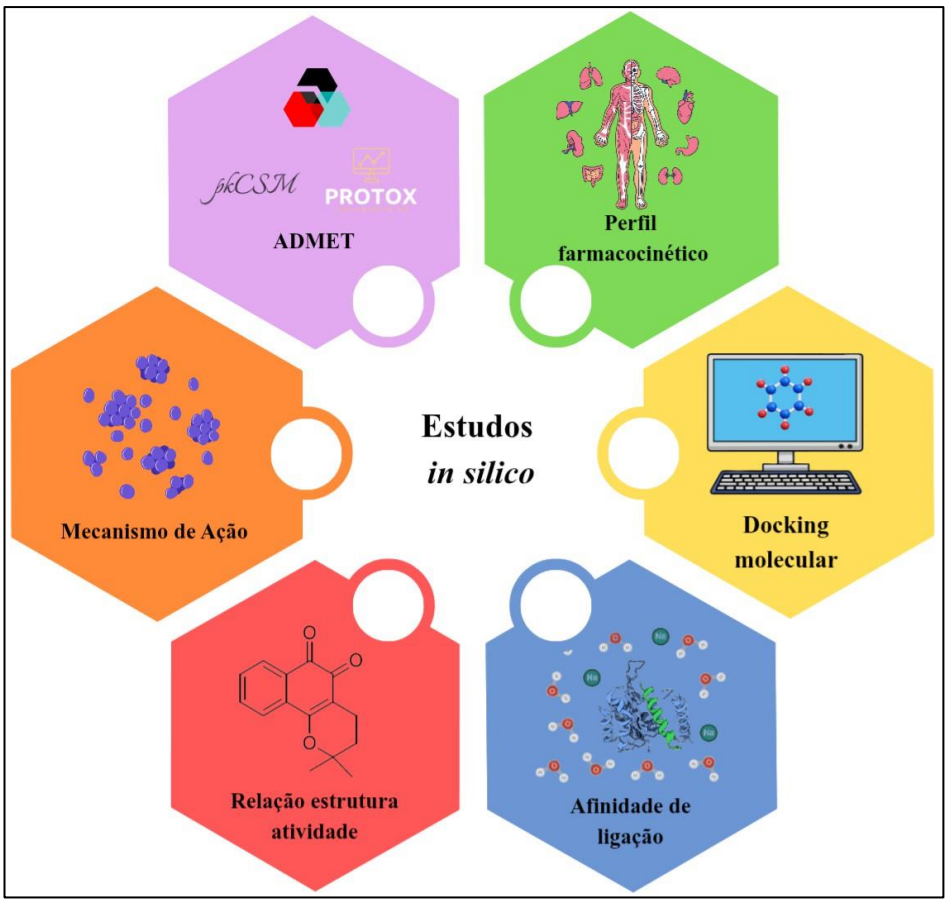


Figura 5. Principais abordagens empregadas em estudos *in silico* para avaliação de compostos bioativos, incluindo predição de propriedades ADMET, análise do perfil farmacocinético, estudos de *docking* molecular, avaliação da afinidade de ligação com alvos biológicos, investigação do mecanismo de ação e análise da relação estrutura–atividade.
Fonte: Autoria própria, 2026.

O encaixe molecular depende do software profissional em execução, prevendo as combinações possíveis entre o complexo formado. Apesar de se ter vários programas disponíveis para realizar o estudo de docagem, estes apresentam algumas variações com relação a funções ou à precisão. Dentre eles, o programa Autodock é um dos mais usados na literatura e apresenta resultados confiáveis (Yuriev; Agostino; Ramstand, 2011).

Dessa forma, as abordagens *in silico* têm se consolidado como ferramentas importantes no planejamento racional de novos compostos bioativos, permitindo a identificação e otimização de moléculas com potencial terapêutico. Essas estratégias são especialmente relevantes no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, uma vez que diversas doenças infecciosas continuam representando um importante problema de saúde pública. Nesse contexto, a busca por novas substâncias capazes de atuar contra microrganismos patogênicos torna-se fundamental para o enfrentamento dessas infecções e para a ampliação das opções terapêuticas disponíveis.

3.4 Microrganismos patogênicos de relevância clínica

Os microrganismos são considerados patogênicos quando possuem a capacidade de causar doenças em seus hospedeiros (Suehara; Da Silva, 2023). A transmissão desses microrganismos pode ocorrer por diferentes vias, incluindo a ingestão de alimentos ou água contaminados, a inalação de partículas presentes no ar ou ainda por contato direto entre indivíduos, caracterizando a transmissão cruzada (Gat et al., 2021). A gravidade da infecção depende do tipo de patógeno envolvido e da carga microbiana transmitida, podendo resultar em diferentes manifestações clínicas e, em casos mais graves, causar danos significativos ao hospedeiro (Llor et al., 2023).

A classificação das bactérias pode ser realizada com base na estrutura de sua parede celular, a qual pode ser diferenciada por meio da técnica de coloração de Gram. Esse método permite classificar as bactérias em Gram-positivas e Gram-negativas (Li et al., 2020). Entre as bactérias Gram-positivas destacam-se espécies como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* e *Clostridium botulinum*. Já entre as bactérias Gram-negativas podem ser citadas *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Neisseria gonorrhoeae*.

As bactérias Gram-positivas apresentam uma parede celular caracterizada por uma espessa camada de peptidoglicano, além da presença de ácidos teicoicos e lipoteicoicos, que contribuem para a manutenção da estrutura celular (Rajput; Nahar; Rahman, 2024). Em contraste, as bactérias Gram-negativas possuem uma estrutura de parede celular mais complexa, composta por uma camada mais fina de peptidoglicano e uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos (LPS), característica associada a importantes propriedades de virulência (Maher; Hassan, 2023).

Além das bactérias, o grupo dos microrganismos patogênicos também inclui os fungos, que são organismos eucarióticos caracterizados pela presença de um núcleo verdadeiro delimitado por membrana nuclear, denominada carioteca (Sterner et al., 2024; Oliveira et al., 2025). Estruturalmente, muitos fungos são constituídos por filamentos denominados hifas, cuja agregação forma estruturas chamadas micélios (Hui; Gifford; Rhodes, 2024). Esses organismos desempenham papel fundamental no equilíbrio dos ecossistemas, especialmente na decomposição de matéria orgânica e na reciclagem de nutrientes no ambiente (Okal et al., 2023).

Entre os microrganismos patogênicos mais frequentemente investigados em estudos microbiológicos destacam-se *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*, espécies amplamente associadas a diferentes tipos de infecções em humanos e que apresentam elevada relevância clínica.

3.4.1 *Escherichia coli*

A bactéria *Escherichia coli* pertence à família Enterobacteriaceae e é classificada como Gram-negativa, apresentando coloração avermelhada após o método de coloração de Gram. Morfologicamente, possui forma de bastonete (bacilo) e é considerada uma bactéria anaeróbia facultativa (Zhang et al., 2025). Esse microrganismo é amplamente estudado e pode ser classificado em diferentes patótipos de acordo com seus fatores de virulência e mecanismos de patogenicidade (Ribeiro et al., 2024).

E. coli está presente na microbiota intestinal normal de humanos e animais, desempenhando funções importantes no equilíbrio da microbiota. Entretanto, determinadas cepas patogênicas podem causar doenças quando presentes em condições favoráveis ou quando ocorre ingestão de cepas virulentas, levando ao desenvolvimento de infecções gastrointestinais e do trato urinário (Alhadlaq et al., 2024; Cerutti et al., 2020). A transmissão desse patógeno ocorre principalmente pela ingestão de água ou alimentos contaminados, bem como pelo contato com material fecal contaminado (Mohamed; Habib, 2023).

Entre os patótipos mais relevantes destacam-se *E. coli* enteropatogênica (EPEC), associada a casos de diarreia infantil; *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), frequentemente relacionada à chamada “diarreia do viajante”; *E. coli* enteroagregativa (EAEC), associada a diarreias persistentes; *E. coli* enteroinvasiva (EIEC); e *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), considerada uma das variantes mais virulentas, podendo causar colite hemorrágica devido à produção de toxinas (Vázquez et al., 2023).

Os sintomas mais comuns das infecções intestinais por *E. coli* incluem dor abdominal intensa, diarreia, que em alguns casos pode apresentar sangue, além de náuseas e mal-estar geral (Jangid et al., 2024). Em muitos casos, o tratamento consiste principalmente na reposição de líquidos e eletrólitos perdidos. No entanto, em infecções mais graves pode ser necessário o uso de antibióticos, como fluoroquinolonas ou macrolídeos, dependendo da gravidade e do perfil de sensibilidade bacteriana (Han et al., 2024). Medidas preventivas incluem o consumo de alimentos adequadamente preparados, água tratada e boas práticas de higiene pessoal e sanitária (Oluwarinde et al., 2023).

3.4.2 *Staphylococcus aureus*

A bactéria *Staphylococcus aureus* pertence à família Micrococcaceae e é classificada como Gram-positiva, apresentando coloração roxa quando observada após a coloração de Gram. Morfologicamente, apresenta-se em forma de cocos agrupados em arranjos semelhantes a cachos de uva (Ahmad-Mansour et al., 2021). Esse microrganismo pode fazer parte da microbiota humana, sendo frequentemente encontrado na pele e nas vias respiratórias superiores, especialmente na cavidade nasal, sem necessariamente causar doenças (Cheung; Bae; Otto, 2021).

Entretanto, em determinadas condições, *S. aureus* pode atuar como um patógeno oportunista, sendo capaz de produzir diferentes fatores de virulência, incluindo toxinas e enzimas que contribuem para o desenvolvimento de infecções (Cheung; Bae; Otto, 2021). Esse microrganismo está associado a uma ampla variedade de doenças, que podem variar desde infecções cutâneas leves, como furúnculos, abscessos e impetigo, até infecções mais graves, incluindo pneumonia, endocardite, septicemia e meningite (Mrochen et al., 2020).

A transmissão pode ocorrer principalmente por contato direto com indivíduos colonizados ou com superfícies contaminadas. Como muitas pessoas são portadoras assintomáticas dessa bactéria, a autoinoculação a partir da cavidade nasal pode contribuir para o desenvolvimento de infecções (Löffler et al., 2021). Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, dores abdominais e episódios de diarreia quando associados à ingestão de enterotoxinas produzidas pela bactéria (Van de Schoor et al., 2023).

O diagnóstico geralmente é realizado por meio de exames microbiológicos e moleculares, como cultura bacteriana e técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR). O tratamento envolve o uso de antibióticos adequados, selecionados de acordo com o perfil de sensibilidade da cepa isolada (Linzner et al., 2021). Além disso, cepas resistentes à meticilina, conhecidas

como MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), representam um importante desafio clínico devido à sua associação com infecções hospitalares e resistência a múltiplos antimicrobianos (Rocha et al., 2024).

3.4.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa em forma de bacilo e classificada como aeróbia estrita. Esse microrganismo é amplamente distribuído no ambiente, sendo frequentemente encontrado em água, solo e superfícies úmidas (Wei et al., 2025). Devido à sua elevada capacidade de adaptação a diferentes ambientes, *P. aeruginosa* é considerada um importante patógeno oportunista associado a infecções hospitalares (Yin et al., 2025).

Essa bactéria apresenta diversos mecanismos de resistência a antimicrobianos, incluindo formação de biofilmes, baixa permeabilidade da membrana externa, presença de bombas de efluxo e alterações nos alvos moleculares dos antibióticos (Saha et al., 2025). Essas características contribuem significativamente para sua elevada capacidade de sobrevivência em ambientes clínicos e para a dificuldade no tratamento das infecções causadas por esse microrganismo.

A virulência de *P. aeruginosa* está associada à produção de diversos fatores de virulência, como exotoxina A e o sistema de secreção do tipo III, que contribuem para a invasão e dano aos tecidos do hospedeiro (Grace et al., 2025). Esse patógeno pode causar diferentes tipos de infecções, incluindo infecções de feridas, infecções do trato urinário, otite, pneumonia e infecções sistêmicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Grace et al., 2025).

A prevenção dessas infecções envolve a adoção de medidas de controle de infecção, como a higienização adequada de ambientes hospitalares, o manejo correto de dispositivos invasivos, como cateteres, além do uso racional de antimicrobianos (Reyle et al., 2025).

3.4.4 *Candida albicans*

Candida albicans é um fungo oportunista pertencente ao grupo dos microrganismos eucarióticos, que pode fazer parte da microbiota normal humana. Esse microrganismo é frequentemente encontrado em regiões mucosas, como cavidade oral, vagina, trato gastrointestinal e trato urinário (Jovito et al., 2024). Em condições fisiológicas, sua presença geralmente não causa danos ao hospedeiro; entretanto, alterações no equilíbrio da microbiota ou no sistema imunológico podem favorecer sua proliferação excessiva (Lok et al., 2021).

C. albicans é o principal agente etiológico da candidíase, uma infecção fúngica que pode acometer tanto homens quanto mulheres. Os sintomas mais comuns incluem a presença de placas esbranquiçadas, prurido, ardor e desconforto na região afetada (Anderson; Dietz, 2024). O desenvolvimento dessa infecção está frequentemente associado a fatores predisponentes, como estresse, uso prolongado de medicamentos, alterações na microbiota e comprometimento do sistema imunológico (Rashid et al., 2024; Ordaya; Clemente; Vergidis, 2023).

O tratamento da candidíase geralmente envolve a administração de antifúngicos, sendo o fluconazol um dos medicamentos mais utilizados para inibir o crescimento do fungo (Nguyen; Ren, 2025). Entretanto, nos últimos anos tem sido relatado o surgimento de espécies emergentes do gênero *Candida*, como *Candida auris*, considerada um "superfungo" devido à sua elevada capacidade de desenvolver resistência a múltiplos antifúngicos, incluindo compostos da classe dos azóis (Ionescu et al., 2024).

3.5 Resistência antimicrobiana e potencial atividade antimicrobiana de derivados naftoquinônicos

3.5.1 Desenvolvimento de resistência antimicrobiana

Ao longo da história da humanidade, houve a busca por diferentes estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças, recorrendo frequentemente ao uso de plantas medicinais por meio de preparações como chás e infusões, com o objetivo de extrair compostos bioativos (Ge et al., 2023). Essas práticas da medicina tradicional contribuíram para o surgimento da fitoterapia e, com o avanço da farmacologia moderna, passaram a subsidiar o desenvolvimento de novos medicamentos, ao integrar conhecimentos empíricos do passado com abordagens científicas contemporâneas (Zhai et al., 2025).

Nesse contexto, grandes epidemias e pandemias que afetaram populações em diferentes períodos históricos impulsionaram significativamente o avanço da pesquisa científica voltada para o desenvolvimento de fármacos e vacinas destinados à prevenção e ao tratamento de diversas doenças infecciosas (Chakraborty; Bhattacharya; Dhama, 2023). Um marco importante nesse processo ocorreu em 1928, quando o pesquisador Alexander Fleming observou, de forma fortuita, zonas de inibição do crescimento bacteriano ao redor de colônias do fungo *Penicillium*, indicando a produção de uma substância com atividade antimicrobiana, posteriormente denominada penicilina (Filho, 2021).

A descoberta da penicilina representou um avanço significativo para a medicina moderna, marcando o início da era dos antibióticos β-lactâmicos e possibilitando o desenvolvimento de diversos outros agentes antimicrobianos. A ampla disponibilidade desses medicamentos contribuiu para o tratamento eficaz de inúmeras infecções bacterianas, ampliando o acesso da população a terapias antimicrobianas (Da Silva et al., 2023). Entretanto, ao longo das décadas, o uso indiscriminado e muitas vezes inadequado desses fármacos favoreceu o surgimento e a disseminação de microrganismos resistentes, capazes de desenvolver diferentes mecanismos que reduzem ou anulam a eficácia dos antimicrobianos (Peter et al., 2022).

O surgimento de bactérias multirresistentes tornou-se, assim, um importante problema de saúde pública em âmbito global. A resistência antimicrobiana compromete a eficácia de tratamentos disponíveis, contribuindo para o aumento da incidência de infecções hospitalares e, consequentemente, para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade associadas a doenças infecciosas (Borges et al., 2023; Scaldaferri et al., 2020).

3.5.2 Mecanismos de resistência antimicrobiana e desafios terapêuticos atuais

Os mecanismos de resistência antimicrobiana variam de acordo com a espécie microbiana, suas características genéticas e biológicas, bem como as condições ambientais e clínicas às quais os microrganismos estão expostos (Mebrahtu et al., 2025). De modo geral, esses mecanismos incluem a inativação do fármaco por enzimas específicas, tais como β-lactamases e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, incluindo acetiltransferases, fosfotransferases e nucleotidiltransferases (Xie et al., 2025), bem como modificações estruturais que impedem a ligação do antimicrobiano ao seu alvo, superexpressão de bombas de efluxo, alterações na permeabilidade da membrana celular por modificações em porinas, mudanças estruturais no DNA e adaptações metabólicas capazes de reduzir ou neutralizar a ação do fármaco (Sun et al., 2025).

Os antimicrobianos são fármacos que podem reduzir o crescimento ou levar à morte de microrganismos e podendo ser de origem animal, vegetal e produzidos sinteticamente (Javaid et al., 2024). Os fármacos antimicrobianos se dividem em dois grupos: os bactericidas, que podem causar danos irreversíveis ou provocar a morte do microrganismo, e os bacteriostáticos, que diminuem o crescimento de cepas bacterianas de forma reversível (Ishak et al., 2025). Dentre os fármacos que podem ser utilizados tanto em âmbito hospitalar quanto comunitário ligados a resistência antimicrobiana destaca-se os β-lactâmicos, quinolonas, antifolatos e azóis (Sartori; Toppo; Lavezzo, 2026).

Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2022, a partir de um levantamento realizado em 27 países, demonstraram níveis elevados de resistência antimicrobiana entre microrganismos associados a infecções graves, incluindo casos de sepse (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Entre os patógenos frequentemente envolvidos em infecções hospitalares destaca-se *Klebsiella pneumoniae*, considerada uma das principais bactérias notificadas em unidades de terapia intensiva (UTI), incluindo registros observados no Distrito Federal em 2021 (Da Silva; Dos Santos; Coutinho, 2025).

Diante do aumento global da resistência antimicrobiana e da redução da eficácia de diversos antimicrobianos disponíveis, torna-se fundamental a busca por novas moléculas com potencial terapêutico. Nesse cenário, produtos naturais, compostos sintéticos e seus derivados semissintéticos têm sido amplamente investigados como fontes promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (Fernandes et al., 2023).

3.6 Potencial antimicrobiano de naftoquinonas

Diante do aumento global da resistência antimicrobiana e da diminuição da eficácia de diversos antimicrobianos convencionais, a busca por novas moléculas bioativas tem se intensificado nas últimas décadas. Nesse contexto, compostos naturais e seus derivados têm despertado grande interesse científico devido à sua diversidade estrutural e ao amplo espectro de atividades biológicas descritas na literatura. Entre esses compostos, destacam-se as naftoquinonas, uma classe de metabólitos secundários amplamente distribuídos na natureza, especialmente em plantas, fungos e alguns microrganismos (Chen et al., 2023).

As naftoquinonas apresentam um núcleo estrutural baseado em um sistema aromático quinônico que confere elevada reatividade química, permitindo interações com diferentes alvos biológicos. Devido a essas características estruturais, diversos derivados de naftoquinonas têm sido investigados quanto às suas propriedades farmacológicas, incluindo atividades antimicrobianas, antifúngicas, antiparasitárias, anti-inflamatórias e antitumorais (Zhang et al., 2021; Chen et al., 2023). Em particular, estudos recentes têm demonstrado que esses compostos apresentam potencial significativo contra diferentes microrganismos patogênicos, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos oportunistas.

O potencial antimicrobiano das naftoquinonas está associado a diferentes mecanismos de ação. Entre eles destaca-se a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), capazes de induzir estresse oxidativo nas células microbianas, resultando em danos a componentes celulares essenciais, como lipídios de membrana, proteínas e ácidos nucleicos. Além disso,

esses compostos podem interferir em processos metabólicos fundamentais, como a respiração celular e a produção de energia, comprometendo a viabilidade microbiana (Chen et al., 2023).

Outro mecanismo importante descrito na literatura envolve a interação direta das naftoquinonas com enzimas e proteínas essenciais ao metabolismo microbiano, levando à inibição de vias metabólicas críticas para a sobrevivência celular. Alguns derivados também demonstram capacidade de alterar a integridade da membrana celular ou interferir na formação de biofilmes, estruturas que contribuem significativamente para a resistência microbiana a antimicrobianos convencionais (Zhang et al., 2021). A **figura 6** explana diferentes tipos de mecanismos de ação antimicrobianos reportados na literatura.



Figura 6. Principais mecanismos de ação antimicrobiana causados pelas naftoquinonas.
Fonte: Autoria própria, 2026.

Diversos estudos experimentais têm demonstrado a eficácia de naftoquinonas, como a β-lapachona, frente a microrganismos clinicamente relevantes, incluindo espécies como *S. aureus, P. aeruginosa* e fungos do gênero Candida (Fernandes et al., 2020; Mir et al., 2023; Moraes et al., 2024). Esses microrganismos estão frequentemente associados a infecções hospitalares e apresentam elevada capacidade de desenvolver resistência a antimicrobianos, o que reforça a importância da investigação de novos compostos com potencial terapêutico (Chen et al., 2023).

Apesar desse potencial biológico já estabelecido das naftoquinonas, avanços recentes em química medicinal têm direcionado esforços para a modificação estrutural de moléculas bioativas, visando otimizar propriedades farmacológicas como atividade biológica, seletividade e perfil farmacocinético. Nesse contexto, derivados de naftoquinonas têm sido amplamente

investigados, uma vez que modificações na estrutura molecular podem modular a atividade biológica, reduzir a citotoxicidade e melhorar características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, ampliando a aplicabilidade farmacológica desses compostos (Cardoso et al., 2018; Kumari et al., 2024).

Portanto, considerando a diversidade estrutural, os múltiplos mecanismos de ação e o potencial antimicrobiano descrito na literatura (Ravichandiran et al., 2019; Liu et al., 2022; Dessie et al., 2025), os derivados de naftoquinonas configuram-se como uma classe promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no combate às infecções microbianas (Meem et al., 2024; Xiang et al., 2025).

4 REFERÊNCIAS

ABSAR, M.; ZAIDAH, A. R.; MAHMOOD, A.; AHMAD, S.; EJAZ, H.; AHMED, N.; HASHIM, N. H. H. N.; YEAN, C. Y. A review of *in silico* and *in vitro* approaches in the fight against carbapenem-resistant Enterobacterales. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 39, n. 9, p.70018, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/jcla.70018

AHMED, M.; BATOOL, R.; SAQIB, S.; MAHMOOD, M. H.; SHAFIQ, M. I.; HUSSAIN, R.; SOHAIL, A.; AL-ANAZI, M.; RAZA, H. Exploring the structural development of drug derivatives for various therapeutic targets: Insightful review for drug repurposing. ***Journal of Molecular Structure***, v. 143162, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.143162

AHMAD-MANSOUR, N.; LOUBET, P.; POUGET, C.; DUNYACH-REMY, C.; SOTTO, A.; LAVIGNE, J.-P.; MOLLE, V. *Staphylococcus aureus toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments.* **Toxins**, v. 13, n. 10, p. 677, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins13100677

ALHADLAQ, M. A.; ALJURAYYAD, O. I.; ALMANSOUR, A.; AL-AKEEL, S. I.; ALZAHRANI, K. O.; ALSALMAN, S. A.; YAHYA, R.; AL-HINDI, R. R.; HAKAMI, M. A.; ALSHAHRANI, S. D.; ALHUMEED, N. A.; AL MONEEA, A. M.; AL-SEGHAYER, M. S.; ALHARBI, A. L.; AL-RESHOODI, F. M.; ALAJEL, S. Overview of pathogenic Escherichia coli, with a focus on Shiga toxin-producing serotypes, global outbreaks (1982–2024) and food safety criteria. **Gut Pathogens**, v. 16, n. 1, p. 57, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s13099-024-00641-9.

ALVES, Mariana; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. Utilização de modelos *in silico* para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. **Química Nova**, v. 46, n. 8, p. e-20230062, 2023. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20230062

ANCUCEANU, Robert; LASCU, B. E.; DRĂGĂNESCU, D.; DINU, M. In silico ADME methods used in the evaluation of natural products. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 8, p. 1002, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081002

ANDERSON, M. Z.; DIETZ, S. M. Evolution and strain diversity advance exploration of *Candida albicans* biology. **MSphere**, v. 9, n. 8, p. 0064123, 2024. DOI: https://doi.org/10.1128/msphere.00641-23

ANGULO-ELIZARI, Eduardo; HENRÍQUEZ-FIGUEREO, A.; MORÁN-SERRADILLA, C.; PLANO, D.; SANMARTÍN, C. Unlocking the potential of 1,4-naphthoquinones: a comprehensive review of their anticancer properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 268, p. 116249, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116249

AGYEMAN, W. Y.; BISHT, A.; GOPINATH, A.; CHEEMA, A. H.; CHALUDIYA, K.; KHALID, M.; NWOSU, M.; KONKA, S.; KHAN, S. A systematic review of antibiotic resistance trends and treatment options for hospital-acquired multidrug-resistant infections. **Cureus**, v. 14, n. 10, e29956, 2022. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.29956

ALAOUI MDARHRI, H.; BENMESSAOUD, R.; YACOUBI, H.; SEFFAR, L.; GUENNOUNI ASSIMI, H.; HAMAM, M.; BARKA, N.; BOUSTA, D.; EL MOUSSAOUI, A. Alternative therapeutic approaches to conventional antibiotics: advantages, limitations and

potential application in medicine. **Antibiotics**, v. 11, n. 12, art. 1826, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11121826

AVERILL-BATES, D**.** Reactive oxygen species and cell signaling. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research**, v. 1871, n. 2, p. 119573, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119573

AZAD, I.; KHAN, T.; AHMAD, N.; KHAN, A. R.; AKHTER, Y. Updates on drug designing approach through computational strategies: a review. **Future Science OA**, v. 9, n. 5, p. FSO862, 2023. DOI: https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0085

BOMBAÇA, Ana Carolina S.; VIANA, P. G.; SANTOS, A. C. C.; SILVA, T. L.; RODRIGUES, A. B. M.; GUIMARÃES, A. C. R.; GOULART, M. O. F.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.; MENNA-BARRETO, R. F. S. Novel N,N-di-alkylnaphthoimidazolium derivative of β-lapachone impaired *Trypanosoma cruzi* mitochondrial electron transport system. **Biomedicine & Pharmacotherapy,** v. 135, p. 111186, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111186

BORGES, F. V.; SILVA, L. V. B.; BARCELOS, K. K.; SOERGE, M.; MOREIRA, T. C.; OLIVEIRA, T. M. A.; PAIVA, W. F.; BORELLI, A. M.; CYRIACO, M. C.; REZENDE, L. C. M. Infecção por superbactérias no centro cirúrgico e na unidade de terapia intensiva. **Research, Society and Develooment**, v. 12, n. 1, art. 39453, 2023. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v12il.39453.

CARDOSO, S. H.; DE OLIVEIRA, C. R.; GUIMARÃES, A. S.; NASCIMENTO, J.; CARMO, J. O. S.; FERRO, J. N. S.; CORREIA, A. C. C.; BARRETO, E. Synthesis of newly functionalized 1,4-naphthoquinone derivatives and their effects on wound healing in alloxan-induced diabetic mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 291, p. 55-64, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.007

CERUTTI, M. F.; VIEIRA, T. R.; ZENATO, K. S.; WERLANG, G. O.; PISSETI, C.; CARDOSO, M. *Escherichia coli* in chicken carcasses in southern Brazil: absence of shigatoxigenic (STEC) and isolation of atypical enteropathogenic (a EPEC). **Brasilian Journal of Poultry Sciense**, v. 22, n. 1, p.1-8, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/1806-9061-2019-1093.

CHAKRABORTY, C.; BHATTACHARYA, M.; DHAMA, K. SARS-CoV-2 Vaccines, Vaccine Development Technologies, and Significant Efforts in Vaccine Development during the Pandemic: The Lessons Learned Might Help to Fight against the Next Pandemic. **Vaccines**, v. 11, n. 3, p. 682, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/vaccines11030682.

CHEN, Xiaowan; MA, Y.; YANG, Z.; SHEN, D.; LI, X.; NI, M.; XU, X.; CHEN, W. Characterization of naphthoquinones as inhibitors of glutathione reductase and inducers of intracellular oxidative stress. **Redox Report**, v. 29, n. 1, p. 2432830, 2024. DOI: https://doi.org/10.1080/13510002.2024.2432830

CHEN, Y.; XU, H.; CHEN, L.; ZHANG, M.; YANG, D.; TONG, M.; SHI, X.; LIU, Z.; CHEN, G. Design, synthesis and biological evaluation of novel potent STAT3 inhibitors based on related heterocycle-fused naphthoquinones for cancer therapy. **New Journal of Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 156–166, 2023. DOI: https://doi.org/10.1039/d2nj05206g.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p.547-569, 2021. DOI: 10.1080/21505594.2021.1878688.
CHOUDHARI, Dinkar; SALUNKE-GAWALI, S.; CHAKRAVARTY, D.; SHAIKH, S. R.; LANDE, D. N.; GEJJI, S. P.; RAO, P. K.; SATPUTE, S.; PURANIK, V. G.; GONNADE, R. Synthesis and biological activity of imidazole-based 1,4-naphthoquinones. **New Journal of Chemistry**, v. 44, p. 6889-6901, 2020. DOI: https://doi.org/10.1039/C9NJ04339J

CORES, Á.; CARMONA-ZAFRA, N.; CLERIGUÉ, J.; VILLACAMPA, M.; MENÉNDEZ, J. C. Quinones as neuroprotective agents. **Antioxidants**, v. 12, n. 7, art. 1464, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox12071464

DALBANJAN, N. P.; KUMAR, S. K. P. A chronicle review of *in-silico* approaches for discovering novel antimicrobial agents to combat antimicrobial resistance. **Indian Journal of Microbiology**, v. 64, n. 3, p. 879-893, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s12088-024-01355-x

DA SILVA, V. L. C. F.; BARBOSA, A. B. O.; DA SILVA, A. J.; DE SANTANA, M. E. V.; MIRANDA, J. A. Ação antifúnfica da beta-lapachona frente a cepas multidrogas resistentes. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 5, n. 1, p.1-8, 2023. DOI: https://doi.org/10.51161/integrar/rems/4255.

DA SILVA, A. C. R.; DOS SANTOS, H. R.; COUTINHO, D. J. G. Microbiological Profile of Urinary Tract Infections Associated with Indwelling Urinary Catheter in Adult Intensive Care Units in the Federal District. **Saúde Coletiva**, v. 16, n. 101, p.17644-17651, 2025. DOI: https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2025v16i101p17636-17651

DE ANDRADE, J. K. F.; GÓES, A. J. S.; BARBOSA, V. X.; SILVA, M. S. L.; DONATO, M. A. M.; PEIXOTO, C. A.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G. Anticancer activity of β-lapachone derivatives on human leukemic cell lines. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, p. 110057, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110057

DE LIMA, José Rivaldo; GÓES, A. J. D. S.; BORBA, E. F. D. O.; SILVA, M. A.; CAIANA, R. R. A.; RODRIGUES, M. D.; SILVA, M. S. D. L.; CHAGAS, C. A.; BARATTE, B.; ROBERT, T.; BACH, S.; OURLIAC-GARNIER, I.; MARCHAND, P.; DA SILVA, T. G. New insights into the anticancer effects and toxicogenomic safety of two β-lapachone derivatives. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 6, p. 837, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ph1806083

DESSIE, A.; DEGU, S.; ABEBE, A.; BISRAT, D. *Estudos antimicrobianos in vitro*, de semissíntese e *in silico* de derivados de 1,2-naftoquinona. Journal of Molecular Structure, v. 1321, p. 140238, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140238

DE MORAES, D. C.; PINTO, M. C. F. R.; DOMINGOS, L. T. S.; MIDLEJ, V. V. P.; FERREIRA-PEREIRA, A. Effects of β-lapachone and β-nor-lapachone on multidrug efflux transporters and biofilms of Candida glabrata. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 116749, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116749

DEL CAMPO, A.; VALENZUELA, R.; VIDELA, L. A.; ZÚÑIGA-HERNANDEZ, J. Cellular functional, protective or damaging responses associated with different redox imbalance intensities: a comprehensive review. ***Current Medicinal Chemistry***, 2023. DOI: https://doi.org/10.2174/0929867330666221209093343

DING, Y.; XUE, X. Medicinal Chemistry Strategies for the Modification of Bioactive Natural Products. **Molecules**, v. 29, n. 3, p. 689, 2024. DOI: 10.3390/molecules29030689

DONG, M.; MING, X.; XIANG, T.; FENG, N.; ZHANG, M.; YE, X.; HE, Y.; ZHOU, M.; WU, Q. Recent research on the physicochemical properties and biological activities of quinones and their practical applications: a comprehensive review. **Food & Function**, v. 15, n. 18, p. 8973–8997, 2024. DOI: https://doi.org/10.1039/d4fo02600d

DU, P.; LI, Y.; HAN, A.; WANG, M.; LIU, J.; PIAO, Y.; CHEN, L. β-lapachone suppresses carcinogenesis of cervical cancer via interaction with AKT1. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1509568, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1509568

FAIZAN, S.; MOHSEN, M. M. A.; AMARAKANTH, C.; JUSTIN, A.; RAHANGDALE, R.; RAGHU, C. H.; KUMAR, P. B. R. Quinone scaffolds as potential therapeutic anticancer agents: chemistry, mechanism of actions, structure-activity relationships and future perspectives. **Results in Chemistry**, v. 7, p. 101432, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101432

FERNANDES, A.W.C.; DOS ANJOS SANTOS, V. L.; ARAÚJO, C. R. M.; DE OLIVEIRA, H. P.; DA COSTA, M. M. Efeito anti-biofilme de β-Lapachona e Lapachol Oxima contra isolados de Staphylococcus aureus. **Current Microbiology,** v. 77, p. 204–209, 2020. https://doi.org/10.1007/s00284-019-01818-1

FERNANDES, E. S.; DA SILVA FIGUEIREDO, I. F.; MONTEIRO, C. R. A. V.; MONTEIRO-NETO, V. Antimicrobial and Anti-Infective Activity of Natural Products-Gaining Knowledge from Novel Studies. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, p. 1051, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12061051

FERRAZ DA COSTA, D. C.; PEREIRA RANGEL, L.; MARTINS-DINIS, M. M. D. C.; FERRETTI, G. D. S.; FERREIRA, V. F.; SILVA, J. L. Anticancer potential of resveratrol, β-lapachone and their analogues. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 893, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25040893

FILHO, H. R. C. A. A Universidade de Oxford e o seu papel na descoberta da penicilina cristalina e na produção de vacina contra a Covid-19. **Jornal Memorial da Medicina**, v. 3, n. 3, p. 32-34, 2021. DOI:10.37085/jmmv3.n2.2021.pp.32-34.

GAT, D.; REICHER, N.; SCHECHTER, S.; ALAYOF, M.; TARN, M. D.; WYLD, B. V.; ZIMMERMANN, R.; RUDICH, Y. Size-resolved community structure of bacteria and fungi transported by dust in the Middle East. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 744117, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.744117

GARGATE, N.; LAWS, M.; RAHMAN, K. M. Current economic and regulatory challenges in developing antibiotics for Gram-negative bacteria. **npj Antimicrobials and Resistance**, v. 3, n. 1, art. 50, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s44259-025-00123-1

GE, J.; SONG, T.; LI, M.; CHEN, W.; LI, J.; GONG, S.; ZHAO, Y.; MA, L.; YU, H.; LI, X.; FU, K. The medicinal value of tea drinking in the management of COVID-19. **Heliyon**, v. 9, n. 1, p. e12968, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12968.

GOLOVINA, E. L.; SEREBRYAKOVA, V. A.; VAIZOVA, O. E. Antitumor activity of synthetic naphthoquinone derivatives (review). **Drug Development & Registration**, v. 14, n. 1, p. 103–111, 2025. DOI: https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1852

GOMES, C. L.; DE ALBUQUERQUE WANDERLEY SALES, V.; GOMES DE MELO, C.; FERREIRA DA SILVA, R. M.; VICENTE NISHIMURA, R. H.; ROLIM, L. A.; ROLIM NETO, P. J. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112713

GÓMEZ-CASTELLANOS, J. R.; PRIETO, J. M.; HEINRICH, M. Red lapachol (*Tabebuia impetiginosa*) A global ethnopharmacological commodity? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 1, p. 1–13, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.10.004

GONG, Q.; HU, J.; WANG, P.; LI, X.; ZHANG, X. A comprehensive review on β-lapachone: Mechanisms, structural modifications, and therapeutic potentials. ***European Journal of Medicinal Chemistry***, v. 210, p. 112962, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112962

GRACE, A.; SAHU, R.; OWEN, D. R.; DENNIS, V. A. Host-mimicking conditions promote Pseudomonas aeruginosa PA14 virulence gene expression. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, p. 1557664, 2025. DOI:10.3389/fmicb.2025.1557664.

GUIMARÃES, Délis G.; SANTOS, V. L. A.; SIMPLICIO, S. S.; GONSALVES, A. A.; GOUVEIA, J. J. S.; ALMEIDA, F. B.; GUSMÃO, L. A.; TEDESCO, A. C.; PRIMO, F. L.; ROLIM, L. A.; ARAÚJO, C. R. M. Naphthoxazoles derived from lapachol as fluorescent DNA probes: synthesis and binding studies with calf thymus DNA. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 36, n. 4, p. 1–12, e-20240188, 2025. DOI: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20240188

GUPTA, P.; YADAV, P.; LATA, M.; CHAUDHARY, S.; TELANG, V.; KISHORE, R.; KISHAN, J.; GOSWAMI, K.; AROCKIARAJ, J.; SINGH, L. R.; SHARMA, A.; PASUPULETI, M. Potential next generation targets for antibacterial agent's discovery and development. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 301, art. 118188, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118188

HAN, H.; LI, W.; LIU, J.; ZHANG, X.; HUO, X.; SUN, Y.; CHEN, J.; FAN, R.; ZHANG, J.; CHEN, Y.; YANG, H.; CHEN, S.; LI, Y.; TAN, D.; MA, X.; FAN, P.; YAN, S.; GUO, Y. Seven-year overview of antimicrobial resistance in diarrheagenic Escherichia coli from sporadic human diarrhea cases in 20 Chinese provinces. **One Health Advances**, v. 2, n. 1, p. 29, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s44280-024-00064-w.

HUDSON, E.; FAYLINN, C.; LOPEZ-MIRANDA, I. R.; MILSTEIN, J. N.; BEHARRY, A. A. Antimicrobial Efficacy of Photocaged β-Lapachone in *Bacillus subtilis* Biofilms. **ChemPhotoChem**, v. 8, n. 12, 2024. DOI: 10.1002/cptc.202400164
HUI, S. T.; GIFFORD, H.; RHODES, J. Emerging Antifungal Resistance in Fungal Pathogens. **Current Clinical Microbiology Reports**, v. 11, n. 2, p. 43–50, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s40588-024-00219-8

ISHAK, A.; MAZONAKIS, N.; SPERNOVASILIS, N.; AKINOSOGLOU, K.; TSIOUTIS, C. Bactericidal versus bacteriostatic antibacterials: clinical significance, differences and synergistic potential in clinical practice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 80, n. 1, p. 1–17, 2025. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkae380.

IONESCU, S.; LUCHIAN, I.; DAMIAN, C.; GORIUC, A.; PORUMB-ANDRESE, E.; POPA, C. G.; COBZARU, R. G.; RIPA, C.; URSU, R. G. Candida auris Updates: Outbreak Evaluation through Molecular Assays and Antifungal Stewardship—A Narrative Review. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 6, p. 6069–6084, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/cimb46060362.

JANGID, H.; KUMAR, D.; KUMAR, G.; KUMAR, R.; MAMIDI, N. An Emerging Foodborne Pathogen Spotlight: A Bibliometric Analysis and Scholarly Review of Escherichia coli O157 Research. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, p. 60, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics13010060.

JAVAID, A.; HUSSAIN, M.; AFTAB, K.; MALIK, M. F.; UMAR, M.; IQBAL, T. Isolation and characterization of bactera associated with silkworm gut under antibiotic-treated larval feeding. **Brazilian Jornal of Biology**, v. 84, p. 1-7, 2024. DOI: https://doi.org/10.1590/1519-6984.249664.

JENA, Atala Bihari; SAMAL, R. R.; BHOL, N. K.; DUTTAROY, A. K. Cellular red-ox system in health and disease: the latest update. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 162, p. 114606, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114606

JHA, R. K.; KUMAR, S. Direct functionalization of *para*-quinones: a historical review and new perspectives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 27, art. e202400535, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/ejoc.202400535

JOVITO, V. C.; LIMA, J. M.; RANGEL, M. L.; GONDIM, B. L. C.; NOGUEIRA, P. L.; MEDEIROS, A. C. D.; SOBRAL, M. V.; CASTRO, R. D.; CASTELLANO, L. R. C. Anticandida and antibiofilm activities of extract from schinopsis brasiliensis engl. against *candida spp*. **Brazilian Oral Research**, v. 38, n. 16, p.1-10, 2024. DOI: https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0016.

KHAN, J.; RANI, A.; ASLAM, M.; PANDEY, G.; PANT, B. N**.** A review on the synthesis and application of naphthoquinone-based drugs. **Results in Chemistry**, v. 6, p. 101138, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101138
KOZLOV, ANDREY V.; JAVADOV, S.; SOMMER, N. Cellular ROS and antioxidants: physiological and pathological role. **Antioxidants**, v. 13, n. 5, p. 602, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox13050602

KOZLOVSKIY, S. A.; PISLYAGIN, E. A.; MENCHINSKAYA, E. S.; CHINGIZOVA, E. A.; SABUTSKI, Y. E.; POLONIK, S. G.; LIKHATSKAYA, G. N.; AMININ, D. L. Anti-inflammatory activity of 1,4-naphthoquinones blocking P2X7 purinergic receptors in RAW 264.7 macrophage cells. **Toxins**, v. 15, n. 1, art. 47, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins15010047

KUMARI, P.; SINGH, V.; KANT, V.; AHUJA, M. Current status of 1,4-Naphthoquinones and their derivatives for wound healing. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports,** v. 12, p. 100194, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100194

LEE, K. M.; GWON, M.-R.; LEE, H. W.; SEONG, S. J.; YOON, Y.-R. The possibility of low isomerization of β-lapachone in the human body. **Translational and Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 3, p. 160-170, 2021. DOI: https://doi.org/10.12793/tcp.2021.29.e16

LEQUE, A. L.; DE CARVALHO, H. C.; BALDIN, V. P.; SANTOS, N. C. S.; COSTACURTA, G. F.; SAMPIRON, E. G.; DE ANDRADE, C. M. M. F.; SIQUEIRA, V. L. D.; FERRACIOLI, K. R. C.; CARDOSO, R. F.; CORTEZ, D. A. G.; SILVA, E. L.; SCODRO, R. B. L. Antituberculosis activities of lapachol and β-lapachone in combination with other drugs in acidic pH. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 7, p. 924–932, 2021. DOI: https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0164

LI, H.; LI, L.; CHI, Y.; TIAN, Q.; ZHOU, T.; HAN, C.; ZHU, Y.; ZHOU, Y. Development of a standardized Gram stain procedure for bacteria and inflammatory cells using an automated staining instrument. **MicrobiologyOpen**, v. 9, n. 9, p. e1099, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/mbo3.1099

LINZNER, N.; LOI, V. V.; FRITSCH, V. N.; ANTELMANN, H. Thiol-based redox switches in the major pathogen *Staphylococcus aureus*. **Biological Chemistry**, v. 402, n. 3, p. 333–361, 2021. DOI: https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0272

LIU, Z.; SHEN, Z.; XIANG, S.; SUN, Y.; CUI, J.; JIA, J. Evaluation of 1,4-naphthoquinone derivatives as antibacterial agents: activity and mechanistic studies. **Frontiers of Environmental Science and Engineering**, v. 17, n. 3, art. 31, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s11783-023-1631-2

LOK, B.; ADAM, M. A. A.; KAMAL, L. Z. M.; CHUKWUDI, N. A.; SANDAI, R.; SANDAI, D. The assimilation of different carbon sources in *Candida albicans*: fitness and pathogenicity**. Medical Mycology,** v. 59, n. 2, p. 115-125, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/mmy/myaa080.

LLOR, C.; HOYOS MALLECOT, Y.; MORAGAS, A.; TRONCOSO-MARIÑO, A.; BJERRUM, L.; VILLMONES, H. C. New paradigms on antibiotic recommendations for community-acquired infections in Spain. **Atención Primaria**, v. 55, n. 8, p. 102648, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102648

LÖFFLER, Bettina; TUCHSCHERR, L. *Staphylococcus aureus toxins: promoter or handicap during infection?* **Toxins**, v. 13, n. 4, p. 287, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins13040287

MA, Yahui; ZHAO, Y.; HUANG, H.; ZHAO, Y.; HE, K.; ZHOU, L.; YE, Y. Lapachol, a naphthoquinone identified through chemical screening, inhibits plant immunity. **Plant Science**, v. 359, p. 112659, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2025.11265

MAHER, C.; HASSAN, K. A. The Gram-negative permeability barrier: tipping the balance of the in and the out. **mBio**, v. 14, n. 6, p. e01205-23, 2023. DOI: https://doi.org/10.1128/mbio.01205-23

MARQUES, L. B.; OTTONI, F. M.; PINTO, M. C. X.; RIBEIRO, J. M.; SOUSA, F. S.; WEINLICH, R.; VICTO, N. C.; KISITU, J.; HOLZER, A.-K.; LEIST, M.; ALVES, R. J.; SOUZA-FAGUNDES, E. M. Lapachol acetylglycosylation enhances its cytotoxic and pro-apoptotic activities in HL60 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 65, p. 104772, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104772

MARTINS, J. S.; LEAL, P. P. M.S.; ANJOS, B. S.; BARCELAR, K. G. R.; Victória H.A.A. PASSOS, V. H. A. A.; CARVALHO, R. C. V.; FERREIRA, J. V. B. P.; GONÇALVES, A. A.; SANTOS, V. L. A.; SIMPLICIO, S. S.; COSTA, M. P.; ARAÚJO, C. R. M.; CARNEIRO, S. M. P.; ALVES, M. M. M.; CARVALHO, F. A. A. Antileishmanial activity, cytotoxicity, and immunomodulatory effects of a naphthoquinone derivative. **Toxicology in Vitro,** p. 106233, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tiv.2026.106233.

MEBRAHTU, A. R.; LIKULUNGA, L. E.; CHAUWA, A.; ZULU, M.; MALAMA, S. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance of foodborne pathogenic bacteria. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 535, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s12879-025-10779-9.

MEEM, M. H.; YUSUF, S. B.; AL ABBAD, S. S.; SHOFIUR RAHMAN; AL-GAWATI, M.; ALBRITHEN, H.; ALODHAYB, A. N.; UDDIN, K. M. Exploring the anticancer and antibacterial potential of naphthoquinone derivatives: a comprehensive computational investigation. **Frontiers in Chemistry**, v. 12, art. 1351669, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1351669

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022. **Boletim epidemiológico**, v. 55, n .2, p. 1-18, 2024.

MIR, M.; ALTUHAMI, S.; MONDAL, S.; BASHIR, N.; DERA, A.; ALFHILI, M. Antibacterial and Antibiofilm Activities of β-Lapachone by Modulating the Catalase Enzyme. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 576, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12030576

MOHAMED, Mohamed-Yousif I.; HABIB, I. Pathogenic Escherichia coli in the food chain across the Arab countries: a descriptive review. **Foods**, v. 12, n. 20, p. 3726, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/foods12203726

MONE, N. S.; BHAGWAT, S. A.; SHARMA, D.; CHASKAR, M.; PATIL, R. H.; ZAMBONI, P.; NAWANI, N. N.; SATPUTE, S. K. Naphthoquinones and their derivatives: emerging trends in combating microbial pathogens. **Coatings**, v. 11, n. 4, p. 434, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/coatings11040434

MORENO, E. SCHWARTZ, J. LARREA, E. CONDE, I. FONT, M. SANMARTÍN, C. IRACHE, J. M. ESPUELAS, S. Assessment of β-lapachone loaded in lecithin-chitosan nanoparticles for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis in *L. major* infected BALB/c mice. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 11, p. 2003-2012, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.07.011

MORELLI, A. M.; SCHOLKMANN, F. Should the standard model of cellular energy metabolism be reconsidered? Possible coupling between the pentose phosphate pathway, glycolysis and extra-mitochondrial oxidative phosphorylation. **Biochimie**, v. 221, p. 99–109, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.01.018.

MROCHEN, D. M.; FERNANDES DE OLIVEIRA, L. M.; RAAFAT, D.; HOLTREFTER, S. *Staphylococcus aureus host tropism and its implications for murine infection models.* **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7061, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21197061

MUMU, Atri Sarker; REYDA, R. N.; QAIS, N**.** 1,4-Naphthoquinone derivatives with anticancer potential: a comprehensive review. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, p. 100326, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2026.100326

NAVARRO-TOVAR, G.; VEGA-RODRÍGUEZ, S.; LEYVA, E.; LOREDO-CARRILLO, S.; DE LOERA, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, L. I. The relevance and insights on 1,4-naphthoquinones as antimicrobial and antitumoral molecules: a systematic review. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 4, art. 496, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16040496

NICOLETTI, C. D.; FARIA, A. F. M.; QUEIROZ, M. S. H.; GALVÃO, R. M. D. S.; SOUZA, A. L. A.; FUTURO, D. O.; FARIA, R. X.; FERREIRA, V. F. Synthesis and biological evaluation of β-lapachone and nor-β-lapachone complexes with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin as trypanocidal agents. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 52, n. 3, p. 185–197, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s10863-020-09826-8

NGASHANGVA, N.; HUIDROM, S.; DEVI, I. S. Antimicrobial peptides: natural templates for next-generation therapeutics against antimicrobial resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, art. 1720027, 2026. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1720027

NGUYEN, Ha Thanh; PHAM-THE, H.; NGUYEN TUAN, A.; NGUYEN THI THU, H.; DANG THI, T. A.; LE-NHAT-THUY, G.; HOANG THI, P.; NGUYEN THI, Q. G.; NGUYEN, T. V. Improved synthesis, molecular modeling and anti-inflammatory activity of new fluorinated dihydrofurano-naphthoquinone compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 104, p. 129714, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.129714

NGUYEN, M. D.; REN, P. Trends in Antifungal Resistance Among Candida Species: An Eight-Year Retrospective Study in the Galveston–Houston Gulf Coast Region. **Journal of Fungi**, v. 11, n. 3, p. 232, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/jof11030232.

NIVATYA, H. K.; SINGH, A.; KUMAR, N.; SONAM; SHARMA, L.; SINGH, V.; MISHRA, R.; GAUR, N.; MISHRA, A. K. Assessing molecular docking tools: understanding drug discovery and design. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 111, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s43094-025-00862-y

ODUGBEMI, Adeshina I.; NYIRENDA, C.; CHRISTOFFELS, A.; EGIEYEH, S. A. Artificial intelligence in antidiabetic drug discovery: the advances in QSAR and the prediction of α-glucosidase inhibitors. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 23, p. 2964-2977, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.07.003

OKAL, E. J.; HENG, G.; MAGIGE, E. A.; KHAN, S.; WU, S.; GE, Z.; ZHANG, T.; MORTIMER, P. E.; XU, J. Insights into the mechanisms involved in the fungal degradation of plastics. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 262, p. 115202, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115202

OLIVEIRA, M. E. F. A. G.; SILVA, É. C. G. M.; CÂMARA, C. A.; DE SOUZA, I. A.; AMORIM, R. V. S. Evaluation of acute toxicity of β-lapachone associated with chitosan as a cytoprotective agent. J Bras Patol Med Lab, v. 54, n. 5, p. 279-287, 2018. DOI: https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180048

OLIVEIRA, M. M. E.; LIMA, V. F. M.; COSTA, G. L.; BAPTISTA, B. O.; AUGUSTO, J. A.; HAUSER-DAVIS, R. A. First report of the emerging pathogenic yeast *Candida palmioleophila* in commercially relevant fish from southeastern Brazil. **Frontiers in Fungal Biology**, v. 6, p. 1545572, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/ffunb.2025.1545572

OLSON, K. R.; CLEAR, K. J.; GAO, Y.; MA, Z.; CIEPLIK, N. M.; FIUME, A. R.; GAZIANO, D. J.; KASKO, S. M.; LUU, J.; PFAFF, E.; TRAVLOS, A.; VELANDER, C.; WILSON, K. J.; EDWARDS, E. D.; STRAUB, K. D.; WU, G. Redox and nucleophilic reactions of naphthoquinones with small thiols and their effects on oxidization of H_2S to inorganic and organic hydropolysulfides and thiosulfate. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, art. 7516, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms24087516

OLUWARINDE, B. O.; AJOSE, D. J.; ABOLARINWA, T. O.; MONTSO, P. K.; DU PREEZ, I.; NJOM, H. A.; ATEBA, C. N. Safety Properties of Escherichia coli O157:H7 Specific Bacteriophages: Recent Advances for Food Safety. **Foods**, v. 12, n. 21, p. 3989, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/foods12213989.

ORDAYA, E. E.; CLEMENT, J.; VERGIDIS, P. The Role of Novel Antifungals in the Management of Candidiasis: A Clinical Perspective. **Mycopathologia**, v. 188, n. 6, p. 937–948, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s11046-023-00759-5.

PEIXOTO, J. F.; OLIVEIRA, A. S.; GONÇALVES-OLIVEIRA, L. F.; SOUZA-SILVA, F.; ALVES, C. R. Epoxy-α-lapachone (2,2-dimethyl-3,4-dihydro-spiro[2H-naphtho[2,3-b]pyran-10,2′-oxirane]-5(10H)-one): a promising molecule to control infections caused by protozoan parasites. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p. 102743, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102743

PETER, C. R. M.; BRAGA, J. C. P. K.; RODRIGUES, L. H. A.; ARRIEIRA, M. P.; ARRIEIRA, R. O.; BOHLKE, M. Padrão de resistência antimicrobiana em culturas ambulatoriais de urina em mulheres no sul do Brasil- comunicação breve de um estudo transversal. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 43, e20200485, 2022. DOI: https://doi.org/10.1590/1983-1447.2022.20200485

RAHMAN, Md Mominur; ISLAM, M. R.; AKASH, S.; SHOHAG, S.; AHMED, L.; SUPTI, F. A.; RAUF, A.; ALJOHANI, A. S. M.; AL ABDULMONEM, W.; KHALIL, A. A.; SHARMA, R.; THIRUVENGADAM, M. Naphthoquinones and derivatives as potential anticancer agents: an updated review. **Chemico-Biological Interactions**, v. 368, p. 110198, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110198

RAJPUT, Pratiksing; NAHAR, K. S.; RAHMAN, K. M. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-positive bacteria. **Antibiotics**, v. 13, n. 12, p. 1197, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics13121197
RANI, Ruma; SETHI, K.; GUPTA, S.; VARMA, R. S.; KUMAR, R. Mechanism of action and implication of naphthoquinone as potent anti-trypanosomal drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 25, p. 2087–2105, 2022. DOI: https://doi.org/10.2174/1568026622666220912101332

RASHID, H. U.; BOLZANI, V. S.; KHAN, K.; DUTRA, L. A.; AHMAD, N.; WADOOD, A. Homology modeling of alpha-glucosidase from *candida albicans*: sequence analysis and structural validation studies *in sílico*. **Journal the brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 3. p.1-10, 2024. DOI: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20230123.

RAVICHANDIRAN, P.; SHEET, S.; PREMNATH, D.; KIM, A. R.; YOO, D. J. 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1437, 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24071437

REITER, M.; KHEIRABAD, A. K.; UNTERLASS, M. M.; YUAN, J. Siloxane-Based Main-chain Poly (ionic liquid)s via a Debus-Radziszewski Reaction. **ACS Polymers Au**, v. 2, n. 2, p. 80-87, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acspolymersau.1c00029

REYES, J.; KOMAROW, L.; CHEN, L.; GE, L.; HANSON, B. M.; COBER, E.; HERC, E.; ALENAZI, T.; KAYE, K. S.; GARCIA-DIAZ, J.; LI, L.; KANJ, S. S.; LIU, Z.; OÑATE, J. M.; SALATA, R. A.; MARIMUTHU, K.; GAO, H.; ZONG, Z.; VALDERRAMA-BELTRÁN, S. L.; YU, Y.; TAMBYAH, P.; WESTON, G.; SALCEDO, S.; ABBO, L. M.; XIE, Q.; ORDOÑEZ, K.; WANG, M.; STRYJEWSKI, M. E.; MUNITA, J. M.; PATERSON, D. L.; EVANS, S.; HILL, C.; BAUM, K.; BONOMO, R. A.; KREISWIRTH, B. N.; VILLEGAS, M. V.; PATEL, R.; ARIAS, C. A.; CHAMBERS, H. F.; FOWLER, V. G.; DOI, Y.; VAN DUIN, D.; SATLIN, M. J. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 3, p. 159–170, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00329-9

REYLE, R.; SCHWAB, F.; SAYDAN, S.; BEHNKE, M.; LEISTNER, R.; GASTMEIER, P.; GEFFERS, C.; KRAMER, T. S. Risk factors for detection of Pseudomonas aeruginosa in clinical samples upon hospital admission. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 14, n. 1, p. 17, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s13756-025-01527-4.

RIBEIRO, V. S. T.; BAIL, L.; ITO, C. A. S.; ANDRADE, A. P.; ARED, L. N. V. S.; SUSS, P. H.; NOGUEIRA, K. S.; WALFLOR, H. S. M.; FAORO, H.; KUCZERA, L. C. S. M.; VICENZI, J.; TUON, F. F. In vitro susceptibility to fosfomycin in clinical and environmental extended-spectrum beta-lactamase producing and or ciprofloxacin-non-susceptible *Escherichia coli* isolates. **Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine**, v. 66, n. 5, p. 1-9, 2024. DOI: https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466005.

ROCHA, G. D.; GOUVEIA, J. J. de S.; COSTA, M. M. da; SOARES, R. A. N.; GOUVEIA, G. V. *Resistance and virulence in Staphylococcus aureus by whole-genome sequencing: a comparative approach in blaZ-positive isolates*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 55, n. 1, p. 955–967, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s42770-023-01243-4

RONEY, Miah; ALUWI, M. F. F. M. The importance of in-silico studies in drug discovery. **Intelligent Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 578-579, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.01.010

SAHA, P.; KABIR, R. B.; AHSAN, C. R.; YASMIN, M. Multidrug resistance of Pseudomonas aeruginosa: do virulence properties impact on resistance patterns? **Frontiers in Microbiology**, v. 16, p. 1508941, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1508941.

SAINI, M.; KUMAR, V.; CHAUHAN, S.; SHARMA, V.; DHAKAD, P. K. Exploring synthetic strategies and therapeutic potential of naphthoquinone derivatives: a review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 1898–1915, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/jhet.70106

SAMREEN; AHMAD, I. Antibacterial and anti-biofilm efficacy of 1,4-naphthoquinone against *Chromobacterium violaceum*: an in vitro and in silico investigation. **Archives of Microbiology**, v. 207, n. 1, p. 11, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00203-024-04209-8

SANTOS, Victória Laysna dos Anjos; GONSALVES, A. A.; GUIMARÃES, D. G.; SIMPLICIO, S. S.; OLIVEIRA, H. P.; RAMOS, L. P. S.; COSTA, M. P.; OLIVEIRA, F. C. E.; PESSOA, C.; ARAÚJO, C. R. M. Naphth[1,2-d]imidazoles bioactive from β-lapachone: fluorescent probes and cytotoxic agents to cancer cells. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3008, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28073008

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. Resgate da reação de Debus-Radziszewski: ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina. **Química Nova**, v. 43, n. 9, p. 1344–1349, 2020. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170608

SARTORI, M.; TOPPO, S.; LAVEZZO, E. Molecular resistance mechanisms to newly approved antibiotics (2017–2025) in WHO priority pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, 1719798, 2026. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1719798

SEBASTIÁN-PÉREZ, V.; MARTÍNEZ DE ITURRATE, P.; NÁCHER-VÁZQUEZ, M.; NÓVOA, L.; PÉREZ, C.; CAMPILLO, N. E.; GIL, C.; RIVAS, L. Naphthoquinone as a new chemical scaffold for leishmanicidal inhibitors of *Leishmania* GSK-3. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1136, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10051136

SEYEDALINAGHI, S.; MEHRAEEN, E.; MIRZAPOUR, P.; YARMOHAMMADI, S.; DEHGHANI, S.; ZARE, S.; GHOLAMI, S.; ATTARIAN, N.; ABIRI, A.; FARAHANI RAD, F.; TABARI, A.; AFROUGHI, F.; GHOLIPOUR, A.; ROOZBAHANI, M. M.; JAHANFAR, S. A systematic review on natural products with antimicrobial potential against WHO's priority pathogens. **European Journal of Medical Research**, v. 30, n. 1, art. 525, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s40001-025-02717-x

SCALDAFERRI, L. G.; TAMEIRÃO, E. R.; FLORES, S. A.; NEVES, R. A. S. C.; CORREIA, T. S.; CARMO, J. R.; TOMA, H. S.; FERRANTE, M. Formas de resistência microbiana e estratégias para minimizar sua ocorrência na terapia antimicrobiana: Revisão. **PUBVET**, v. 14, n. 8, p.1-10, 2020. DOI: https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n8a621.1-10

SOLE, E.; TRINCHERA, M.; DE GAETANO, S.; MIDIRI, A.; PICCOLO, G.; MANCUSO, G.; SCHEPICI, G.; BIONDO, C. The paradox of healthcare in the "superbugs" era: current challenges and future directions. **Pathogens**, v. 14, n. 12, p. 1199, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/pathogens14121199

SRIVASTAVA, S. P.; KOPASZ-GEMMEN, O.; THURMAN, A.; RAJENDRAN, B. K.; SELVAM, M. M.; KUMAR, S.; SRIVASTAVA, R.; SURESH, M. X.; KUMARI, R.; GOODWIN, J. E.; INOKI, K. The molecular determinants regulating redox signaling in diabetic endothelial cells. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1563047, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1563047

STERNER, ELINOR G.; COTE-L'HEUREUX, A.; MAURER-ALCALÁ, X. X.; KATZ, L. A. Diverse genome structures among eukaryotes may have arisen in response to genetic conflict. **Genome Biology and Evolution**, v. 16, n. 11, p. evae239, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/gbe/evae239

SUEHARA, Maria Beatriz; DA SILVA, M. C. P. Fungos anemófilos no Brasil e suas correlações com doenças respiratórias e infecções fúngicas: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 11, p. 3289–3300, 2023. DOI: https://doi.org/10.1590/1413-812320232811.08302022

SUN, S. Emerging antibiotic resistance by various novel proteins/enzymes. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 44, p. 1551–1566, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s10096-025-05126-4

SÜSSMUTH, R. D.; KULIKE-KOCZULA, M.; GAO, P.; KOSOL, S. Fighting antimicrobial resistance: innovative drugs in antibacterial research. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 64, n. 10, e202414325, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/anie.202414325

TARÍN-PELLÓ, A.; FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, S.; SUAY-GARCÍA, B.; PÉREZ-GRACIA, M. T. Novel antimicrobials from computational modelling and drug repositioning: potential *in silico* strategies to increase therapeutic arsenal against antimicrobial resistance. **Molecules**, v. 30, n. 11, art. 2303, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules30112303

THEURETZBACHER, Ursula. The global resistance problem and the clinical antibacterial pipeline. ***Nature Reviews Microbiology***, v. 23, p. 491–508, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41579-025-01169-8

TOPÇU, S,; ŞEKER, M. G. In vitro antimicrobial effects and inactivation mechanisms of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone. **Antibiotics**, v. 11, n. 11, p. 1537, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11111537

TUMBATH, S.; JIANG, L.; LI, X.; ZHANG, T.; ZAHID, K. R.; ZHAO, Y.; ZHOU, H.; YIN, Z.; LU, T.; JIANG, S.; CHENG, Y.; CHEN, X.; FU, Y.-X.; HUANG, X. β-Lapachone promotes the recruitment and polarization of tumor-associated neutrophils (TANs) toward an antitumor (N1) phenotype in NQO1-positive cancers. **OncoImmunology**, v. 13, n. 1, p. 2363000, 2024. DOI: https://doi.org/10.1080/2162402X.2024.2363000

VALENTINI, F.; SABUZI, F.; FORCHETTA, M.; CONTE, V.; GALLONI, P. KuQuinones: a ten years tale of the new pentacyclic quinoid compound. **RSC Advances**, v. 13, n. 13, p. 9065–9077, 2023. DOI: https://doi.org/10.1039/d3ra00539a

VAN DER SCHOOR, A. S.; VOOR IN 'T HOLT, A. F.; ZANDIJK, W. H. A.; BRUNO, M. J.; GOMMERS, D.; VAN DEN AKKER, J. P. C.; HENDRIKS, J. M.; SEVERIN, J. A.; KLAASSEN, C. H. W.; VOS, M. C. Dynamics of Staphylococcus aureus in patients and the hospital environment in a tertiary care hospital in the Netherlands. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 12, n. 1, p. 148, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s13756-023-01349-2.

VÁZQUEZ, M. E.; MESÍAS, A. C.; ACUÑA, L.; SPANGLER, J.; ZABALA, B.; PARODI, C.; THAKUR, M.; OH, E.; WALPER, S. A.; PÉREZ BRANDÁN, C. *Exploring the performance of Escherichia coli outer membrane vesicles as a tool for vaccine development against Chagas disease*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 118, p. e220263, 2023. DOI: https://doi.org/10.1590/0074-02760220263

WANG, Y.; CONG, H.; SHEN, Y.; YU, B. Advances in the discovery, mechanism of action, optimization of activity and potential for clinical application of antimicrobial peptides. **Chemical Engineering Journal,** v. 504, p. 158962, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.158962

WEI, H.; FU, Y.; QIN, W.; LIANG, Z.; ZHOU, L.; GAO, J.; HE, S.; WU, X. The relationship between virulence and drug resistance genes in Pseudomonas aeruginosa and antibiotic resistance: a targeted next-generation sequencing approach. **Frontiers in Cellular and**

Infection Microbiology, v. 15, p. 1563741, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1563741.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Geneva: WHO, 2022

XIANG, S.; LI, Y.; KHAN, S. N.; ZHANG, W.; YUAN, G.; CUI, J. Exploiting the Anticancer, Antimicrobial and Antiviral Potential of Naphthoquinone Derivatives: Recent Advances and Future Prospects. **Pharmaceuticals**, v, 18, p. 350, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ph18030350

XIE, Y.; LU, H.; LIU, Y.; HU, G.; LIAN, S.; LIU, J.; PANG, S.; ZHU, G.; DING, X. Unveiling the Mechanisms of Bacterial Resistance and Countermeasures. **Pathogens,** v. 14, n. 11, p. 1085, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/pathogens14111085

YIN, L.; BAO, Z.; HE, L.; LU, L.; LU, G.; ZHAI, X.; WANG, C. Virulence factors, molecular characteristics, and resistance mechanisms of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from pediatric patients in Shanghai, China. **BMC Microbiology**, v. 25, n. 1, p. 130, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s12866-025-03856-1.

YURIEV, E.; AGOSTINO, M.; RAMSLAND, P. A. Challenges and advances in computational docking: 2009 in review. **Journal of Molecular Recognition**, v. 24, n. 2, p. 149–164, 2011. DOI: https://doi.org/10.1002/jmr.1077

ZHAI, D.; ZHANG, Q.; LU, X.; YOU, Q.; WANG, L. Global first-in-class drugs approved in 2023–2024: Breakthroughs and insights. **The Innovation**, v. 6, n. 4, p. 100801, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xinn.2025.100801.

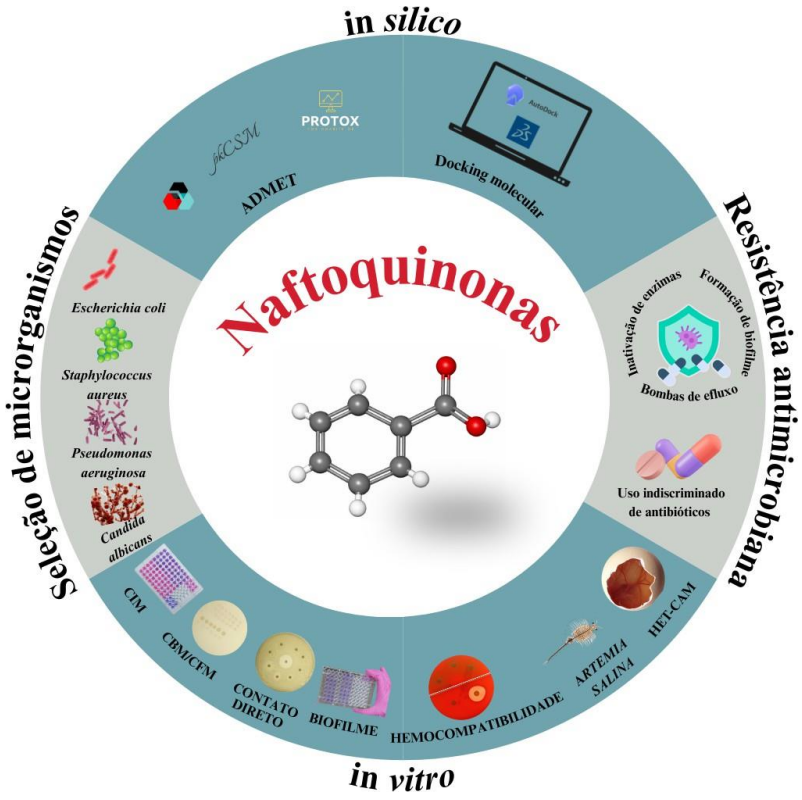
ZHANG, L.; ZHANG, G.; XU, S.; SONG, Y. Recent advances of quinones as a privileged structure in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113632, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113632

ZHANG, ZHAOYANG; WEI, M.; JIA, B.; YUAN, Y. Recent advances in antimicrobial resistance: insights from *Escherichia coli* as a model organism. **Microorganisms**, v. 13, n. 1, p. 51, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms13010051

ZHAO, L.; MIAO, H.; QUAN, M.; WANG, S.; ZHANG, Y.; ZHOU, H.; ZHANG, X.; LIN, Z.; PIAO, J. β-Lapachone induces ferroptosis of colorectal cancer cells via NCOA4-mediated ferritinophagy by activating JNK pathway. **Chemico-Biological Interactions**, v. 389, art. 110866, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.110866

CAPÍTULO I

PROPRIEDADES ANTIMICROBIANAS DE NOVOS DERIVADOS NAFTOQUINÔNICOS: PREDIÇÕES COMPUTACIONAIS E VALIDAÇÃO EXPERIMENTAL



Propriedades antimicrobianas de novos derivados naftoquinonas: predições computacionais e validação experimental

Adriana Laressa Lima Honorato[a], Márcia dos Santos Rizzo[ab]

[a] Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, 64049-550, Brasil.

[b] Laboratório interdisciplinar de materiais avançados (LIMAV), Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, 64049-550, Brasil

RESUMO

A resistência antimicrobiana constitui um grave problema de saúde pública, associada a alterações genéticas de microrganismos expostos a diversos agentes farmacológicos, resultando em pressão seletiva e perda de eficácia terapêutica. Diante desse cenário, o desenvolvimento de novos compostos bioativos tornou-se essencial. Derivados naftoquinônicos têm demonstrado propriedades biológicas de amplo espectro, incluindo atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante e antiparasitária. O presente estudo avaliou a atividade antimicrobiana de cinco compostos naftoquinônicos derivados da β-lapachona (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5) por meio de ensaios *in vitro* de concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM), concentração fungicida mínima (CFM), contato direto e atividade antibiofilme frente a cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Complementarmente, foram realizados ensaios de hemocompatibilidade, ensaio de toxicidade frente a *Artemia salina*, teste HET-CAM, e estudos *in silico* de ADMET e *docking* molecular. Nos ensaios *in vitro*, no teste de CIM, a molécula IM5 obteve menor concentração para *S. aureus* (64 µg/mL) e para *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* (256 µg/mL). A molécula precursora β-lapachona (β-lap) obteve menor concentração para *S. aureus* (8 µg/mL), para *E. coli* (64 µg/mL), para *P. aeruginosa* (128 µg/mL) e para *C. albicans* (16 µg/mL). No ensaio de CBM e CFM, a β-lap e a molécula IM5 apresentaram crescimento microbiano na mesma concentração observada no ensaio de CIM, sendo consideradas bactericidas e fungicidas. No teste de contato direto, a β-lap e a molécula IM5 apresentaram formação de halo inibitório microbiano em todas as cepas testadas. Dentre os compostos que apresentaram ação antibiofilme frente a cepa de *P. aeruginosa*, a molécula SD1 foi o composto com resultado mais significativo na etapa de tratamento, com 96% de inibição (100 µg/mL). Além disso, frente a *C. albicans*, a molécula IM5 apresentou inibição de 95,9% e a β-Lap de 94,5% na concentração de 100 µg/mL, na etapa de pré-tratamento. As moléculas SD1, SD2, SD3 e SD4 não apresentaram atividade antimicrobiana nos ensaios de CIM, CBM, CFM e contato direto. Todas as substâncias se mostraram hemocompatíveis, sem a formação de halo hemolítico. Todas as moléculas testadas foram classificadas como muito tóxicas em bioensaio com *Artemia salina* (DL_{50} entre 0,38 e 24,05 µg/mL), e a β-lap e seus derivados não apresentaram irritabilidade pelo teste de HET-CAM. Observou-se no teste ADMET que a β-lap apresentou melhor resultado diante dos parâmetros avaliados, em comparação com os seus derivados, seguida pela molécula IM5. No ensaio de docagem molecular foi observado a ligação da IM5 com o alvo molecular com energia de ligação para RecA DNA de -8, 38637 kcal/mol, para Ftsa de -8,22059 kcal/mol, para NT-ALs de -9,94117 kcal/mol e para KatA de -9,39209 kcal/mol. Dessa forma, IM5 destacou-se como a molécula mais promissora entre os derivados de naftoquinonas, com atividade antimicrobiana comparável à molécula precursora β-Lap, constituindo um candidato relevante para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas.

Palavras-chave: Imidazóis; Antibacterianos; Antifúngicos; Docagem molecular.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance constitutes a serious public health problem, associated with genetic alterations in microorganisms exposed to various pharmacological agents, resulting in selective pressure and loss of therapeutic efficacy. Given this scenario, the development of new bioactive compounds has become essential. Naphthoquinone derivatives have demonstrated broad-spectrum biological properties, including anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, and antiparasitic activity. This study evaluated the antimicrobial activity of five naphthoquinone compounds derived from β-lapachone (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5) through in vitro assays of minimum inhibitory concentration (MIC), minimum bactericidal concentration (MBC), minimum fungicidal concentration (MFC), direct contact, and antibiofilm activity against strains of Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, and Candida albicans. Additionally, hemocompatibility tests, toxicity tests against Artemia salina, HET-CAM tests, and in silico ADMET and molecular docking studies were performed. In in vitro assays, in the MIC test, the IM5 molecule showed the lowest concentration for S. aureus (64 µg/mL) and for E. coli, P. aeruginosa, and C. albicans (256 µg/mL). The precursor molecule β-lapachone (β-lap) showed the lowest concentration for S. aureus (8 µg/mL), for E. coli (64 µg/mL), for P. aeruginosa (128 µg/mL), and for C. albicans (16 µg/mL). In the MBC and MFC assays, β-lap and the IM5 molecule showed microbial growth at the same concentration observed in the MIC assay, being considered bactericidal and fungicidal. In the direct contact test, β-lap and the IM5 molecule showed the formation of a microbial inhibitory halo in all tested strains. Among the compounds that showed antibiofilm activity against the P. aeruginosa strain, the SD1 molecule was the compound with the most significant result in the treatment stage, with 96% inhibition (100 µg/mL). Furthermore, against C. albicans, the IM5 molecule showed 95.9% inhibition and β-Lap 94.5% inhibition at a concentration of 100 µg/mL in the pre-treatment stage. The SD1, SD2, SD3, and SD4 molecules did not show antimicrobial activity in the MIC, MBC, MFC, and direct contact assays. All substances were hemocompatible, without the formation of a hemolytic halo. All tested molecules were classified as highly toxic in a bioassay with Artemia salina (LD50 between 0.38 and 24.05 µg/mL), and β-lap and its derivatives did not show irritability in the HET-CAM test. In the ADMET test, β-lap showed the best results for the evaluated parameters compared to its derivatives, followed by the IM5 molecule. In the molecular docking assay, IM5 bound to the molecular target with binding energies of -8.38637 kcal/mol for RecA DNA, -8.22059 kcal/mol for Ftsa, -9.94117 kcal/mol for NT-ALs, and -9.39209 kcal/mol for KatA. Thus, IM5 stood out as the most promising molecule among naphthoquinone derivatives, with antimicrobial activity comparable to the precursor molecule β-Lap, constituting a relevant candidate for the development of new pharmaceutical formulations.

Keywords: Imidazoles; Antibacterials; Antifungals; Molecular Docking.

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) ocorre quando microrganismos, como bactérias, fungos, parasitas e vírus, desenvolvem ou adquirem alterações genéticas que reduzem ou anulam a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento de infecções (Natto et al., 2025). Esse fenômeno tem sido amplamente observado em ambiente hospitalar e comunitário, envolvendo patógenos clinicamente relevantes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de β-lactamases de espectro estendido (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente e espécies fúngicas emergentes, como *Candida auris* (WHO, 2024; Saiti et al., 2025). Diante do aumento global desse cenário, que compromete significativamente a efetividade das terapias antimicrobianas disponíveis, torna-se urgente a busca e o desenvolvimento de novos candidatos antibacterianos capazes de combater microrganismos resistentes (Yang et al., 2025).

Nesse contexto, as naftoquinonas são consideradas metabólitos secundários e podem ser obtidas a partir de plantas ou de microrganismos (Angulo-Elizari et al., 2024). Essas moléculas despertam grande interesse científico devido ao seu potencial bioativo (Santos et al., 2023). Entre elas, a β-lapachona destaca-se como uma das naftoquinonas mais estudadas e apresenta uma ampla gama de propriedades biológicas, incluindo atividade antileishmania, antitumoral e antimicrobiana (Yavuz, 2023; Samreen; Ahmad, 2025).

A β-lapachona e seus derivados naftoquinônicos apresentam atividade antimicrobiana frente a diversas cepas bacterianas e fúngicas, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* e *Candida albicans* (Coelho et al., 2010; Topçu; Seker, 2022).

O principal mecanismo associado à atividade antimicrobiana desses compostos está relacionado a um mecanismo de ciclo de oxidação-redução intracelular, no qual a molécula forma um intermediário semiquinona instável que é reoxidado na presença de oxigênio, estabelecendo um processo contínuo mediado, em parte, por enzimas como NQO1. Esse mecanismo leva ao consumo de NAD(P)H e à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), como superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, promovendo estresse oxidativo, danos a membranas, proteínas e DNA, e culminando em disfunção celular e morte microbiana (Gong et al., 2021; Freitas et al., 2024).

Dessa forma, diferentes estratégias têm sido adotadas para otimizar o perfil farmacológico dessas moléculas, incluindo a síntese de novos derivados estruturais com o objetivo de aumentar a seletividade terapêutica e reduzir efeitos adversos. Nesse sentido, destacam-se os derivados naftoimidazólicos SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5, obtidos a partir da β-lapachona (**Figura 1**) (Santos et al., 2023; Martins et al., 2026).

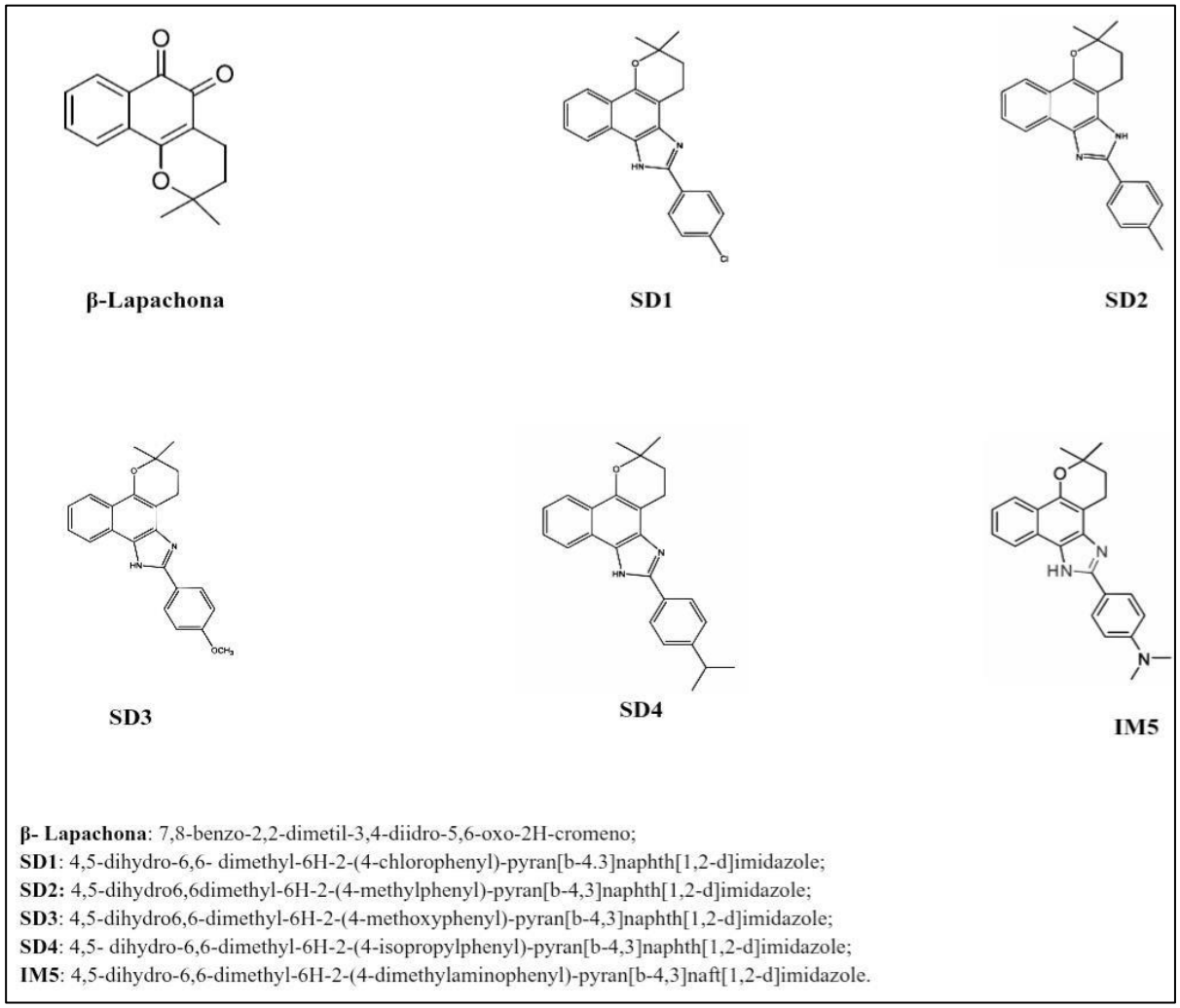


Figura 1. Estrutura molecular das naftoquinonas estudadas no presente trabalho.
Fonte: Fonte: Autoria própria, 2026.

Apesar do crescente interesse nos derivados de naftoquinonas, ainda são limitadas as informações disponíveis sobre o perfil farmacocinético e toxicológico dessas moléculas, bem como sobre suas interações moleculares com alvos biológicos associados à atividade antimicrobiana. Dessa forma, a investigação do perfil de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), aliada a estudos de modelagem molecular e à avaliação experimental da atividade antimicrobiana, torna-se essencial para ampliar o conhecimento sobre o potencial terapêutico desses compostos e contribuir para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (Abdelmonsef et al., 2024; Kolancılar et al., 2024).

Portanto, considerando a relevância da obtenção de novos fármacos para o tratamento de infecções microbianas resistentes, o objetivo desse trabalho foi avaliar os parâmetros farmacocinéticos e de toxicidade dos compostos naftoimidazólicos derivados da β-lapachona, e de seus possíveis alvos moleculares em bactérias e fungos por meio de estudos *in silico* de docagem molecular e ensaios *in vitro*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Os testes foram desenvolvidos no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV), nos laboratórios pertencentes ao Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) e no laboratório de Pesquisa em Microbiologia (LPM), todos pertencentes à Universidade Federal do Piauí (UFPI). Os compostos naftoquinônicos foram sintetizados pela Profa. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo, da Universidade do Vale do São Francisco (UNIVASF), e cadastrados no SisGen (registro de número AC38949). Os meios de cultura utilizados nos testes foram o Brain Heart Infusion (BHI) (Merk KGaA, GER), Ágar-sangue de carneiro (MBIO), Mueller-Hinton (MH) (HiMedia, Índia), Ágar MH (Merk KGaA, GER), Saboraud Dextrose Broth e Ágar (Kasvi, ESP). O corante utilizado foi a resazurina (Interprise, USA). Foram usados discos com levofloxacino (Laborclin®) e discos estéreis sem tratamento (Cecon®). Os solventes usados foram Triton X-100 (NEON®), álcool absoluto 99,3% (Prolink®), Dimetilsulfoxido (DMSO) (Êxodo científica®) e Polissorbato (Tween 80) (Êxodo científica®).

As substâncias de derivados naftoquinônicos foram: SD1 (4,5-dihydro-6,6-dimethyl-6H-2-(4-chlorophenyl)-pyran[b-4.3]naphth[1,2-d]imidazole), SD2 (4,5-dihydro-6,6dimethyl-6H-2-(4-methylphenyl)-pyran[b-4,3]naphth[1,2-d]imidazole), SD3 (4,5-dihydro-6,6-dimethyl-6H-2-(4-methoxyphenyl)-pyran[b-4,3]naphth[1,2-d]imidazole), SD4 (4,5-dihydro-6,6-dimethyl-6H-2-(4-isopropylphenyl)-pyran[b-4,3]naphth[1,2-d]imidazole), a IM5 (4,5-dihydro-6,6-dimethyl-6H-2-(4-dimethylaminophenyl)-pyran[b-4,3]naft[1,2-d]imidazole) e a β- lapachona (7,8-benzo-2,2-dimetil-3,4-diidro-5,6-oxo-2H-cromeno).

2.2 Linhagens microbiológicas

Foram utilizadas três cepas bacterianas padrão de *Staphylococcus aureus* (NCBH3856), *Escherichia coli* (CCBH3860), *Pseudomonas aeruginosa* (NCTC12903) e uma cepa fúngica padrão de *Candida albicans* (ATCC 10231).

2.3 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima, Concentração Bactericida Mínima e Concentração Fungicida Mínima

O ensaio de determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizado de acordo com o *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2021). Foram utilizadas cepas padronizadas, com a turbidez ajustada conforme a escala de Mac Farland ($1,5 \times 10^8$ células/mL). Em placas de 96 poços, foi adicionado meio Mueller-Hinton (MH) em cada poço-teste. Em seguida, as moléculas naftoquinônicas SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 (diluídas em 20% de Tween 80 e solução salina a 0,9%) e a β-lapachona (diluída em DMSO 0,5%) foram preparadas a partir de soluções estoque na concentração de 5 mg/mL. A partir dessas soluções, foi estabelecida concentração inicial de trabalho de 1024 µg/mL, seguida de microdiluição seriada em triplicata até a concentração final de 8 µg/mL.

Como controle positivo de crescimento, utilizou-se o inóculo microbiano em meio Mueller-Hinton contendo os respectivos solventes nas mesmas concentrações empregadas nos testes (20% de Tween 80 em solução salina a 0,9% para os derivados naftoquinônicos e DMSO 0,5% para a β-lapachona) na ausência dos compostos avaliados. Como controle negativo (controle de esterilidade), utilizou-se o meio Mueller-Hinton contendo os respectivos solventes, sem adição do inóculo

Após o preparo, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Em seguida, foi adicionada resazurina aos poços, e as placas foram reincubadas por aproximadamente 2 a 4 horas, até observação da mudança de coloração. A leitura dos resultados foi realizada com base nessa alteração, sendo a Concentração Inibitória Mínima (CIM) definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento visível do microrganismo.

Para a determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM) e da Concentração Fungicida Mínima (CFM), uma alíquota de 20 µL de cada poço (com ou sem crescimento visível) foi transferida para placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. A CBM e a CFM foram definidas como a menor concentração na qual não houve crescimento microbiano. A relação CBM/CIM (ou CFM/CIM) foi utilizada para classificar o efeito dos compostos, sendo considerado bactericida/fungicida quando o valor for ≤ 4 e bacteriostático/fungistático quando o valor for > 4 (Ishak et al., 2025).

2.4 Avaliação da atividade antimicrobiana por meio da técnica de contato direto

O ensaio de contato direto foi realizado de acordo com o National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2003). Inicialmente, 100 µL das cepas previamente padronizadas, com turbidez ajustada conforme a escala de Mac Farland ($1,5 \times 10^8$ células/mL), foram inoculados em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (MH). Com o auxílio de uma alça de Drigalski, realizou-se o espalhamento do inóculo em toda a superfície do meio.

Em seguida, discos de papel-filtro com 6 mm de diâmetro foram impregnados com 20 µL das soluções-teste. Após a completa absorção, os discos foram depositados sobre a superfície do ágar e as placas foram então incubadas a 36 °C por 24 horas.

Como controle positivo, foi utilizado disco impregnado com levofloxacino (CECON®), e como controle negativo, solução contendo cada um dos solventes (DMSO e Tween 80) diluídos em solução salina a 0,9%. Após o período de incubação, os halos de inibição formados foram mensurados com paquímetro e os resultados foram expressos como média dos diâmetros obtidos em triplicata.

2.5 Atividade antibiofilme dos derivados de naftoquinonas contra *C. albicans* e *P. aeruginosa*

O ensaio antibiofilme com *C. albicans* e *P. aeruginosa* foi realizado conforme Matsubara et al., 2016, com adaptações. Foram avaliadas três etapas de formação do biofilme, diferenciadas pelo momento de exposição aos derivados naftoquinônicos SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 e de β-Lap (100, 50, 25 e 12,5 µg/mL), utilizando suspensões de 1×10^6 células/mL para *C. albicans* e 1×10^8 UFC/mL para *P. aeruginosa.* No pré-tratamento, os microrganismos foram incubados com os compostos por 24 h em microtubos e transferidos para placas de 96 poços, incubando por mais 48 h a 37 °C. Na etapa de tratamento, as células permaneceram com as substâncias-teste durante 48 h de formação do biofilme. No pós-tratamento, o biofilme maduro formado por 48 h foi posteriormente tratado com os derivados por 24 h. Após cada etapa, os poços foram lavados três vezes com solução salina 0,9% para remover células não aderentes, corados com cristal violeta (Dinâmica) 0,4% por 5 min, lavados com água destilada estéril e o corante solubilizado em etanol absoluto 99,3% por 5 min. A absorbância foi determinada a 550 nm em leitor de microplacas (Biotek, modelo ELx800, USA). Para o controle positivo foi usado o fluconazol (FLU) (CIMED) (1024 µg/mL) nos ensaios com *Candida albicans*. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição do biofilme em cada etapa.

O cálculo da porcentagem de inibição foi realizado segundo a equação descrita por Chamás, Isla e Zampini (2023):

$$\text{Inibição do biofilme (\%)} = \frac{Controle^{-}\ \text{OD} - \text{tratamento OD}}{Controle^{-}\text{OD}} \text{ x } 100$$

2.6 Avaliação atividade da hemocompatibilidade em placa de ágar sangue de carneiro

O ensaio para avaliar a atividade de hemocompatibilidade foi realizado segundo Kalegari et al., 2011, com adaptações. Discos estéreis com 6 mm de diâmetro foram impregnados com 20 μL de derivados naftoquinônicos (1000 μg/mL). O Triton X-100 foi utilizado como controle positivo e a solução com DMSO/Tween 80 com solução salina a 0,9% foi usada como controle negativo. Após a completa evaporação das amostras, os discos foram distribuídos nas placas contendo ágar-sangue de carneiro e incubados a 36 °C por 24 h. Após este período, os halos de hemólise foram mensurados com auxílio de um paquímetro digital e os resultados expressos como média dos halos encontrados em triplicata.

2.7 Ensaio de toxicidade aguda por meio de bioensaio com *Artemia salina* Leach

O ensaio de toxicidade com náuplios de *Artemia salina* (Leach) foi realizado de acordo com metodologia adaptada de Meyer et al. (1982). Os ovos de *A. salina* (30 mg) foram incubados em água do mar artificial, composta por NaCl (15,153 g), $MgCl_2$ (1,398 g), $MgSO_4$ (1,888 g), $CaCl_2$ (0,652 g), KCl (0,414 g) e $NaHCO_3$ (0,116 g).

Após 48 horas de eclosão, dez náuplios foram transferidos para tubos de ensaio contendo 5 mL de água do mar artificial acrescida das substâncias teste, nas concentrações desejadas. Os ensaios foram realizados em triplicata, e a contagem de náuplios vivos e mortos foi realizada após 24 horas de exposição.

As moléculas SD1, SD2, SD3, SD4, IM5 e β-lapachona foram previamente dissolvidas e diluídas em água do mar artificial, de modo a obter concentrações seriadas variando de 10 a 0,156 μg/mL. O controle negativo consistiu em DMSO a 0,5% em água do mar artificial, enquanto o controle positivo foi realizado com solução de dicromato de potássio a 0,1%.

Os valores de DL_{50} e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram determinados por análise de Probitos.

2.8 Avaliação da irritação pelo método HET-CAM

O potencial de irritação ocular dos compostos SD1, SD2, SD3, SD4 e β-lapachona foi avaliado por meio do teste do ovo de galinha sobre a membrana corioalantoica (*Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane* – HET-CAM), com base no método descrito pelo *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods* (ICCVAM, 2010), com adaptações. O ensaio foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), seguindo a Resolução Normativa nº 55, de 5 de outubro de 2022. Ovos de galinha fertilizados (dia zero), com massa entre 50 e 60 g, foram obtidos de granja avícola local e incubados a 37 ± 0,5 °C, com umidade relativa de 50–60%, em incubadora com rotação automática. No 8º dia, os ovos foram avaliados por ovoscopia e, em seguida, mantidos na incubadora sem rotação, com a extremidade mais larga voltada para cima. Ovos inviáveis ou defeituosos foram descartados.

No 9° dia, os ovos foram novamente observados no ovoscópio e as cascas marcadas na linha da câmara de ar do ovo. Quatro ovos foram usados para cada amostra a ser testada. A casca foi cortada logo acima da linha marcada usando uma Dremel 4000 (Illinois, EUA). Após a remoção da casca, a membrana em contato com a CAM foi umedecida com solução salina 0,9% e removida com a utilização de uma pinça. Um volume de 0,3 mL da amostra, na concentração de 1 mg/mL, foi adicionado diretamente à CAM, sendo o mesmo volume utilizado para as amostras de NaCl a 0,9% (controle negativo) e de NaOH 0,1 N (controle positivo). Após a adição da amostra em cada ovo, as reações na CAM (hiperemia, hemorragia e coagulação) foram avaliadas nos tempos zero, 30 segundos, 2 e 5 minutos (**Tabela 1**), em um estereomicroscópio trinocular 7050 (Yaxun, CN). As imagens foram capturadas e pontuadas seguindo a tabela de pontuação descrita por Luepke, 1985 (**Tabela 2**). A classificação das pontuações seguiu os seguintes critérios: praticamente não irritante (0 -0,9); levemente irritante (1-4,9); moderadamente irritante (5-8,9); severamente irritante (9-21). O experimento foi realizado em triplicata.

Tabela 1. Pontuações para hiperemia, hemorragia e coagulação para teste HET-CAM.

Efeitos	**Escores**		
	$t \leq 0.30$ seg.	0.30 seg. $< t \leq 2$ min	2 min $< t \leq 5$ min
Hiperemia	5	3	1
Hemorragia	7	5	3
Coagulação	9	7	5

Fonte: Luepke, 1985.

Tabela 2. Classificação da irritação de acordo com o intervalo de escores HET-CAM.

Classificação da pontuação HET-CAM	Categoria de irritação
0 - 0,9	Não irritação
1 - 4,9	Ligeira irritação
5 - 8,9	Irritação moderada
9 - 21	Irritação grave

Fonte: Luepke, 1985.

2.9 Predições ADMET

No estudo *in silico* para avaliar as predições farmacocinéticas, toxicológicas e físico-químicas dos derivados naftoquinônicos, utilizaram-se os seguintes servidores computacionais, respectivamente: SwissADME (http://www.swissadme.ch/) para determinação de parâmetros físico-químicos (Daina; Michielin; Zoete, 2017). O pkCSM (http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/) foi usado para determinar parâmetros de absorção com a produção do modelo BOILED-Egg e o ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/) foi usado para avaliar parâmetros toxicológicos (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Todas as moléculas foram adicionadas nos servidores em formato SMILES (Simplified molecular-input line-entry system).

2.10 Docagem molecular

As estruturas em 3D das proteínas foram adquiridas no banco de dados *Protein Data Bank* (PDB) (https://www.rcsb.org/). As interações moleculares, o processo de preparo do ligante/proteína, transformando-o para o formato pdb, foram conduzidos pelo software ArgusLab 4.0.1 (Richland, WA, EUA). O ArgusDock foi utilizado como algoritmo de encaixe, com ligantes considerados flexíveis. Uma caixa cúbica de 20 x 20 x 20 pontos com resolução de 0,4 Å foi utilizada. O derivado naftoquinônico selecionado para o teste foi a IM5, pois apresentou melhor resultado em teste de predição de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade e potencial atividade antimicrobiana em ensaios *in vitro*. As moléculas-alvo foram escolhidas de acordo com a sua descrição na literatura, como enzimas de relevância no mecanismo de ação de antimicrobianos nos microorganismo estudados, sendo para *E. coli* a RecA DNA (PDB: 7JY6), para *S. aureus* a Ftsa (PDB: 3WQU), para *P. aeruginosa* a proteína KatA (PDB: 4E37) e para *C. albicans* o NT-Als9 (PDB: 2Y7L). Valores padrões foram utilizados para definir os outros parâmetros da docagem. Foram demonstrados somente os

resultados de melhores grides de afinidade das enzimas com as moléculas e extraídos seus valores de energia de ligação (ΔH) expressos em kcal/mol. Para visualização de imagens e caracterização das interações ligante/proteína foi usado o software Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 (BIOVIA, San Diego, CA, EUA) para demonstrar os diagramas de interação 2D obtidos no docking (Schidhar et al., 2012; Eawsakul et al., 2023; Montenegro et al., 2025).

2.11 Análise estatística

Todos os ensaios foram realizados em triplicata, em três experimentos independentes. Os halos de hemocompatibilidade e a atividade antimicrobiana por contato direto foram expressos como média ± desvio padrão, sendo os cálculos realizados no software Microsoft Excel 2021. Para o ensaio antibiofilme, os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida do pós-teste de Dunnett, adotando-se $p < 0,05$ como nível de significância estatística. A dose letal média (DL_{50}), com intervalo de confiança de 95%, foi determinada por regressão de probitos no bioensaio com *Artemia salina*.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima, Concentração Bactericida Mínima e Concentração Fungicida Mínima

A **Tabela 3** apresenta o efeito inibitório das substâncias SD1, SD2, SD3, SD4, IM5 e da molécula precursora β-Lapachona (β-Lap), determinado por meio dos ensaios de concentração inibitória mínima (CIM), concentração bactericida mínima (CBM) e concentração fungicida mínima (CFM) frente às cepas de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*.

Nesse contexto, de acordo com o Comitê Nacional de Padrões de Laboratório Clínico, as substâncias podem ser classificadas quanto à sua atividade antimicrobiana em: sem atividade, quando nenhuma concentração é capaz de inibir o crescimento microbiológico; atividade muito baixa, quando a inibição ocorre em concentrações superiores a 1000 μg/mL; atividade moderada, quando a inibição é observada em concentrações entre 100 e 1000 μg/mL; e alta atividade, quando ocorre inibição em concentrações inferiores a 100 μg/mL.

No ensaio de CIM, o derivado naftoimidazol IM5 exibiu atividade moderada frente a *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* (CIM = 256 μg/mL), e maior atividade contra *S. aureus* (CIM = 64 μg/mL), sugerindo maior eficácia frente a bactérias Gram-positivas. Em contraste, sua

precursora β-Lap apresentou atividade superior para todas as cepas testadas, com valores de CIM de 64 µg/mL para *E. coli*, 8 µg/mL para *S. aureus* e 16 µg/mL para *C. albicans*, enquanto para *P. aeruginosa* foi observado valor de 128 µg/mL. Esses resultados indicam que modificações estruturais que levaram à formação do derivado IM5 podem ter reduzido a atividade antimicrobiana em relação ao composto precursor.

Nos ensaios de CBM e CFM, tanto IM5 quanto a β-Lap apresentaram efeito bactericida e fungicida, conforme evidenciado pela razão CBM/CIM ≤ 2. A β-Lap demonstrou maior potência, com valores equivalentes de CIM e CBM/CFM para todas as cepas testadas, enquanto IM5 apresentou valores superiores, indicando menor eficácia. Por outro lado, os derivados SD1, SD2, SD3 e SD4 não exibiram atividade antimicrobiana relevante, com crescimento microbiano observado em concentrações superiores a 1024 µg/mL.

Tabela 3. Avaliação da concentração inibitória mínima dos compostos IM5 e β- Lap .

Substância	Microrganismos	(µg/mL)			
		CIM	**CBM/ CFM**	**CBM-CFM/CIM**	**Efeito inibitório**
IM5	*E. coli* (CCBH3860)	256	128	2	Bactericida
	S. aureus (NCBH3856)	64	128	2	Bactericida
	P. aeruginosa	256	128	2	Bactericida
	C. albicans (ATCC 10231)	256	128	2	Fungicida
β- Lap	*E. coli* (CCBH3860)	64	64	1	Bactericida
	S. aureus (NCBH3856)	8	8	1	Bactericida
	P. aeruginosa	128	128	1	Bactericida
	C. albicans (ATCC 10231)	16	16	1	Fungicida

Fonte: Autoria própria, 2025.

Os resultados obtidos para o derivado IM5 são parcialmente consistentes com achados da literatura. Da Silva et al. (2021) relataram alta atividade antimicrobiana de derivados do lapachol frente a *S. aureus* e *E. coli*, com valores de CIM de até 31,2 µg/mL, indicando maior potência em comparação à molécula IM5 avaliada neste estudo. Por outro lado, a elevada atividade da β-Lap observada neste trabalho corrobora dados prévios, como os descritos por De Moraes et al. (2024), nos quais a substância apresentou atividade antifúngica expressiva frente a *Candida auris*, com CIM mínima de 6,25 µg/mL.

Apesar das diferenças entre as cepas avaliadas, esses resultados reforçam o potencial antimicrobiano da β-Lap e sugerem que modificações estruturais, como aquelas presentes no derivado IM5, podem impactar negativamente sua atividade biológica. Esse efeito pode estar relacionado a alterações na capacidade redox da molécula, característica fundamental das naftoquinonas e diretamente associada à geração de espécies reativas de oxigênio e ao estresse oxidativo em células microbianas (Ravichandiran et al., 2019).

Estudos com outros derivados de naftoquinonas, como o composto PNP-02, demonstraram atividade bactericida moderada, com razão CBM/CIM igual a 4 frente a cepas de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Chen et al., 2025). No entanto, esse valor é indicativo de efeito predominantemente bacteriostático, sugerindo que pequenas modificações estruturais podem alterar significativamente o mecanismo de ação desses compostos. Esse comportamento tem sido associado à capacidade desses derivados de interferir na integridade da membrana bacteriana e induzir estresse oxidativo (Yuan et al., 2025).

De forma semelhante, Campos et al. (2024) observaram que derivados de naftoquinonas (SMC1, SMC2 e SMC3) apresentaram valores de CBM superiores a 1000 µg/mL frente a cepas padrão e resistentes de *S. aureus* e *E. coli*, indicando ausência de atividade antimicrobiana relevante. Esse perfil é comparável ao observado para os compostos SD1, SD2, SD3 e SD4 no presente estudo, reforçando a hipótese de que determinadas modificações estruturais podem comprometer a eficácia biológica dessas moléculas.

Além disso, fatores físico-químicos também podem influenciar a atividade observada. A β-Lap e seus derivados são suscetíveis à degradação fotoinduzida, o que pode reduzir sua estabilidade e meia-vida (Gomes et al., 2021). Adicionalmente, a baixa solubilidade da β-Lap representa uma limitação importante, podendo afetar sua biodisponibilidade e, consequentemente, sua atividade farmacológica (Gong et al., 2021).

Do ponto de vista estrutural, o grupo imidazol presente no derivado IM5 contém um nitrogênio pirrólico capaz de modular a densidade eletrônica da molécula, favorecendo interações intermoleculares (Singh et al., 2024). Entretanto, a presença de uma amina terciária

aromática pode alterar essas interações e influenciar negativamente a atividade antimicrobiana. Em contraste, os compostos SD1, SD2, SD3 e SD4 não apresentam grupos funcionais nitrogenados relevantes, o que pode explicar a ausência de atividade observada.

3.2 Ensaio de avaliação de atividade antimicrobiana por meio de contato direto

A atividade antimicrobiana foi avaliada por meio do ensaio de difusão em ágar, no qual a formação de halos de inibição indica a sensibilidade dos microrganismos às substâncias testadas, conforme diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (Orszulik, 2024).

As cepas de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* apresentaram resistência aos compostos SD1, SD2, SD3 e SD4, evidenciada pela ausência de halos de inibição. Em contrapartida, todas as cepas foram sensíveis aos compostos IM5 e β-Lap, demonstrando a eficácia desses compostos frente aos microrganismos avaliados (**Tabela 4**)

Tabela 4. Medidas de halos inibitórios (mm) formados pelos derivados naftoquinônicos e a molécula precursora β- lapachona.

Amostras	**Linhagens microbiológicas**			
	E. coli	***S. aureus***	***P. aeruginosa***	***C. albicans***
SD1	S/A	S/A	S/A	S/A
SD2	S/A	S/A	S/A	S/A
SD3	S/A	S/A	S/A	S/A
SD4	S/A	S/A	S/A	S/A
IM5	2,21 ± 0,13	2,07 ± 0,08	2,1 ± 0,08	3,21 ± 0,14
β- Lap	3,08 ± 0,09	2,06 ± 0,07	2,1 ± 0,15	3,05 ± 0,07
Levofloxacino (C+)	3,36 ± 0,20	3,36 ± 0,20	3,36 ± 0,20	3,36 ± 0,20

Legenda: Os valores representam a média da medida de halos inibitórios, calculada em três experimentos independentes ± erro padrão da média. S/A: Sem atividade. Fonte: Autoria própria, 2025.

A substância IM5 apresenta em sua estrutura o grupo N,N-dimetilanilina ligado a um anel benzênico, o qual pode influenciar sua atividade antimicrobiana em relação aos demais compostos avaliados (Abdula et al., 2024). Esse grupo funcional pode favorecer interações eletrostáticas com a membrana microbiana, promovendo aumento da permeabilidade celular,

extravasamento de componentes intracelulares e, consequentemente, morte celular (Taha; Hezma, 2024).

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com dados da literatura para a β-Lap, que demonstrou atividade antimicrobiana em ensaios de difusão em disco frente a *S. aureus* e *P. aeruginosa* com halos de inibição variando de 17,7 ± 1,7 mm a 26,7 ± 1,2 mm (Mir et al., 2023). De forma semelhante, atividade foi observada frente a *Bacillus subtilis*, com halos de 0,9 ± 0,1 cm (Hudson et al., 2024), corroborando os achados do presente estudo.

De maneira geral, a atividade antimicrobiana de derivados naftoquinônicos tem sido associada à sua capacidade de promover a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzindo estresse oxidativo, danos à membrana celular e desestabilização de biofilmes (Xiang et al., 2025). Esse mecanismo foi demonstrado em um estudo realizado com o composto 88a, um derivado de naftoquinona, que apresentou atividade antibacteriana moderada frente a cepas de *S. aureus* resistente à meticilina *(MRSA), S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) e *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA), pela geração ROS, o que induziu a ruptura de membrana (Song et al., 2020).

Outro mecanismo relevante atribuído à β-Lap e seus derivados envolve a inibição das enzimas topoisomerase I e II, essenciais para processos como replicação e transcrição do DNA. A inibição dessas enzimas, dependente de ATP, leva à interrupção do ciclo catalítico e ao acúmulo de quebras na fita de DNA, resultando em morte celular (Farouk et al., 2023; Jawarkar et al., 2024; Collins; Osheroff, 2024).

3.3 Ensaio de atividade antibiofilme contra *C. albicans* e *P. aeruginosa*

O estudo iniciou-se pela avaliação dos derivados naftoquinônicos frente a *Pseudomonas aeruginosa* (NCTC 12903), a fim de verificar o efeito inibitório na formação de biofilme em diferentes etapas do seu desenvolvimento: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. As moléculas apresentaram perfis de inibição distintos entre si e de acordo com a etapa avaliada.

Os compostos SD1, SD2 e SD4 destacaram-se na etapa de tratamento, apresentando, respectivamente, 96% de inibição a 100 µg/mL, 75,6% a 25 µg/mL e 82,7% a 100 µg/mL, em comparação com o grupo controle sem tratamento. Já a molécula SD3 demonstrou melhor desempenho na etapa de pré-tratamento, alcançando 73,6% de inibição a 25 µg/mL (**Figura 2**). O diluente utilizado para as moléculas (Tween 80 2%) apresentou cerca de 8% de inibição do biofilme, indicando que a atividade observada é atribuída aos compostos testados, e não ao veículo.

Esses resultados indicam que, embora todas as substâncias avaliadas possuam atividade antimicrobiana, cada derivado apresenta maior eficácia em etapas específicas da formação do biofilme, evidenciando potenciais mecanismos de ação diferenciados.

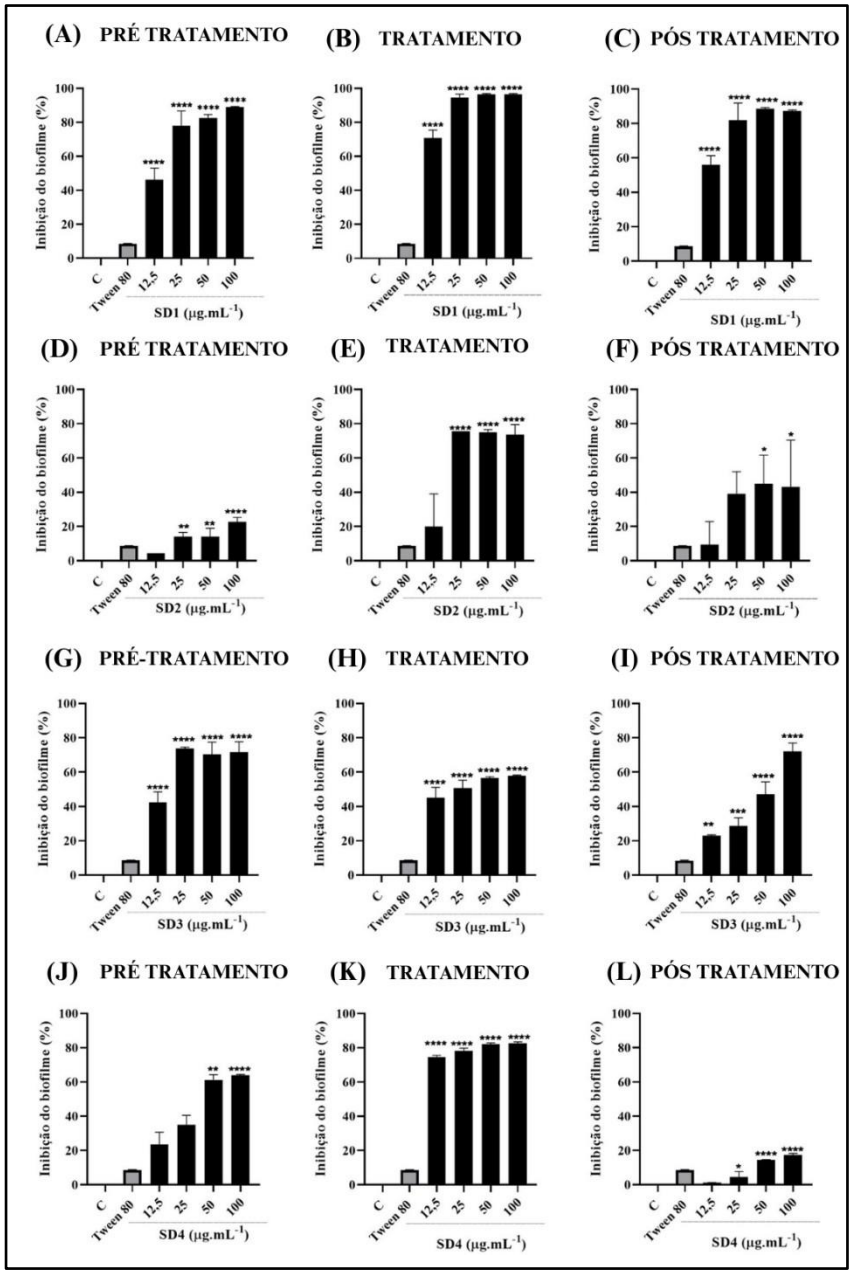


Figura 2. Efeito dos derivados de naftoquinonas SD1 (A – C), SD2 (D – F), SD3 (G – I) e SD4 (J – L) sobre a inibição do biofilme em cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.
Legenda: Resultados representam média ± E. P. M. de três experimentos distintos e realizados em triplicata. *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001 quando comparado com o controle (C). Tween 80: diluente. Fonte: Autoria própria, 2025.

Os derivados de naftoquinonas SD1, SD2 e SD4 demonstraram efeito significativo na inibição da formação de biofilme em *Pseudomonas aeruginosa*, sugerindo um possível

mecanismo de ação distinto daquele observado nos ensaios de atividade antimicrobiana convencional. Esse comportamento pode estar associado à interferência no sistema de *quorum sensing* (QS), responsável pela regulação da expressão gênica envolvida na formação e maturação do biofilme (Lima et al., 2025).

Compostos contendo núcleos imidazólicos, como derivados benzamida-benzimidazol, têm sido descritos como inibidores do QS, atuando na modulação de reguladores-chave como LasR, o que resulta na redução da produção de matriz extracelular e na supressão de genes relacionados à virulência (Thi; Wibowo; Rehm, 2020; Mensah et al., 2022). Além disso, características estruturais como aromaticidade e lipofilicidade podem favorecer interações hidrofóbicas com componentes da matriz do biofilme, contribuindo para sua desestabilização (Mendrogalo et al., 2023).

A presença de grupos substituintes como cloro, metil, metoxi e isopropil pode potencializar esse efeito, uma vez que a introdução de átomos halogenados tende a aumentar a permeabilidade através de membranas biológicas e modular interações intermoleculares (Sim et al., 2024; Alejo-Armijo et al., 2025).

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com achados da literatura, como os relatados por Novais et al. (2018), nos quais derivados de naftoquinonas apresentaram até 63,4% de inibição da formação de biofilme em *P. aeruginosa*, superando inclusive fármacos de referência. De maneira semelhante, outros derivados dessa classe demonstraram elevada atividade antibiofilme frente a diferentes microrganismos, incluindo *Yersinia enterocolitica* e *Escherichia coli*, com inibição variando de 75 a 94% (Di Marco et al., 2021; Ahmad et al., 2020).

Adicionalmente, mecanismos envolvendo a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a interação com DNA extracelular (eDNA) também têm sido associados à atividade antibiofilme de naftoquinonas, promovendo desorganização estrutural e redução da viabilidade celular, como observado para derivados ativos frente a *S.aureus* (Paul et al., 2021; Paul et al 2023).

A **figura 3** mostra o efeito da substância IM5 e sua precursora β-Lap na formação de biofilme frente à cepa de *C. albicans* (ATCC 10231). Os dois compostos exibiram valores significativos de inibição em comparação ao grupo controle sem tratamento, com elevada inibição na fase inicial de agregação do biofilme para IM5 de 95,9% e para β-Lap de 94,5% na concentração de 100 $\mu g/ml^{-1}$. O diluente utilizado (DMSO 0,5%) apresentou 4% de inibição, não influenciando a atividade antifúngica.

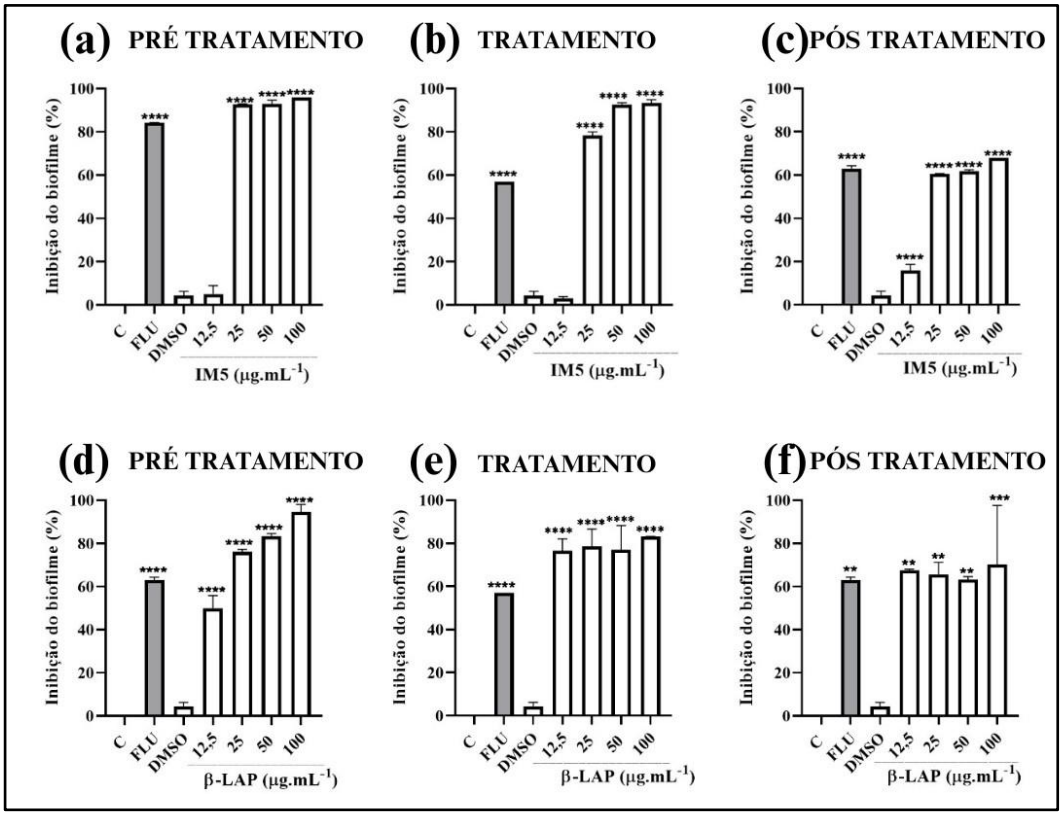


Figura 3. Efeito dos derivados de naftoquinonas IM5 (A - C) e β-Lap (D - F) sobre a inibição do biofilme em cepas de *Candida albicans*. Legenda: Resultados representam média ± E. P. M, em triplicata, de três experimentos independentes. *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001 quando comparado com o controle (C). FLU: Fluconazol. DMSO: diluente. Fonte: Autoria própria, 2025.

O efeito inibitório observado para os compostos IM5 e β-Lap sugere que modificações estruturais no núcleo quinônico, incluindo a introdução de grupos nitrogenados, podem modular a atividade antifúngica desses compostos (Choudhari et al., 2020). No entanto, os resultados indicam que a β-Lap apresenta maior eficácia, sugerindo que tais modificações estruturais nem sempre resultam em aumento da atividade biológica.

Esses achados estão em concordância com estudos que demonstram que derivados de naftoquinonas são capazes de inibir o biofilme de *Candida albicans* desde a fase planctônica até estágios associados a alterações morfológicas, como a transição levedura-hifa (Janeczko et al., 2018). O mecanismo de ação dessas substâncias é considerado multifatorial, envolvendo a geração de espécies reativas de oxigênio, alterações na permeabilidade da membrana e efluxo de íons, como K^+, culminando em danos celulares e morte fúngica (Topçu; Seker, 2022; Ferreira et al., 2014).

Adicionalmente, a incorporação de grupos amina à estrutura das naftoquinonas tem sido associada à modulação de suas propriedades biológicas (Navarro-Tovar et al., 2023). Estudos

com derivados naftoquinônicos, como o 3-indol carboxaldeído, demonstraram inibição significativa da formação de biofilme e redução da viabilidade celular em *C. albicans*, com valores próximos a 70%, corroborando os resultados observados para a β-Lap (Curvelo et al., 2015).

3.4 Avaliação da hemocompatibilidade

A **figura 4** demonstra que, no ensaio de atividade hemolítica em ágar sangue, nenhuma das substâncias avaliadas (SD1, SD2, SD3, SD4, IM5 e β-Lap), bem como o controle negativo, apresentou formação de halo de hemólise. Em contrapartida, o controle positivo Triton X-100 induziu a formação de halos hemolíticos, confirmando a validade do ensaio. Esses resultados indicam que os compostos avaliados não apresentaram atividade hemolítica nas condições testadas.

Esses resultados indicam ausência de atividade hemolítica nas condições testadas, sugerindo um perfil preliminar de segurança dos derivados de naftoquinonas em relação a células sanguíneas.

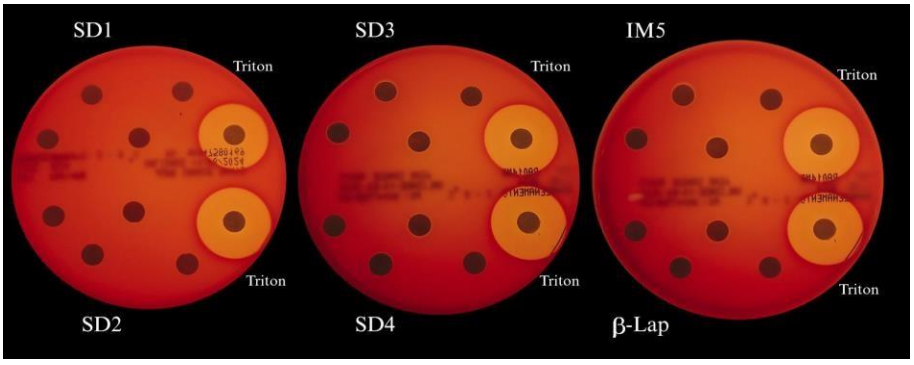


Figura 4. Avaliação da hemocompatibilidade de derivados naftoquinônicos e respectivos controles. Triton X-100: controle positivo. Fonte: Autoria própria, 2025.

A geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) tem sido amplamente descrita na literatura como um dos mecanismos associados à atividade biológica e à citotoxicidade de derivados naftoquinônicos. O aumento dessas espécies reativas pode induzir estresse oxidativo, promovendo danos a macromoléculas celulares, como lipídios, proteínas e DNA, o que contribui para os efeitos biológicos observados para essa classe de compostos (Nascimento et al., 2020). Nesse contexto, a avaliação da atividade hemolítica constitui um importante

parâmetro inicial para a investigação da toxicidade desses compostos (Von Petersdorff-Campen, Schmid Daners, 2022).

Apesar de os derivados avaliados neste estudo não promoverem hemólise *in vitro*, esse resultado não permite inferir ausência de citotoxicidade global, uma vez que a atividade hemolítica representa apenas um dos parâmetros de avaliação de segurança biológica. Estudos demonstram que naftoquinonas podem apresentar efeitos citotóxicos dependentes do tipo celular, incluindo células hepáticas, tumorais e fibroblastos, em razão de mecanismos relacionados à geração de espécies reativas de oxigênio e ao estresse oxidativo celular (Sabutski et al., 2020).

Resultados semelhantes têm sido reportados na literatura. De Sena Pereira et al. (2016) demonstraram que derivados da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona não apresentaram hemólise significativa, corroborando os achados do presente estudo. De forma consistente, o composto PNP-02 (derivado de 5,8-di-hidroxi-1,4-naftoquinona) não induziu hemólise em eritrócitos murinos, sugerindo baixa toxicidade eritrocitária (Chen et al., 2025). Em outro estudo, compostos derivados de 1,4-naftoquinonaos (5b, 5c, 5f, 5j, 5q, 5v e 5y) induziram hemólise abaixo de 2,5% em eritrócitos, indicando que esses compostos podem ser considerados pouco tóxicos para eritrócitos humanos (Ravichandiran et al., 2019).

3.5 Determinação de toxicidade aguda por ensaio com *Artemia salina*

A **Tabela 5** apresenta os resultados obtidos no ensaio com Artemia salina. De forma geral, todas as substâncias avaliadas foram classificadas como tóxicas desde a menor concentração testada (0,156 µg/mL), com variação nos valores de DL_{50} entre os compostos. Observou-se que a β-lapachona apresentou o menor valor de DL_{50} (0,3859 µg/mL), indicando maior toxicidade em relação aos demais derivados, seguida pelas moléculas SD2 e SD4, enquanto SD1 e IM5 apresentaram o maior valor de DL_{50} entre os compostos analisados.

As moléculas SD1 e IM5, apesar de serem consideradas tóxicas, apresentaram redução de 61 e 62 vezes no grau de toxicidade, quando comparadas com a β-Lap, na concentração de 0,156 µg/mL. A comparação entre a molécula precursora e seus derivados sugere que as modificações estruturais introduzidas na formação dos naftoimidazóis, especialmente substituições no anel com a introdução de grupos nucleofílicos, podem modular o perfil de toxicidade, resultando em compostos com maior ou menor impacto biológico em relação ao precursor (Navarro-Tovar et al., 2023; De Lima et al., 2025).

Tabela 5. Avaliação da toxicidade com náuplios da *Artemia salina* para derivados de naftoquinônicos em 24h.

Substância	DL_{50} (µg/mL)	Intervalo de confiança de 95% (µg/mL)	Classificação
SD1	23.88	13.27 – 99.54	Muito tóxica
SD2	0.3827	0.3105 – 0.4827	Muito tóxica
SD3	9.327	5.398 – 27.04	Muito tóxica
SD4	9.191	5.288 – 27.26	Muito tóxica
IM5	24.05	15.13 – 55.61	Muito tóxica
β-Lap	0.3859	0.3131 – 0.4850	Muito tóxica
$K_2Cr_2O_7$	44.52	37.39 - 52.41	Muito tóxica

Fonte: Autoria própria, 2025. $K_2Cr_2O_7$: Dicromato de potássio (controle positivo).

Segundo a classificação proposta por Sandoval Vergara e Ismiño Riquelme (2019), compostos com DL_{50} inferiores a 100 µg/mL são considerados altamente tóxicos, corroborando a elevada atividade biológica observada para todos os derivados avaliados. Apesar de não empregar linhagens celulares humanas, o bioensaio com A. salina constitui uma ferramenta amplamente utilizada para triagem toxicológica preliminar, devido à sua rapidez, simplicidade operacional e boa correlação com ensaios citotóxicos mais complexos (Martins et al., 2021; Okumu et al., 2021). Resultados semelhantes foram descritos para outros derivados naftoquinônicos, nos quais compostos como 2-MNQ e 2,3-DBNQ induziram taxas de mortalidade de 63% e 100%, respectivamente, na concentração de 50 µg/mL, reforçando a elevada reatividade biológica característica dessa classe de moléculas (De Almeida et al., 2024).

A elevada toxicidade observada para a β-lapachona era esperada, considerando sua reconhecida capacidade de ciclagem redox. Em náuplios de A. salina, esse processo favorece a geração intracelular de espécies reativas de oxigênio, como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, promovendo danos oxidativos a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Futuro et al., 2018). Quando a produção de EROs excede a capacidade antioxidante celular, sistemas enzimáticos como superóxido dismutase, catalase e glutationa S-transferase tornam-se insuficientes para neutralização dos radicais livres, podendo ocorrer ativação de vias de morte celular programada mediadas por caspases e consequente apoptose (Unal et al., 2024).

3.6 Determinação do teste de irritação ocular (Teste HET-CAM)

O ensaio HET-CAM foi realizado com o objetivo de avaliar o potencial irritante ocular dos compostos β-lapachona e seus derivados naftoimidazólicos (SD1, SD2, SD3 e SD4). As

imagens foram registradas nos tempos de 0, 30 segundos, 2 e 5 minutos, sendo os resultados apresentados na Figura 5.

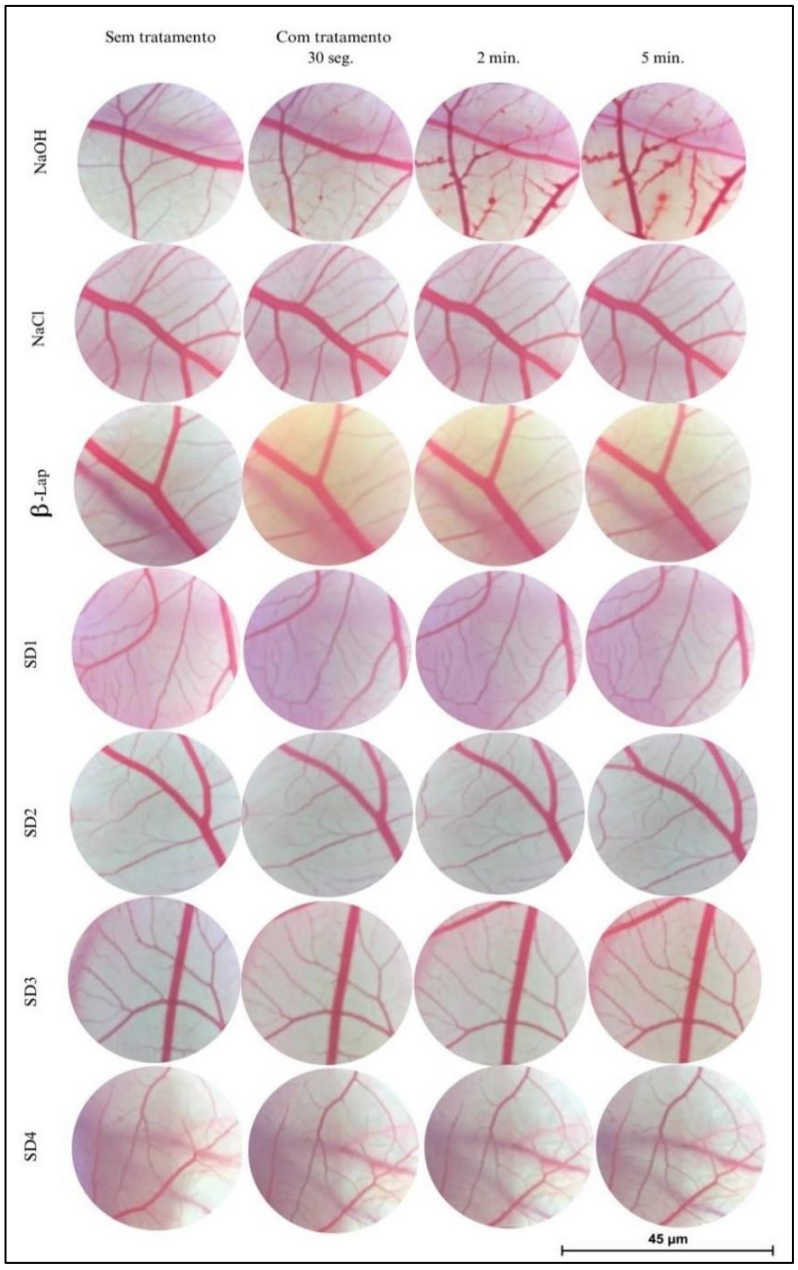


Figura 5. Imagens de teste HET-CAM sem tratamento, com o controle positivo (NaOH 0,1 N), controle negativo (NaCl 0,9%), SD1, SD2, SD3, SD4 e β-Lap nos tempos de 30 segundos, 2 minutos, 5 minutos e com ampliação de 45x. Fonte: Autoria própria, 2025.

Os compostos avaliados não induziram alterações vasculares visíveis na membrana corioalantoica, semelhantes ao controle negativo, indicando ausência de hiperemia, hemorragia ou coagulação. Em contraste, o controle positivo promoveu intensa resposta irritativa,

caracterizada por hemorragia e danos severos à membrana, resultando em um escore dentro da faixa considerada de máximo de irritação (escore 12). Esses achados demonstram baixo potencial irritante dos compostos avaliados, sugerindo um perfil de segurança preliminar favorável para aplicações tópicas e oftálmicas, desde que associados a sistemas farmacêuticos adequados (Hollingshead et al., 2022).

Considerando que compostos quinônicos podem sofrer ciclos reversíveis de oxidação-redução entre as formas quinona e hidroquinona, processo frequentemente associado à geração de espécies reativas de oxigênio e efeitos citotóxicos (Khan et al., 2023), a ausência de irritação observada sugere que as modificações estruturais introduzidas nos derivados da β-lapachona podem ter reduzido a reatividade redox excessiva, limitando danos oxidativos locais. Assim, embora mantenham potencial bioativo, os derivados avaliados apresentaram comportamento biológico compatível com maior seletividade e melhor perfil de biocompatibilidade em modelos iniciais.

3.7 Avaliação do perfil ADMET

3.7.1 Propriedades físico-químicas

O teste ADMET é capaz de prever o possível comportamento de um determinado fármaco em estudos pré-clínicos através de informações da farmacocinética. Os parâmetros físico-químicos estão presentes na **tabela 6**. Foi realizado o ensaio com derivados naftoimidazóis SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 e sua molécula precursora, a β-Lap.

Tabela 6. Propriedades físico-químicas da β-lap, SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5.

Substância	Peso molecular (g/mol)	Fração Csp3	Número de ligações rotativas	TPSA	Log S	Log P
IM5	346,42	0,27	1	53,52	7,46	3,94
β-lap	242, 27	0,33	0	43,37	4,59	2,42
SD1	364,87	0,27	1	33,29	6,63	3,67
SD2	344,45	0,30	1	33,29	6,35	4,70
SD3	360,45	0,30	2	42,52	8,15	4,35
SD4	372, 50	0,36	2	33,29	7,15	5,30

Fonte: Autoria própria, 2025.**TPSA**: área de superfície polar. **Fração Csp3**: fração de carbonos sp^3. **Log S**: Logaritmo da solubilidade aquosa. **Log P:** Logaritmo do coeficiente de partição.

Observou-se que ambas as substâncias apresentaram peso molecular preconizado para um bom candidato a fármaco por administração oral com valores entre 150 e 500 Dalton (Da) g/mol (Lipinski, 2004). A via oral é comumente escolhida por apresentar melhor adesão, ser de baixo custo e maior segurança (Alqahtani et al., 2021). Os fármacos com peso molecular <500 Da são transportados por difusão passiva e absorvidos no intestino, facilitando assim a absorção oral (Schreiner et al., 2023).

A fração de Csp3 para carbonos hidrolizados considera como substâncias com boa biodisponibilidade oral fármacos que apresentem valor > 0,25, pois favorece a biodisponibilidade e permeabilidade de candidatos a fármacos, pois está associado a maior tridimensionalidade molecular (Yang et al., 2023). As moléculas SD1 e a IM5 apresentaram valor de 0,27, a β-Lap o valor de 0,33, a SD2 e SD3 o valor de 0,30 e SD4 com valor de 0,36. Todas apresentam valores dentro do padronizado, sendo acima de 0,25. Os compostos em estudo constam em sua estrutura química a presença de uma cadeia cíclica sendo aromática apesar da sua insaturação que favorecem a flexibilidade e a ligação com moléculas de DNA (Gómez et al., 2021).

Além disso, todas as substâncias também mostraram estarem dentro dos parâmetros preconizados na literatura para ligações rotativas de acordo com Veber e Lipinsk. A SD1, SD2 e IM5 obtiveram 1, a β-Lap obteve 0 e a SD3 e SD4 obtiveram 2. O valor de referência é até 9 e moléculas com valores acima tendem a diminuir sua absorção (Linker et al., 2023). Esses dados mostram que todas as substâncias podem ter boa flexibilidade em sua molécula e se adaptar a diferentes situações como a busca de uma melhor ligação com um alvo (Wankowicz et al., 2022).

A área de superfície polar (TPSA) é um parâmetro usado para predizer se um fármaco pode ter uma boa absorção ou não, pois está interligado com o deslocamento de moléculas através de membranas (Sebastiano et al., 2022). Todas as substâncias apresentaram valores dentro do padronizado entre 20 e 130 Å ², demonstrando assim, que podem ter uma boa absorção no trato gastrointestinal (Vinarov et al., 2021).

Os valores de coeficiente de solubilidade foram expressos em Log S, as moléculas SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 são consideradas insolúveis e a β-lap é classificada como moderadamente solúvel. Esses valores são determinados a partir de critérios presentes no site SwissADME que considera: insolúvel <-10, pouco solúvel <-6 e -10, moderadamente solúvel <-4 e -6, solúvel < -2 e -4, muito solúvel <0 e -2 e altamente solúvel > 0 (Sun; Agyei; Ji, 2020).

A lipofilicidade interfere diretamente em várias propriedades físico-químicas principalmente na solubilidade. Para a determinação de coeficiente de lipofilicidade Log p é

considerado valores <5, sendo assim a SD1, SD2, SD3, IM5 e a β-lap obtiveram valores abaixo de 5 indicando boa lipofilicidade, com potencial de se ligar a moléculas apolares. Já a SD4 obteve valor acima de 5, estando acima do preconizado e sendo considerada com baixa lipofilicidade (Sun; Agyei; Ji, 2020). A presença do grupo imidazol influencia no aumento da lipofilicidade dessas moléculas, pois contém grupo fenila que é aromático apolar e que interage preferencialmente com solventes orgânicos (Alghamdi et al., 2021).

Em um estudo realizado com uma quinona natural a rotenona e seus derivados, foi possível observar que todos os compostos obtiveram bons resultados dentro dos parâmetros de referência para as propriedades físico-químicas com a exceção dos 2c, 2d e 2e que se mostraram lipofílicos assim como observado com a SD4 (Hernandez et al., 2024). A adição de um átomo de nitrogênio em um grupo quinona pode alterar a lipofilicidade (Kadela-Tomanek et al., 2022).

Para um medicamento ter uma boa ação no organismo deve ter inicialmente uma boa absorção e poder sofrer diversas interferências até chegar na corrente sanguínea (Maurya et al., 2024). Para os parâmentos físico-químicos foram determinados para avaliar a biodisponibilidade das moléculas estudas gerando um radar, que foram identificados como size (peso molecular), POLAR (polaridade), INSOLU (solubilidade), INSATURA (saturação), FLEX (flexibilidade) e LIPO (lipofilicidade).

A **figura 6** apresenta a isomeria dinâmica em que uma molécula pode existir em duas ou mais formas interconvertíveis das moléculas no estudo. Observou-se que a β-Lap mostrou-se ter potencialmente uma boa biodisponibilidade, já que o radar não apresenta efeito tautomérico com nenhuma das propriedades ultrapassando o limite estabelecido. Porém, nos radares gerados para a SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 é possível observar o efeito tautomérico com as moléculas ultrapassando o limite ideal para lipofilicidade e solubilidade. Demonstrando assim, que essas moléculas podem ter uma baixa biodisponibilidade e baixa absorção oral.

A baixa absorção oral e baixa biodisponibilidade desses compostos podem restringir seu potencial como fármaco antimicrobiano, pois podem reduzir a fração de dose com capacidade de inibir a infecção (Thekkumkara et al., 2025). Essas características podem ser melhoradas através de modificações estruturais, como a introdução de grupos ionizáveis, além de novas estratégias de formulação, como um sistema de liberação com nanopartículas (Shaddel et al., 2025; Wu et al., 2024).

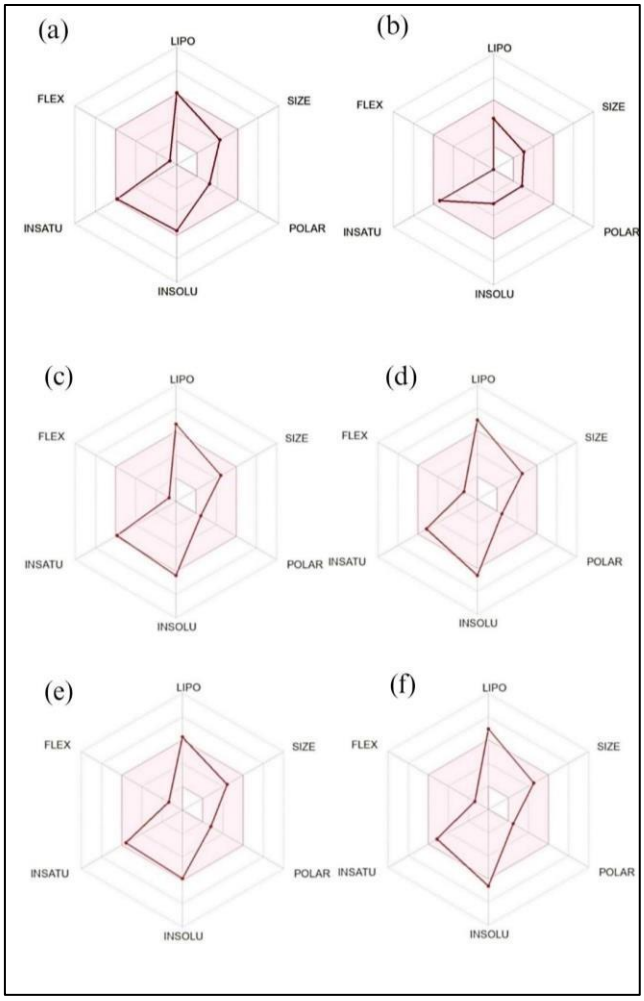


Figura 6. Radar de biodisponibilidade em (a) IM5, (b) β-Lap, (c) SD1, (d) SD2, (e) SD3 e (f) SD4. Fonte: Autoria própria, 2025.

A regra de Lipinski é caracterizada por descrever 5 regras nas quais se aborda que um fármaco pode ter boa biodisponibilidade se violar apenas uma das seguintes regras: peso molecular < 500 daltons, log P ≤ 5, doadores de ligação h ≤ 5, aceitadores de ligação h ≤ 10 (Lipinski et al., 1997). Para Ghose, sua regra caracteriza moléculas com tamanho de 180 a 480, log p entre -0,4 a + 5,6, refratividade molar de 40 a 130 e está entre 20 e 70 o valor final de átomos. De acordo com a regra de Veber a quantidade de ligações rotativas é satisfatória com valor de <10 e superfície polar (TPSA) <140 å 2 (Veber et al., 2002).

Na **tabela 7** mostra que todos as regras aprofundam dados físico-químicos sobre a capacidade que a IM5 e a β-Lap poderiam ter como um futuro fármaco de alcançar uma absorção com a dosagem adequada e velocidade desejável dentro de um organismo. De acordo com todas as regras, todas as substâncias obtiveram biodisponibilidade satisfatório, sem interferência de seu grupo imidazol. Além, de apresentarem valor de logKp>-2,5 possuindo

baixa permeabilidade na pele é possível afirmar que o efeito tautomérico no grupo imidazol não causou influência nos parâmetros de similaridade ao fármaco (Kashyap et al., 2021).

Tabela 7. Parâmetros de similaridade ao fármaco.

Parâmetros	β-Lap	SD1	SD2	SD3	SD4	IM5
Lipinski	Sim, 0 violação	Sim,1 violação	Sim, 1 violação	Sim, 0 violação	Sim, 1 violação	Sim, 0 violação
Veber	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ghose	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Absorção gastrointestinal	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Substrato de glicoproteína P	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor de glicoproteína P	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Permeabilidade da pele	6, 22	4.16	4.23	4.60	3.85	4,75
Permeabilidade Caco2	1,329	0,937	0,939	0,951	0,973	0,353

Fonte: Autoria própria, 2025.

Outro parâmetro importante avaliado pelo teste Swiss ADME é a absorção de fármacos em células de adenocarcinoma colorretal humano (Caco-2), foi possível observar que apenas a IM5 não tem boa permeabilidade em Caco-2, não apresentando absorção e transporte de substâncias. A baixa permeabilidade observada pode indicar baixa absorção gastrointestinal, refletindo na possível redução na biodisponibilidade desse fármaco, pois ocorre a limitação da capacidade do composto de atravessar membranas (Wang et al., 2025).

Já as demais substâncias a SD1, SD2, SD3, SD4 e β-Lap, apresentam boa permeabilidade, estando dentro do valor de referência, que aborda valores >90 expressos em Log Papp em 10^{-6} cm/s são considerados substâncias com alta permeabilidade em Caco2 (Klimoszek et al., 2024). Um estudo realizado com a ubiquinona conhecida como coenzima Q (CoQ) mostrou que a encapsulação desse composto pode ser uma alternativa para melhorar a permeabilidade de Caco2 de derivados quinonas, assim como observado em ensaio *in vitro* (Guile et al., 2023; Kashiba et al., 2017).

As moléculas SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 podem atuar como substrato e inibidor da glicoproteína p ao mesmo tempo, assim podem ser conduzidas, mas também pode reduzir a ação dessa glicoproteína e esse mecanismo pode auxiliar no aumento de sua atividade. Apenas a β-Lap pode atuar como inibidor levando a ter uma boa biodisponibilidade. Derivados naftoquinonas são citados na literatura com a NQ-2, NQ-3 e NQ-4 por atuarem como substrato e inibidor dessa bomba de efluxo (Mahmoud et al., 2022).

Absorção oral e biodisponibilidade dos derivados naftoquinonas pode ser reduzida com a interação com a glipoproteína p, pois quando atuam como inibidores podem influenciar no surgimento de possíveis interações farmacocinéticas, por modulação no seu próprio transporte, e quando apresentam atuação como substrato, pode ser transportado para fora, reduzindo sua concentração no meio intracelular elevando a toxicidade associada (Nguyen; Duong; Maeng 2021; Coumau; Csajka, 2025).

A **figura 7** foi gerada no site swissADME e representa um gráfico estatístico utilizando dados obtidos sobre a lipofilicidade e TPSA chamado modelo Brain Or intestinal estimateD (BOILED-Egg). Considera-se no gráfico que moléculas presentes na região amarela tem boa absorção no trato gastrointestinal (AIH) e conseguem permear a barreira hematoencefálica (BHE). Já as substâncias presentes na parte branca também têm boa absorção, mas não permeiam através da BHE. Diante das informações apresentadas no modelo de boiled-egg é possível observar que todas as substâncias testadas possuem boa absorção no trato gastrointestinal e penetram na barreira hematoencefálica estando todas dentro da área em amarelo (Daina; Zoete, 2016).

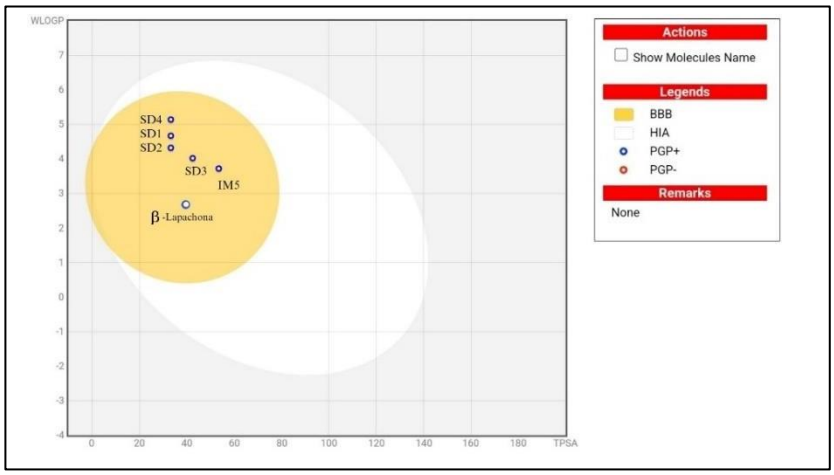


Figura 7. Modelo boiled-egg para absorção no trato gastrointestinal e cerebral de derivados naftoquinonas**.** Fonte: Autoria própria, 2025.

3. 7. 2 Parâmetros de distribuição

Na **tabela 8** consta o perfil de distribuição que foi realizado por meio de teste *in silico* no servidor pKCSM e foram avaliados três fatores: a fração não ligada, o volume de distribuição e a permeabilidade BHE (barreira hematoencefálica). O volume de distribuição foi expresso em Log VDss com valor de referência >0,15 e a BHE calculada em LogBB>0,3.

Tabela 8. Perfil de distribuição de derivados naftoquinônicos**.**

Substância	VDss (humano) (Log L/Kg)	Fração não ligada	Permeabilidade BHE (Log BB)
β-Lap	0,225	0,248	0,685
SD1	0,095	0,107	0,365
SD2	0,113	0,114	0,378
SD3	0,092	0,091	0,242
SD4	0,089	0,092	0,249
IM5	0,164	0,234	0,377

Fonte: Autoria própria, 2025.

Observou-se que a IM5 e a β-Lap apresentam boa distribuição em comparação com o plasma sanguíneo com valor de referência acima de >0,15. Já as moléculas SD1, SD2, SD3 e SD4 não apresentaram boa distribuição, pois estão abaixo do valor de referência (Ramesh et al., 2020). A fração não ligada é caracterizada pela quantidade de substância que circula livre no plasma, sem estar ligada a uma proteína e considera o maior valor encontrado como melhor ligação com seu alvo (Di et al., 2021). Segue a ordem dos derivados naftoquinônicos: β-Lap (0,248)> IM5 (0,234)> SD2 (0.114)> SD1(0,107)> SD4 (0,092)> SD3 (0,091). A permeabilidade através da membrana hematoencefálica segue a referência de valores LogBB> 0,3, o teste mostrou que as moléculas que podem permear a essa membrana são a IM5, β-Lap, SD1 e SD2, mas a SD3 e SD4 não possuem essa capacidade.

Foi observado em investigações de perfil de distribuição semelhante ao descrito no presente trabalho com derivados benzo e nafto-hidroquinonas, de modo geral, muitos compostos sintetizados no estudo apresentaram baixos valores de VDs e baixa permeabilidade BHE em comparação com a sua precursora, indicando restrita distribuição tecidual, acúmulo na circulação sistêmica e limitação na penetração de membranas (Ríos et al., 2022).

A biodisponibilidade está interligada com a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica, determinando a fração disponível que se difunde nos tecidos e exerce seu efeito no organismo (Stielow et al., 2023). Os parâmetros avaliados apontam que as moléculas IM5 e a β-Lap apresentam boa distribuição e boa biodisponibilidade em comparação com os demais

compostos analisados, porém, a atuação da IM5 como inibidora da glicoproteína p pode reduzir sua atividade, pois pode interferir no transporte realizado por essa proteína, alterando seu perfil de ação farmacológica (Husain et al., 2022).

3. 7. 3 Parâmetros de metabolismo

A **tabela 9** apresenta o perfil de metabolismo de derivados da naftoquinona, demonstrando a potencial ação de biotransformação desses derivados como substrato de isoformas enzimáticas, que são responsáveis pela metabolização de fármacos, como a CYP2D6 e CYP3A4. As isorformas são formadas por uma superfamília de variações de enzimas CYP, responsáveis por cerca de 70% da metabolização de fármacos no fígado (Lee et al., 2024).

Tabela 9. Perfil de metabolismo dos derivados de naftoquinonas.

Isoformas	**β-Lap**	**SD1**	**SD2**	**SD3**	**SD4**	**IM5**
Substrato CYP2D6	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Substrato CYP3A4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor de CYP1A2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor de CYP2C19	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor de CYP2C9	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor de CYP2D6	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Inibidor de CYP3A4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

Fonte: Autoria própria, 2025.

Observou-se que a enzima mais metabolizada por uma ampla gama de medicamentos é a CYP3A4 e é possivelmente inibida pela β-Lap, SD1, SD2, SD3 e SD4 menos pela IM5. A β-Lap demonstrou possível atuação como inibidora e substrato da CYP2D6, seguida da SD1, SD2 e SD4, mas a SD3 e IM5 não apresentaram atuação como inibidora, a inibição dessa isoforma pode ocasionar a redução de eficácia de fármacos e surgimento de efeitos adversos (Muriel et al., 2024). Todas as substâncias atuaram como substrato da CYP3A4 e como inibidoras da CYP1A2, da CYP2C19 e da CYP2C9.

Um ensaio *in silico* de ADME para avaliar atividade antileishmania com derivados da 1,4-naftoquinona mostrou resultados semelhantes aos do presente trabalho, pois seus

compostos estudados mostraram ser inibidores das enzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6 (Cárdenas et al., 2022). Ao atuarem como inibidoras e/ou indutoras, podem acarretar consequências como interações medicamentosas, pois quando inibe pode causar acúmulo no organismo elevando assim sua toxicidade e quando causam a indução podem diminuir o efeito de outra substância, comprometendo a biodisponibilidade oral desse fármaco (Mkhayar et al., 2023).

3. 7. 4 Parâmetros de excreção

A **tabela 10** apresenta o perfil de excreção de derivados naftoquinônicos e para realizar a avaliação foram utilizados os parâmetros de liberação total, que determina o valor da dosagem com concentração adequada, que pode ser usada para estudos *in vivo* com valor de referência entre 0,682 e 1,01 log ml/min/kg expresso em log, e o parâmetro de substrato do transportador de cátions 2 (OCT2) renal.

Tabela 10. Perfil de excreção de derivados naftoquinônicos.

Substância	Liberação total (Log ml/ min/ kg)	Substrato OCT2 renal
β-Lap	0,117	Não
SD1	0,03	Não
SD2	0,271	Não
SD3	0,091	Não
SD4	0,04	Não
IM5	1.018	Sim

Fonte: Autoria própria, 2025.

O descritor de liberação total a droga reflete a depuração que é caracterizada pela capacidade do organismo eliminar uma substância (Chen et al., 2020). Todas as substâncias apresentam valores abaixo do valor de referência e apenas a IM5 apresenta valor considerado como ideal, indicando uma boa excreção realizada pelos rins. Além disso, apenas a IM5 apresentou ação no substrato renal (OTC2) podendo ter bom efeito na diminuição da excreção de fármacos e toxinas, pois esse carreador transfere para as células dos rins vários xenobióticos a partir da corrente sanguínea (Da Cunha et al., 2022). Resultado semelhante demonstrado com compostos sintetizados a partir da bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, que obtiveram valor de 1,22 mL/min/kg, indicando rápida excreção quando comparados com a anfotericina B com valor de -1, 495 mL/min/kg com atuação inibidora da OTC2 renal (Ríos et al., 2022).

3.7. 5 Parâmetros de toxicidade

A toxicidade foi realizada através do servidor pKCSM e observou-se a predição de parâmetros como a dose letal em 50% em ratos (DL_{50}), a hepatotoxicidade (HepTox), a imunotoxicidade (ImunoTox), a citotoxicidade (CitoTox), a carcinogenicidade (CG), a mutagenicidade (MG) e sensibilidade da pele como observado na **tabela 1.**

Tabela 11. Perfil toxicológico de derivados de naftoquinonas.

Parâmetros	**β-Lap**	**SD1**	**SD2**	**SD3**	**SD4**	**IM5**
DL50 (mg/kg)	8000	1290	2000	329	2000	750
HepTox	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
CitoTox	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
ImunoTox	Inativo	Ativo	Inativo	Ativo	Ativo	Inativo
CG	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
MG	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
Sensibilidade da pele	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Autoria própria, 2025.

De acordo com os resultados obtidos em estudo *in silico* para toxicidade é possível afirmar que apenas a β-Lap é classificada como não tóxica, já a SD1, SD2, SD3, SD4 e IM5 são consideradas nocivas, quando comparados com os valores de referência classificados em categoria: não tóxico (DL_{50}> 5000 mg/kg), nocivo (DL_{50}<2000 mg/kg), tóxico (DL_{50}<300 mg/kg) e fatal (DL_{50}<50 mg/kg). Confirmando a necessidade de realização de novos testes para averiguação de concentrações a serem testadas *in vivo* (Sepúlveda-Robles et al., 2019). Todas as moléculas se mostraram inativas para a hepatotoxicidade, citotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e sensibilidade da pele. Para a imunotoxicidade apenas a SD1, SD3 e SD4 se mostraram ativas apresentando uma possível reação tóxica, com alteração na contagem e função de leucócitos sistêmicos (Nandre; Terse, 2025).

Ensaios *in silico* para avaliar o perfil de toxicidade de derivados da bis-2-hidroxi-1,4-naftoquinona mostraram que, assim como as moléculas SD1, SD2, SD3, SD4 e a IM5, os compostos SK-8, SK-9 e SK-10 demonstraram certo grau de toxicidade, como mutagenicidade, carcinogenicidade e hepatotoxicidade (Sen et al., 2025). Essa toxicidade pode limitar a aplicação de um fármaco, pois ocasiona o surgimento de danos significativos ao organismo (Alves; Streit; Pizzolato, 2023).

3. 8 Docagem molecular

A docagem molecular é um estudo *in silico* que prediz possíveis interações entre alvo de ligantes e seu potencial bioativo (Montenegro et al., 2025). Dentre as moléculas analisadas, a única que apresentou atividade antimicrobiana foi a IM5. Com isso, foi realizado o ensaio de ancoragem para avaliar a interação com alvos para cada cepa testada e comparado com a sua precursora, a β-Lapachona. Essa interação foi avaliada observando o valor da energia de ligação expresso em kcal/mol e a interação da IM5 com os sítios de ligações (Mohanty; Mohanty, 2023). Os alvos moleculares foram fundamentados em sua recorrente descrição na literatura, como enzimas relevantes para o mecanismo de ação dos microrganismos avaliados, sendo: para a *E. coli* a RecA DNA (PDB:7JY6), para a *S. aureus* a Proteína Ftsa (PDB:3WQU), para *P. aeruginosa* KatA (PDB: 4E37) e para *C. albicans* foi o NT-Als9 (PDB:2Y7L).

A **tabela 12** apresenta as enzimas/proteínas alvo e suas energias de ligação com o receptor para cada microrganismo estudado. A energia de ligação está relacionada com as forças intermoleculares que ocorrem no processo e, a partir dessas interações, caracteriza que as melhores ligações apresentam menor valores (Macedo et al., 2024).

Tabela 12. Alvos terapêutico para a molécula IM5 e sua energia de ligação.

Alvo	Microrganismo	Energia de ligação (Kcal/mol)
RecA DNA	*E. coli*	-8,38637
Ftsa	*S. aureus*	-8,22059
NT- als	*C. albicans*	-9,94117
KatA	*P. aeruginosa*	-9,39209

Fonte: Próprio autor, 2025.

As energias de ligação obtidas para *E. coli* com a proteína de ligação foi a RecA DNA com -8,38637 kcal/mol; já para *S. aureus* com a Proteína Ftsa obteve menor valor de energia de -8,22059 kcal/mol, para *C. albicans* com NT- Als e a energia de ligação foi de -9,94117 kcal/mol e para *P. aeruginosa* com a proteína KatA e energia de ligação de -9,39209 kcal/mol. Demonstrando que as interações entre alvo e moléculas são consideradas fortes, pois apresentam valores menores que -10 kcal/mol como abordados na literatura (Broni et al., 2023).

Os valores de energia de ligação em torno de -10 kcal/mol dos derivados de naftoquinonas frente a cepas de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* indicam que pode ocorrer alta afinidade de ligação do ligante e do alvo biológico, refletindo em complexos estáveis

(Kolancilar et al., 2024). Nesse contexto, esse resultado pode estar ligado à estrutura das naftoquinonas que contêm características que favorecem ligações, por conter a presença de grupos carbonilas e a estrutura aromática conjugada, indicando o potencial atividade antimicrobiana do fármaco IM5 (Dessie et al., 2025).

A **figura 8** representa a ancoragem molecular da IM5 com a proteína NT- Als, formou ligações de hidrogênio (H) com Trp295, uma interação desfavorável com resíduos Tyr21, tyr297 e Ile172, ligações Pi-sigma com o anel imidazol e resíduos Val22, empilhamento Pi com Trp294 e ligações hidrofóbicas com Val19, Arg171 e Pro29. Essa interação é responsável por dar estabilidade à ligação da proteína com o seu ligante (Xiao; Woods, 2023). Além disso, formou ligações de Van der Waals com resíduos Thr168, Thr293, Thr 116, Ile 61, Lys 59, Leu179, Gly296, Ser170, Ser169, Tyr23, Val161, Leu292.

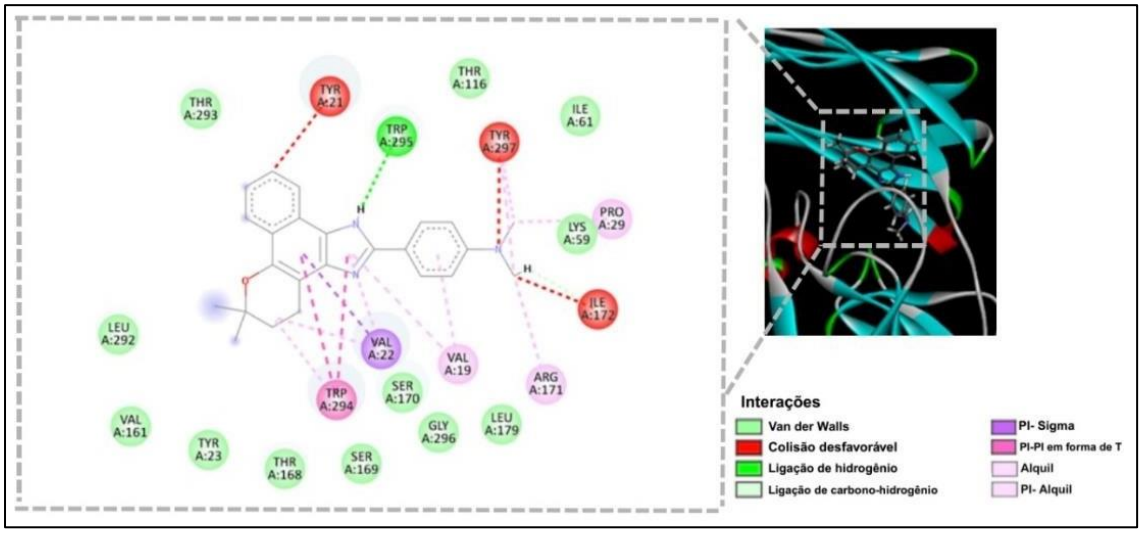


Figura 8. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína NT- Als. Fonte: Autoria própria, 2025.

A proteína NT- Als é responsável por promover a adesão de fungos a células do hospedeiro, por meio da ligação com peptídeos presentes a superfície da membrana (Golan et al., 2022). Pesquisas realizadas com derivados dos compostos N-(oxazolilmetil)-tiazolidinediona e com minioproteínas validam os resultados no presente estudo, pois é demonstrada a ligação com resíduos importantes presentes no processo de inibição da adesão peptídica de *C. albicans* com a cavidade PBC do NT-Als (Marc et al., 2018; Kim et al., 2025).

Na **figura 9** demostra que a Proteína Ftsa realizou ligações de Van der Walls com resíduos Ser15, Ser326, Ser 14, Ser13, Lys356, Gly258, Gly324, Gly325, Gly208, Gly12, Glu209, Asp10. Realizou-se ainda ligações de H com Lys17, ligações hidrofóbicas com Ser15, Asn308,

Lys254 e His255 interação alquila com Leu329. Outras ligações não covalentes observadas foram Pi-ânion com Glu358, Pi - Lone pair com Gln35 e empilhamento Pi com Phe 359.

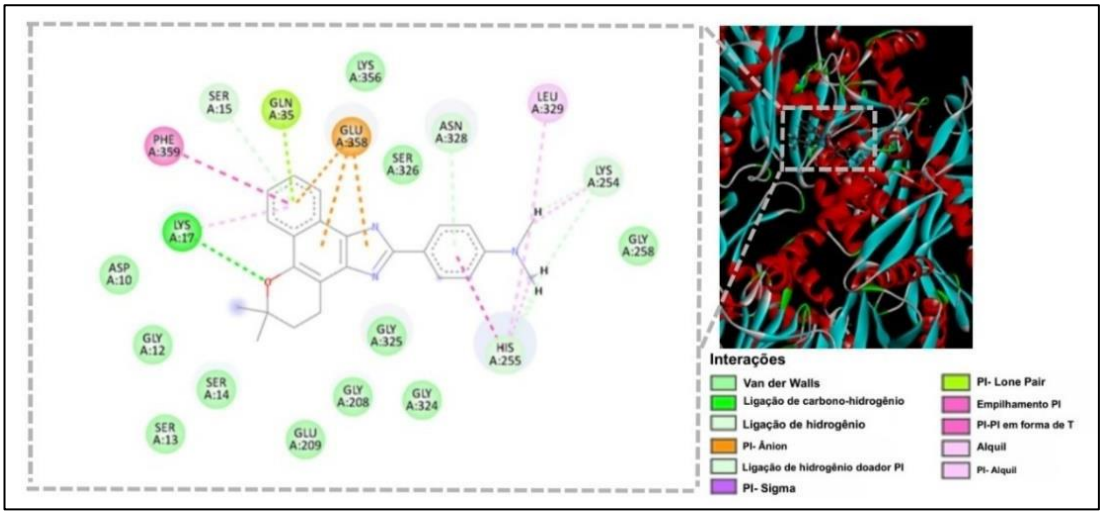


Figura 9. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína Ftsa. Fonte: Autoria própria, 2025.

A importância dessa proteína está ligada à divisão celular por estar presente na membrana bacteriana e se liga a outra proteína chamada de FtsZ que forma o anel Z (Demesa-Castañeda et al., 2024). Moléculas como a IM5, por formar ligações com aminoácidos envolvidos nesse processo, podem interferir na ATPase, inibindo assim a polimerização dessa proteína (Fujita et al., 2014). As xantonas são substâncias que se assemelham a β-Lap por serem de fonte natural e por seus mecanismos de ação. Resultados obtidos com a ancoragem da proteína Ftsz ligada a Ftsa com derivados da xantona (2-metilxanto-9-nona) mostraram que essa ligação gerou prejuízos na divisão celular da *S. aureus* (Ranganatha et al., 2021).

Na **figura 10** apresenta a interação do alvo para *E. coli* a proteína ReCa DNA com o composto naftoimidazol IM5, foi observada ligação de carbono-hidrogênio com resíduo Ala98, ligação hidrofóbica com Tyr264, Tyr103 e interação alquila com Leu99 e Leu77. Além de realizar ligações de Van der Walls com os resíduos Asp100, Thr73, Ala104, Leu107, Thr74, Gly265 e Lys106.

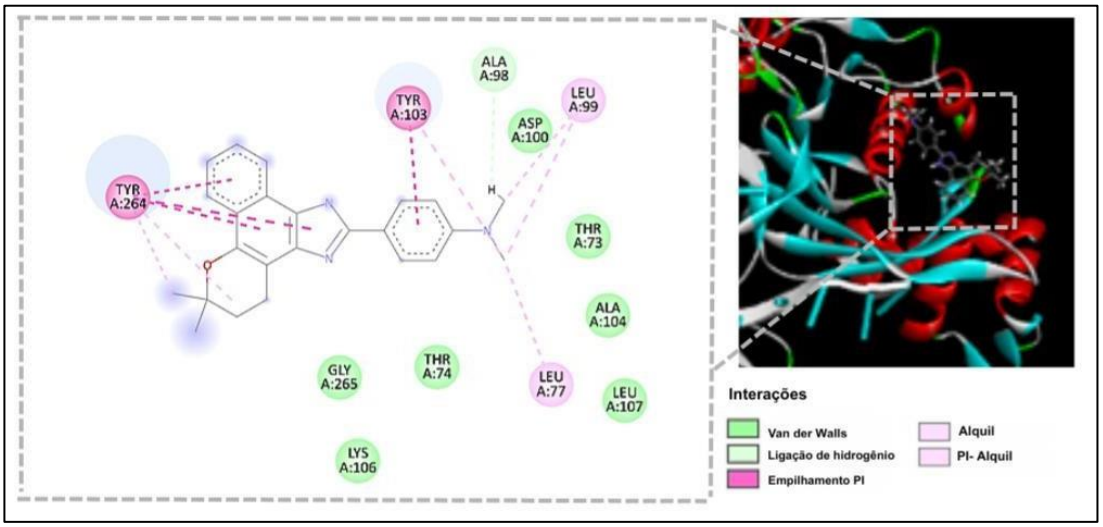


Figura 10. Ancoragem molecular da IM5 com a proteína ReCa DNA. Fonte: Autoria própria, 2025.

Um ensaio realizado com a análise estrutural de um derivado do lapachol, a 2-(2-hidroxi-etilamina)-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona apontou a proteína recA DNA como possível alvo molecular para cepas de *E.coli*, indicando que esses derivados podem ter ação moduladora, inibindo bombas de efluxo (Figueredo et al., 2020). Derivados de naftoquinonas podem inativar essa proteína, associando-se a resíduos presentes na porção C-terminal prejudicando a rotação desse domínio e sua atuação funcional, além de reduzir interações do ATP (Xu et al., 2024).

Na **figura 11** mostra-se que a molécula em estudo IM5 realizou ligações de van der Waals com a enzima KatA e foi possível observar resíduos de Asp108, Gly184, Asn224, Gln175, Asp179 e His215 contribuindo para a estabilidade do ligante com o alvo. As áreas hidrofóbicas do ligante como os anéis aromáticos participam de interações de PI- alquil com Ile192, Ile193, Ile222, His183, Arg184, Pro131, Pro186, Leu427 e His174. Uma interação importante para a ancoragem foi observada em ponte de hidrogênio via par de elétrons (PI- Lone Pair) com o resíduo Asn129 e uma ligação PI- sigma foi realizada com Val282.

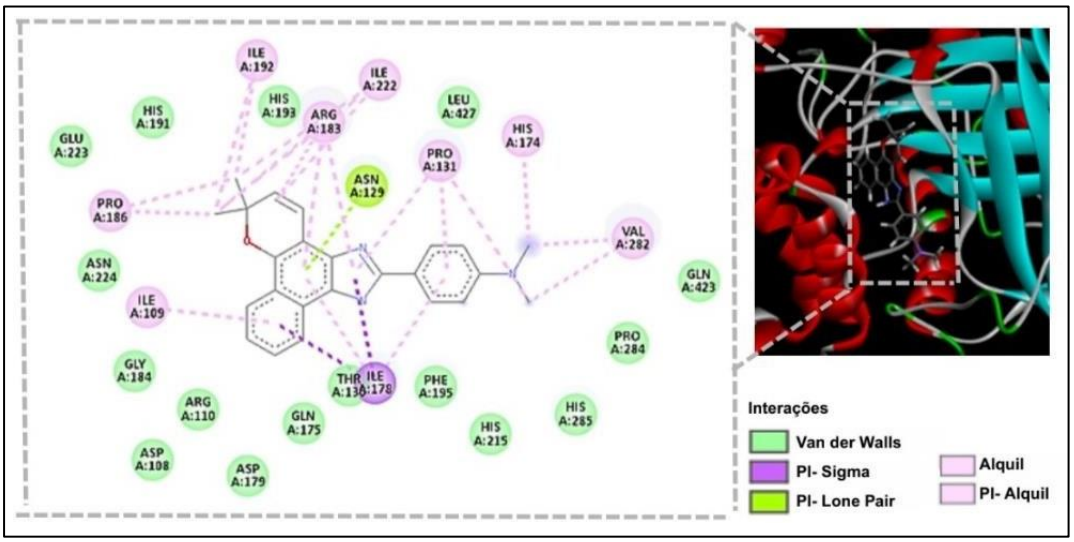


Figura 11. Ancoragem molecular da IM5 com a enzima KatA. Fonte: Autoria própria, 2025.

A enzima KatA tem a capacidade de comprometer a sobrevivência de bactérias em condições extremas, pois atua em defesa de microrganismos contra o estresse oxidativo por degradar o peróxido de hidrogênio (Ahmed et al., 2019). Em estudos realizados com a β-Lap, esse composto inibiu o crescimento bacteriano da *P. aeruginosa* através da redução do nível de catalase pela interação do sítio de ligação do heme com o sítio proximal da catalase (Mir et al., 2023).

Os resultados obtidos na docagem molecular da IM5 com alvos moleculares de cepas de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* sugerem, que a mudança da posição 2 no anel quinódico na estrutura de derivados naftoimidazóis é uma estratégia para obtenção de novos fármacos com menor toxicidade originando a junção de dois grupos: aminas e hidroxilas (Fridianto et al., 2021). A união desses grupos gera um sistema de fortes ligações de hidrogênio com sítios-alvo, levando a uma maior afinidade nas interações moleculares, melhorando assim, a biodisponibilidade e solubilidade desses fármacos (Shiabiev et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

Nos ensaios *in vitro*, o derivado IM5 e a β-lapachona demonstraram atividade antimicrobiana relevante frente às cepas avaliadas, associada à ausência de atividade hemolítica e de potencial irritante no ensaio HET-CAM, indicando um perfil inicial de segurança biológica. Embora tenha sido observada toxicidade no bioensaio com *Artemia salina*, esses resultados reforçam a necessidade de investigações toxicológicas complementares para melhor definição da margem terapêutica desses compostos.

Adicionalmente, ambos os compostos apresentaram capacidade de inibir a formação de biofilme de *Candida albicans*, evidenciando potencial na inibição do crescimento microbiano, e na interferência em fatores de virulência associados à persistência e resistência antifúngica. Por outro lado, os derivados SD1, SD2, SD3 e SD4 não apresentaram atividade antimicrobiana nas condições experimentais empregadas, indicando que modificações estruturais específicas do núcleo naftoquinônico exercem influência direta sobre a bioatividade.

Os estudos *in silico* corroboraram os achados experimentais, demonstrando que a β-lapachona e o derivado IM5 apresentam perfis farmacocinéticos favoráveis, menor predição de toxicidade e interações moleculares compatíveis com alvos relacionados à integridade da membrana celular microbiana. Em conjunto, os resultados indicam que a introdução do anel imidazólico constitui uma estratégia promissora para a modulação das propriedades antimicrobianas, farmacocinéticas e toxicológicas de derivados naftoquinônicos.

Dessa forma, o presente estudo contribui para o avanço do conhecimento sobre derivados da β-lapachona como potenciais candidatos antimicrobianos, destacando o composto IM5 como a molécula mais promissora entre os derivados avaliados. Apesar dos resultados promissores, a ausência de validação em modelos *in vivo* representa uma limitação do estudo, sendo necessárias investigações futuras voltadas à elucidação do mecanismo de ação e desenvolvimento de sistemas de formulação que viabilizem sua aplicação terapêutica frente ao crescente cenário de resistência antimicrobiana.

.

5 REFERÊNCIAS

ABDELMONSEF, A. H.; EL-NAGGAR, M.; IBRAHIM, A. O. A.; ABDELGELIEL, A. S.; SHEHADI, I. A.; MOSALLAM, A. M.; KHODAIRY, A. Evaluation of quinazolin-2,4-dione derivatives as promising antibacterial agents: synthesis, in vitro, in silico ADMET and molecular docking approaches. **Molecules**, v. 29, n. 23, p. 5529, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules29235529

ABDULA, A. M.; QARAH, A. F.; ALATAWI, K.; QURBAN, J.; ABUALNAJA, M. M.; KATUAH, H. A.; EL-METWALY, N. M. Design, synthesis, and molecular docking of new phenothiazine incorporated N-Mannich bases as promising antimicrobial agents. **Heliyon**, v. 10, n. 7, p. e28573, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28573

AHMED, M. N.; PORSE, A.; ABDELSAMAD, A.; SOMMER, M.; HØIBY, N.; CIOFU, O. Lack of the Major Multifunctional Catalase KatA in Pseudomonas aeruginosa Accelerates Evolution of Antibiotic Resistance in Ciprofloxacin-Treated Biofilms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 10, 2019. DOI: 10.1128/aac.00766-19

AHMAD, T.; ARORA, P.; NALLI, Y.; ALI, A.; RIYAZ-UL-HASSAN, S. Antibacterial potential of Juglomycin A isolated from *Streptomyces achromogenes*, an endophyte of *Crocus sativus* Linn, **Journal of Applied Microbiology**, v. 128, n. 5, P. 1366–1377, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/jam.14568

ALEJO-ARMIJO, A.; COBO, A.; ALEJO-ARMIJO, A.; ALTAREJOS, J.; SALIDO, S.; ORTEGA-MORENTE, E. Evaluation of Antibacterial and Antibiofilm Properties of Phenolics with Coumarin, Naphthoquinone and Pyranone Moieties Against Foodborne Microorganisms. **Molecules**, v. 30, n. 4, p. 944, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules30040944

ALGHAMDI, S. S.; SULIMAN, R. S.; ALMUTAIRI, K.; KAHTANI, K.; ALJATLI, D. Imidazole as a Promising Medicinal Scaffold: Current Status and Future Direction. **Drug Design, Development and Therapy**, v.15, p. 3289–3312, 2021. DOI: https://doi.org/10.2147/dddt.s307113.

ALQAHTANI, M. S.; KAZI, M.; ALSENAIDY, M. A.; AHMAD, M. Z. Advances in Oral Drug Delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.618411.

ALVES, M.; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. Utilização de modelos in silico para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. **Química Nova**, v. 46, n. 9, p. 881-889, 2023. DOI: 10.21577/0100-4042.20230062

ANGULO-ELIZARI, E.; HENRIQUEZ-FIGUEREO, A.; MORÁN-SERRADILLA, C.; PLANO, D.; SANMARTÍN, C. Unlocking the potential of 1,4-naphthoquinones: A comprehensive review of their anticancer properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 268, p. 116249, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116249

BRONI, E.; STRIEGEL, A.; ASHLEY, C.; SAKYI, P. O.; PERACHA, S.; VELAZQUEZ, M.; BEBLA, K.; SODHI, M.; KWOFIE, S. K.; ADEMOKUNWA, A.; KHAN, S.; MILLER, W. A. Molecular Docking and Dynamics Simulation Studies Predict Potential Anti-ADAR2 Inhibitors: Implications for the Treatment of Cancer, Neurological, Immunological and

Infectious Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6795, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms24076795

CAMPOS, W. R. A.; COSTA, M. M. D.; ROSA, D. S.; GONSALVES, A. D. A.; ARAÚJO, C. R. M. Antimicrobial Activity of Lapachol-Based Semicarbazones Against Drug-Resistant Bacterial Strains and in Silico ADMET Evaluation. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 67, 2024. DOI: 10.1590/1678-4324-2024240053

CÁRDENAS, L. S. P.; SOLER, K. A. A.; GONZÁLEZ, D. L. N.; NÚÑEZ, W. E. R.; CÁRDENAS-CHAPARRO, A.; DUCHOWICZ, P. R.; CASTAÑO, J. A. G. In silico antiprotozoal evaluation of 1,4-naftoquinone derivatives Against chagas and leishmaniasis diseases using QSAR, molecular docking, and ADME approaches. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 6, p. 687, 2022. DOI: 10.3390/ph15060687

CHAMÁS, J. M.; ISLA, M. I.; ZAMPINI, I. C. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Different Species of Fabiana sp. Extract Obtained via Maceration and Ultrasound-Assisted Extraction against Staphylococcus epidermidis. **Plants**, v. 12, n. 9, p. 1830, 2023. https://doi.org/10.3390/plants12091830

CHEN, J.; YANG, H.; ZHU, L.; WU, Z.; LI, W.; TANG, Y.; LIU, G. *In Silico* Prediction of Human Renal Clearance of Compounds Using Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship Models. **Chemical Research in Toxicology**, v. 33, n. 2, p. 640-650, 2020. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00447

CHEN, Q.; DING, Y.; LI, Z.; CHEN, X.; FAZAL, A.; ZHANG, Y.; MA, Y.; WANG, C.; YANG, L.; YIN, T.; LU, G.; LIN, H.; WEN, Z.; QI, J.; HAN, H.; YANG, Y. Comprehensive analysis of the antbacterial activity of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives Against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 23, n. 4, p. 604-613, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/S1875-5364(25)60818-1

CHOUDHARI, D.; SALUNKE-GAWALI, S.; CHAKRAVARTY, D.; SHAIKH, S. R.; LANDE, D. N.; GEJJI, S. P.; RAO, P. K.; SATPUTE, S.; PURANIK, V. G.; GONNADE, R. Synthesis and biological activity of imidazole based 1,4-naphthoquinones. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 17, p. 6889–6901, 2020. DOI: https://doi.org/10.1039/C9NJ04339J

CLSI (2021) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute 2021. In: vol. M100-Ed31

COELHO, T. S.; SILVA, R. S. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SCAINI, C. J.; MOURA, K. C. G.; et al. Activity of β-lapachone derivatives against rifampicin-susceptible and -resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **Tuberculosis**, v. 90, n. 5, p. 293–297, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.06.001

COLLINS, J. A.; OSHEROFF, N. Gyrase and Topoisomerase IV: Recycling Old Targets for New Antibacterials to Combat Fluoroquinolone Resistance. **ACS Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 1097–1115, 2024. DOI: https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00128

COUMAU, C.; CSAJKA, C. A Systematic Review and Classification of the Effects of P-glycoprotein Inhibitors and Inducers in Humans, Using Digoxin, Fexofenadine, and

Dabigatran as Probe Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 64, n. 6, p. 849–863, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s40262-025-01514-3

CURVELO, J. A. D. R.; BARRETO, A. L. S.; DOS ANJOS, C. A.; SANTANA, R. S.; ALONSO, A. N.; ROMANOS, M. T. V.; DE MOURA, K. C. G.; CARNEIRO, P. F.; PORTELA, M. B.; PINTO, M. D. C. F. R.; SOARES, R. M. D. A. 3-Indol carboxaldehyde, an imidazole synthesized from naphthoquinone β-lapachone downregulates Candida albicans biofilm. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 3, p. 1155–1161, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s00044-014-1202-y

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–13, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/srep42717

DAINA, A.; ZOETE, V. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, p. 1117–1121, 2016. DOI: https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182

DA SILVA, C. C.; PAIVA, R. D. O.; COSTA, G. L. D.; ECHEVARRIA, A. Atividade antibacteriana de novas 2-Amino-1,4-Naftoquinonas / Anti-bacterial activity of new 2-Amino-1,4-Naphthoquinones. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 54215–54229, 2021. DOI: https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-020

DA CUNHA, R. S.; AZEVEDO, C. A. B.; FALCONI, C. A.; RUIZ, F. F.; LIABEUF, S.; CARNEIRO-RAMOS, M. S.; STINGHEN, A. E. M. The Interplay between Uremic Toxins and Albumin, Membrane Transporters and Drug Interaction. **Toxins**, v. 14, n. 3, p. 177, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins14030177

DE ALMEIDA, J. D. R.; FONSECA, R. S. K.; DE SOUSA, N. S. O.; CORTEZ, A. C. A.; LIMA, E. S.; DE SOUZA OLIVEIRA, J. G.; DE SOUZA, É. S.; FRICKMANN, H.; DE SOUZA, J. V. B. Antifungal potential, mechanism of action, and toxicity of 1,4-naphthoquinone derivatives. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 14, n. 3, p. 289–295, 2024. DOI: https://doi.org/10.1556/1886.2024.00072

DE LIMA, J. R.; DA SILVA GÓES, A. J.; DE OLIVEIRA BORBA, E. F.; DA SILVA, M. A.; CAIANA, R. R. A.; RODRIGUES, M. D.; DE LIMA SILVA, M. S.; CHAGAS, C. A.; BARATTE, B.; ROBERT, T.; BACH, S.; OURLIAC-GARNIER, I.; MARCHAND, P.; DA SILVA, T. G. New insights into the anticancer effects and toxicogenomic safety of two β-lapachone derivatives. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 6, p. 837, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ph18060837

DE MORAES, D. C.; ROLLIN-PINHEIRO, R.; PINTO, M. D. C. F. R.; DOMINGOS, L. T. S.; BARRETO-BERGTER, E.; FERREIRA-PEREIRA, A. Antifungal activity of β-lapachone against a fluconazole-resistant Candida auris strain. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 55, n. 3, p. 2593–2601, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s42770-024-01375-1

DEMESA-CASTAÑEDA, A. V.; PÉREZ, D. J.; MILLÁN-PACHECO, C.; HERNÁNDEZ-MENDOZA, A.; RAZO-HERNÁNDEZ, R. S. Searching for New Antibacterial Compounds Against Staphylococcus aureus: A Computational Study on the Binding Between FtsZ and

FtsA. **Drugs and Drug Candidates**, v. 3, n. 4, p. 751–773, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ddc3040043

DE SENA PEREIRA, V. S.; SILVA DE OLIVEIRA, C. B.; FUMAGALLI, F.; DA SILVA EMERY, F.; DA SILVA, N. B.; DE ANDRADE-NETO, V. F. Cytotoxicity, hemolysis and in vivo acute toxicity of 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinone derivatives. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 756–762, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.09.007

DESSIE, A.; DEGU, S.; ABEBE, A.; BISRAT, D. *Estudos antimicrobianos in vitro*, de semissíntese e *in silico* de derivados de 1,2-naftoquinona. Journal of Molecular Structure, v. 1321, p. 140238, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140238

DI, L. An update on the importance of plasma protein binding in drug discovery and development. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 16, n. 12, p. 1453–1465, 2021. DOI: https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1961741

DI MARCO, N. I.; PÁEZ, P. L.; LUCERO-ESTRADA, C. S. M.; PUNGITORE, C. R. Naphthoquinones inhibit formation and viability of Yersinia enterocolitica biofilm. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 37, n. 2, p. 30, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s11274-020-02971-7

EAWSAKUL, K.; ONGTANASUP, T.; NGAMDOKMAI, N.; BUNLUEPUECH, K. Alpha-glucosidase inhibitory activities of astilbin contained in *Bauhinia strychnifolia* Craib. stems: an investigation by in silico and in vitro studies. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 23, p. 1-15, 2023. DOI: 10.1186/s12906-023-03857-5

FAROUK, F.; ELMAATY, A. A.; ELKAMHAWY, A.; TAWFIK, H. O.; ALNAJJAR, R.; ABOUREHAB, M. A. S.; SALEH, M. A.; ELDEHNA, W. M.; AL-KARMALAWY, A. A. Investigating the potential anticancer activities of antibiotics as topoisomerase II inhibitors and DNA intercalators: *in vitro*, molecular docking, molecular dynamics, and SAR studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 1, 2023. DOI: 10.1080/14756366.2023.2171029

FERREIRA, M. D. P. S. B. C.; CARDOSO, M. F. D. C.; DA SILVA, F. D. C.; FERREIRA, V. F.; LIMA, E. S.; SOUZA, J. V. B. Antifungal activity of synthetic naphthoquinones against dermatophytes and opportunistic fungi: preliminary mechanism-of-action tests. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 13, n. 1, p. 26, 2014. DOI: https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-26

FIGUEREDO, F. G.; RAMOS, I. T. L.; PAZ, J. A.; SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA-TINTINO, C. D. D. M.; RELISON TINTINO, S.; DE FARIAS, P. A. M.; COUTINHO, H. D. M.; FONTELES, M. M. D. F. In silico evaluation of the antibacterial and modulatory activity of lapachol and nor-lapachol derivates. **Microbial Pathogenesis**, v. 144, p. 104181, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104181

FREITAS, C. S.; PEREIRA, P. R.; CARDOSO, R. V.; PAULI, F. P.; RIBEIRO, R. C. B.; SILVA, FERNANDO DE CARVALHO DA; FERREIRA, VITOR FRANCISCO; PASCHOALIN, VANIA MARGARET FLOSI. Antimicrobial and wound healing potential of naphthoquinones encapsulated in nanochitosan. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1284630, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1284630

FRIDIANTO, K. T.; LI, M.; HARDS, K.; NEGATU, D. A.; COOK, G. M.; DICK, T.; LAM, Y.; GO, M.-L. Functionalized Dioxonaphthoimidazoliums: A Redox Cycling Chemotype with Potent Bactericidal Activities against *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 21, p. 15991–16007, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01383

FUJITA, J.; MAEDA, Y.; NAGAO, C.; TSUCHIYA, Y.; MIYAZAKI, Y.; HIROSE, M.; MIZOHATA, E.; MATSUMOTO, Y.; INOUE, T.; MIZUGUCHI, K.; MATSUMURA, H. Crystal structure of FtsA from *Staphylococcus aureus*. **FEBS Letters**, v. 588, n. 10, p. 1879–1885, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.008

GOLAN, N.; SCHWARTZ-PEROV, S.; LANDAU, M.; LIPKE, P. N. Structure and Conservation of Amyloid Spines From the Candida albicans Als5 Adhesin. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 2022. DOI: 10.3389/fmolb.2022.926959

GOMES, C. L.; DE ALBUQUERQUE WANDERLEY SALES, V.; GOMES DE MELO, C.; FERREIRA DA SILVA, R. M.; VICENTE NISHIMURA, R. H.; ROLIM, L. A.; ROLIM NETO, P. J. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112713

GÓMEZ, P.; CERDÁ, J.; MÁS-MONTOYA, M.; GEORGAKOPOULOS, S.; DA SILVA, I.; GARCÍA, A.; ORTÍ, E.; ARAGÓ, J.; CURIEL, D. Effect of molecular geometry and extended conjugation on the performance of hydrogen-bonded semiconductors in organic thin-film field-effect transistors. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 9, n. 33, p. 10819–10829, 2021. DOI: https://doi.org/10.1039/d1tc01328a

GONG, Q.; HU, J.; WANG, P.; LI, X.; ZHANG, X. A comprehensive review on β-lapachone: Mechanisms, structural modifications, and therapeutic potentials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 210, p. 112962, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112962

GUILE, M. D.; JAIN, A.; ANDERSON, K. A.; CLARKE, C. F. New Insights on the Uptake and Trafficking of Coenzyme Q. **Antioxidants**, v. 12, n. 7, p. 1391, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox12071391

HERNANDEZ, R. D.; GENIO, F. A. F.; CASANOVA, J. R.; CONATO, M. T.; PADERES, M. C. Antiproliferative Activities and SwissADME Predictions of Physicochemical Properties of Carbonyl Group-Modified Rotenone Analogues. **ChemistryOpen**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2024. DOI: 10.1002/open.202300087

HOLLINGSHEAD, B. D.; KHAN, N.; SCHULER, M.; RADI, Z. Development challenges for carcinogenicity risk assessments of topical drugs. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 47, n. 1, p. 1–11, 2022. DOI: https://doi.org/10.2131/jts.47.1

HUDSON, E.; FAYLINN, C.; LOPEZ-MIRANDA, I. R.; MILSTEIN, J. N.; BEHARRY, A. A. Antimicrobial Efficacy of Photocaged β-Lapachone in *Bacillus subtilis* Biofilms. **ChemPhotoChem**, v. 8, n. 12, 2024. DOI: 10.1002/cptc.202400164

HUSAIN, A.; MAKADIA, V.; VALICHERLA, G. R.; RIYAZUDDIN, M.; GAYEN, J. G. Approaches to minimize the effects of P-glycoprotein in drug transport: A review. **Drug Development Research**, v. 83, p. 825-841, 2022. DOI: 10.1002/ddr.21918

ICCVAM. Test method evaluation report: Current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products. NIH Publication nº 10-7553. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences, 2010.

ISHAK, A.; MAZONAKIS, N.; SPERNOVASILIS, N.; AKINOSOGLOU, K.; TSIOUTIS, C. Bactericidal versus bacteriostatic antibacterials: clinical significance, differences and synergistic potential in clinical practice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 80, n. 1, p. 1–17, 2025. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkae380.

JANECZKO, M.; KUBNSKI, K.; MARTYNA, A.; MUZYCZKA, A.; BOGUSZEWSKA-CZUBARA, A.; CZERNIK, S.; TOKARSKA-RODAK, M.; CHWEDCZUK, M.; DEMCHUK, O. M.; GOLCZYK, H.; MASTYK, M. 1,4-Naphthoquinone derivatives potently suppress *Candida albicans* growth, inhibit formation of hyphae and show no toxicity toward zebrafish embryos. **Jounarl of Medical Microbiology**, v 67, n. 4, p., 2018. DOI: https://doi.org/10.1099/jmm.0.000700

JAWARKAR, R. D.; KHAN, A. N.; BHAGAT, D. R.; KHATALE, P. N.; BURAKALE, P. V.; FAROOQUI, S.; MALI, S. N. Molecular docking, QSAR, and ADME studies of some pyrrolo[1, 2-a] benzimidazole-based quinones as novel topoisomerase 2 beta (TOP2β) inhibitors. **Chemical Physics Impact**, v. 8, p. 100479, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100479

KADELA-TOMANEK, M.; JASTRZĘBSKA, M.; CHROBAK, E.; BĘBENEK, E. Lipophilicity and ADMET Analysis of Quinoline-1,4-quinone Hybrids. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 34, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010034

KALEGARI, M.; MIGUEL, M. D.; DIAS, J. D. F. G.; LORDELLO, A. L. L.; LIMA, C. P. D.; MIYAZAKI, C. M. S.; MIGUEL, O.G. Phytochemical constituents and preliminary toxicity evaluation of leaves from rourea induta planch. (Connaraceae). **Brazilian Journal of Pharmaceutical sciences**. v. 47, n. 3, p. 635-642, 2011. DOI: https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000300023

KASHIBA, M.; TERASHIMA, M.; SAGAWA, T.; YOSHIMURA, S.; YAMAMOTO, Y. Prosaposin knockdown in Caco-2 cells decreases cellular levels of coenzyme Q10 and ATP, and results in the loss of tight junction barriers. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 81–85, 2017. DOI: https://doi.org/10.3164/jcbn.16-32

KASHYAP, D.; JAKHMOLA, S.; TIWARI, D.; KUMAR, R.; MOORTHY, N. H. N.; ELANGOVAN, M.; BRÁS, N.F.; JHA, H. C. Plant derived active compounds as potential anti SARS-CoV-2 agents: an in-silico study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 40, p. 1–22, 2021. DOI: https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1947384

KHAN, J.; RANI, A.; ASLAM, M.; PANDEY, G.; NAND PANT, B. A review on the synthesis and application of naphthoquinone-based drugs. **Results in Chemistry**, v. 6, p. 101138, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101138

KIM, D.; KIM, J.-S.; BAI, X.; ZHANG, J.; PARK, M.; LEE, U.; LEE, J.; BAHN, Y.-S.; XU, Y.; HA, N.-C. Development of Miniprotein-Type Inhibitors of Biofilm Formation in Candida albicans and Candida auris. **J. Microbiol. Biotechnol**, v. 35, P. 2411076, 2025. DOI: https://doi.org/10.4014/jmb.2411.11076

KLIMOSZEK, D.; JELEŃ, M.; DOŁOWY, M.; MORAK-MŁODAWSKA, B. Study of the Lipophilicity and ADMET Parameters of New Anticancer Diquinothiazines with Pharmacophore Substituents. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 6, p. 725, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ph17060725

KOLANCILAR, H.; ÖZCAN, H.; YILMAZ, A. Ş.; SALAN, A. S.; ECE, A. 2,3-Dichloronaphthoquinone derivatives: Synthesis, antimicrobial activity, molecular modelling and ADMET studies. **Bioorganic chemistry**, 146, 107300, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107300

LEE, J.; BEERS, J. L.; GEFFERT, R. M.; JACKSON, K. D. A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. **Biomolecules**, v. 14, n. 1, p. 99, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/biom14010099

LIMA, E. M. F.; ALMEIDA, F. A.; PINTO, U. M. Exploring the antivirulence potential of phenolic compounds to inhibit quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 41, n. 2, p. 32, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s11274-025-04255-4

LINKER, S. M.; SCHELLHAAS, C.; KAMENIK, A. S.; VELDHUIZEN, M. M.; WAIBL, F.; ROTH, H.-J.; FOUCHÉ, M.; RODDE, S.; RINIKER, S. Lessons for Oral Bioavailability: How Conformationally Flexible Cyclic Peptides Enter and Cross Lipid Membranes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 4, p. 2773–2788, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01837

LIPINSKI, C. A.; FREENEY, F. L. W. D. P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997. DOI: https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 337–341, 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007

LUEPKE, N. P. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. **Food and Chemical Toxicology**, v. 23, n. 2, p. 287–291, 1985. DOI: https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90030-4

MACEDO, E. H. P. D.; GUARIERO, F. L.; PAIVA, C. L. O.; CUNHA, L. M. D.; ZANCHI, F. B. eAutoDock - Aplicação WEB para cálculo de energia de ligação entre ligante e proteína. **Observatório de la economía latinoamericana**, v. 22, n. 10, p. 7051, 2024. DOI: https://doi.org/10.55905/oelv22n10-049

MAHMOUD, N.; HEGAZY, M-E. F.; WADIE, W.; ELBADAWI, M.; FLEISCHER, E.; KLIGER, A.; BRINGMANN, G.; KHAYYAL, M. T.; EFFERTH, T. Naphthoquinone

derivatives as P-glycoprotein inducers in inflammatory bowel disease: 2D monolayers, 3D spheroids, and *in vivo* models. **Pharmacologica Research**, v. 179, p. 106233, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106233

MARC, G.; ARANICIU, C.; ONIGA, S. D.; VLASE, L.; PÎRNĂU, A.; DUMA, M.; MĂRUȚESCU, L.; CHIFIRIUC, M. C.; ONIGA, O. New N-(oxazolylmethyl)-thiazolidinedione Active against Candida albicans Biofilm: Potential Als Proteins Inhibitors. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2522, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23102522

MARTINS, A. C. R.; COSTA, J. K. N. D.; HERBERT, A.; FARIAS, F. R. S.; REZENDE, M.; KOZLOWSKI JUNIOR, V. A.; GEUS, J. L. D. Avaliação da toxicidade das tinturas de aroeira e de romã através do bioensaio com Artemia salina. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e52010313751, 2021. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13751

MARTINS, J. S.; LEAL, P. P. M.S.; ANJOS, B. S.; BARCELAR, K. G. R.; Victória H.A. A. PASSOS, V. H. A. A.; CARVALHO, R. C. V.; FERREIRA, J. V. B. P.; GONÇALVES, A. A.; SANTOS, V. L. A.; SIMPLICIO, S. S.; COSTA, M. P.; ARAÚJO, C. R. M.; CARNEIRO, S. M. P.; ALVES, M. M. M.; CARVALHO, F. A. A. Antileishmanial activity, cytotoxicity, and immunomodulatory effects of a naphthoquinone derivative. **Toxicology in Vitro,** p. 106233, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tiv.2026.106233.

MATSUBARA, V. H.; WANG, Y.; BANDARA, H. M. H. N.; MAYER, M. P. A.; SAMARANAYAKE, L. P. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of Candida albicans biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 14, p. 6415–6426, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s00253-016-7527-3

MAURYA, R.; VIKAL, A.; PATEL, P.; NARANG, R. K.; DAS KURMI, B. Enhancing Oral Drug Absorption: Overcoming Physiological and Pharmaceutical Barriers for Improved Bioavailability. **AAPS Pharm SciTech**, v. 25, n. 228, p. 1-20, 2024. DOI: https://doi.org/10.1208/s12249-024-02940-5

MENDOGRALO, E. Y.; NESTEROVA, L. Y.; NASIBULLINA, E. R.; SHCHERBAKOV, R. O.; MYASNIKOV, D. A.; TKACHENKO, A.G.; SIDOROV, R. Y.; UCHUSKIN, M. G. Synthesis, Antimicrobial and Antibiofilm Activities, and Molecular Docking Investigations of 2-(1H-Indol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole Derivatives. **Molecules**, v. 28, n. 20, p. 7095, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28207095

MENSAH, C. N.; AMPOMAH, G. B.; MENSAH, J. O.; GASU, E. N.; ABOAGYE, C. I.; EKUADZI, E.; BOADI, N. O.; BORQUAYE, L. S. N-alkylimidazole derivatives as potential inhibitors of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa. **Heliyon**, v. 8, n. 12, p. e12581, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12581

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAN, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; Mcl.; AUGHLIN, J. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant. Constituents. **Journal of Medical Plant Research**, 45, 31-34, 1982. DOI: 10.1055/s-2007-971236

MIR, M.; ALTUHAMI, S.; MONDAL, S.; BASHIR, N.; DERA, A.; ALFHILI, M. Antibacterial and Antibiofilm Activities of β-Lapachone by Modulating the Catalase Enzyme. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 576, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12030576

MKHAYAR, K.; HALOUI, R.; DAOUI, O.; ELKHATTABI, C.; CIDADE, S.; ELKHATTABI, S. In silico studies of 2-aryloxy-1,4-naftoquinone derivatives as antibacterial agents Against Escherichia coli using 3D-QSAR, ADMET properties, molecular docking, and molecular dynamics. **Chemical Data Collections**, v. 42, p. 101060, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cdc.2023.101060

MOHANTY, M.; MOHANTY, P. S. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, v. 154, n. 7, p. 683–707, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1

MONTENEGRO, I.; VILLARROEL, C.; MUÑOZ, E.; MENA-ULECIA, K.; SILVA, V.; MADRID, A. Anticandidal activity of *Clinopodium chilense* essential oil. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1-14, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1634250

MORAES, D. C.; CURVELO, J. A. R.; ANJOS, C. A.; MOURA, K. C. G.; PINTO, M. C. F. R.; PORTELA, M. B.; SOARES, R. M. A. β-lapachone and α-nor-lapachone modulate Candida albicans viability and virulence factors. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28, n. 2, p. 314–319, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.03.004

MURIEL, J.; ESCORIAL, M.; CARRATALÁ, C.; MARGARIT, C.; BARRACHINA, J.; LÓPEZ, A.; GALLARDO, E.; KRINGEN, M. K.; PEIRÓ, A. M. Use of CYP2D6 substrates and inhibitors during pain management with analgesic opioids: Drug-drug interactions that lead to lack of analgesic effectiveness, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 176, p. 116882, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116882

NANDRE, R. M; TERSE, P. S. An overview of immunotoxicity in drug discovery and development, **Toxicology Letters**, v. 403, p. 66-75, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.11.007

NASCIMENTO, M. F. A.; BORGATI, T. F.; SOUZA, L. C. R.; TAGLIATI, C. A.; OLIVEIRA, A. B. In silico, in vitro and in vivo evaluation of natural Bignoniaceous naphthoquinones in comparison with atovaquone targeting the selection of potential antimalarial candidates. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 401, p. 115074, 2020. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115074

National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA) (2022). Updates the text of the brazilian guidelines for the care and use of animals in teaching or scientific research activities-DBCA. Normative Resolution No. 55, of October 5. https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-55-de-5-de-outubro-de-2022-434869177

National Commitee for clinical laboratory standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that Grow aerobically; approved standard-sixth edition. NCCLS document M7-A6 [ISBN1-56238-486-4]. NCCLS, 940 west valley road, suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NATTO, H. A.; MAHMOOD, A. A. R.; SRIRAM, T.; VASANTHI, R. K.; SINGH, N. D. Artificial intelligence in combating antimicrobial resistance. **Archives of Razi Institute**, v. 80, n. 3, p. 605–613, 2025. DOI: https://doi.org/10.32592/ARI.2025.80.3.60

NAVARRO-TOVAR, G.; VEGA-RODRÍGUEZ, S.; LEYVA, E.; LOREDO-CARRILLO, S.; DE LOERA, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, L. I. The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 4, p. 496, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16040496

NGUYEN, T. T. L.; DUONG, V.; MAENG, H. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 7, p.1103. 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103

NOVAIS, J. S.; MOREIRA, C. S.; SILVA, A. C. J. A.; LOUREIRO, R. S.; SÁ FIGUEIREDO, A. M.; FERREIRA, V. F.; CASTRO, H. C.; DA ROCHA, D. R. Antibacterial naphthoquinone derivatives targeting resistant strain Gram-negative bacteria in biofilms. **Microbial Pathogenesis**, v. 118, p. 105–114, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.024
OKUMU, M. O.; MBARIA, J. M.; GIKUNJU, J. K.; MBUTHIA, P. G.; MADADI, V. O.; OCHOLA, F. O.; JEPKORIR, M. S. Artemia salina as an animal model for the preliminary evaluation of snake venom-induced toxicity. **Toxicon: X**, v. 12, p. 100082, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2021.100082

ORSZULIK, S. T. The quality of antimicrobial susceptibility test discs and implications for clinical outcomes. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 109, n. 1, p. 116237, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116237

PAUL, P.; DAS, S.; CHATTERJEE, S.; SHUKLA, A.; CHAKRABORTY, P.; SARKAR, S.; MAITI, D.; DAS, A.; TRIBEDI, P. 1,4-Naphthoquinone disintegrates the pre-existing biofilm of Staphylococcus aureus by accumulating reactive oxygen species. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 8, p. 4981–4992, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s00203-021-02485-2

PAUL, P.; SARKAR, S.; DASTIDAR, D. G.; SHUKLA, A.; DAS, S.; CHATTERJEE, S.; CHAKRABORTY, P.; TRIBEDI, P. 1, 4-naphthoquinone efficiently facilitates the disintegration of pre-existing biofilm of Staphylococcus aureus through eDNA intercalation. **Folia Microbiologica**, v. 68, n. 6, p. 843–854, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s12223-023-01053-z

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104

RANGANATHA, V. L.; NAGARAJU, G.; NAGASUNDARA, K. R.; SHASHIKALA, H. D.; RAVIKUMAR, C. R.; SADASHIVA, M. P.; LOKANATH, N. K. *Design, synthesis, docking, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations of 2-methylxanthen-9-one with the FtsZ protein from Staphylococcus aureus*. **Bioinformation**, v. 17, n. 3, p. 393–403, 2021. DOI: 10.6026/97320630017393.

RAMESH, D.; JOJI, A.; VIJAYAKUMAR, B. G.; SETHUMADHAVAN, A.; MANI, M.; KANNAN, T. Indole chalcones: Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 198, p. 112358, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112358

RAVICHANDIRAN, P.; SHEET, S.; PREMNATH, D.; KIM, A. R.; YOO, D. J. 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1437, 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24071437

RÍOS, D.; VALDERRAMA, J. A.; QUIROGA, G.; MICHEA, J.; SALAS, F.; DUARTE, E. Á. VENEGAS-CASANOVA, E. A.; JARA-AGUILAR, R.; NAVARRO-RETAMAL, C.; CALDERON, P. B.; BENITES, J. Antifungal Activity and In Silico Studies on 2-Acylated Benzo- and Naphthohydroquinones. **Molecules**, v. 27, p. 3035, 2022. DOI: 10.3390/molecules27093035

SABUTSKI, Y. E.; MENCHINSKAYA, E. S.; SHEVCHENKO, L. S.; CHINGIZOVA, E. A.; CHINGIZOV, A. R.; POPOV, R. S.; DENISENKO, V. A.; MIKHAILOV, V. V.; AMININ, D. L.; POLONIK, S. G. Synthesis and Evaluation of Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Oxathiine-Fused Quinone-Thioglucoside Conjugates of Substituted 1,4-Naphthoquinones. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3577, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25163577.

SATI, H.; CARRARA, E.; SAVOLDI, A.; HANSEN, P.; GARLASCO, J.; CAMPAGNARO, E.; BOCCIA, S.; CASTILLO-POLO, J. A.; MAGRINI, E.; GARCIA-VELLO, P.; WOOL, E.; GIGANTE, V.; DUFFY, E.; CASSINI, A.; HUTTNER, B.; PARDO, P. R.; NAGHAVI, M.; MIRZAYEV, F.; ZIGNOL, M.; CAMERON, A.; TACCONELLI, E.; WHO BACTERIAL PRIORITY PATHOGENS LIST ADVISORY GROUP. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 25, n. 9, p. 1033–1043, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5

SAMREEN; AHMAD, I. Antibacterial and anti-biofilm efficacy of 1,4-naphthoquinone against Chromobacterium violaceum: an in vitro and in silico investigation. **Archives of Microbiology**, v. 207, n. 1, p. 11, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s00203-024-04209-8

SANDOVAL VERGARA, A.; ISMIÑO RIQUELME, A. Toxicity of the hydroalcoholic extracts of fruit leaves from the Peruvian Amazon in *Artemia salina*. **F1000Research**, v. 8, p. 1016, 2019. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.18997.1

SANTOS, T. B.; DE MORAES, L. G. C.; PACHECO, P. A. F.; DOS SANTOS, D. G.; RIBEIRO, R. M. D. A. C.; MOREIRA, C. D. S.; DA ROCHA, D. R. Naphthoquinones as a Promising Class of Compounds for Facing the Challenge of Parkinson's Disease. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 11, p. 1577, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16111577

SANTOS, V. L. D. A.; GONSALVES, A. D. A.; GUIMARÃES, D. G.; SIMPLICIO, S. S.; OLIVEIRA, H. P. D.; RAMOS, L. P. S.; COSTA, M. P. D.; OLIVEIRA, F. D. C. E. D.; PESSOA, C.; ARAÚJO, C. R. M. Naphth[1,2-d]imidazoles Bioactive from β-Lapachone: Fluorescent Probes and Cytotoxic Agents to Cancer Cells. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3008, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28073008

SCHREINER, J.; RINDT, C.; WÄCHTER, J.; JUNG, N.; VOGEL-KINDGEN, S.; WINDBERGS, M. Influence of drug molecular weight on self-assembly and intestinal permeation of polymer-based nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 646, p. 123483, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123483

SEBASTIANO, M. R.; JIMENEZ, D. G.; VALLARO, M.; CARON, G.; ERMONDI, G. Refinement of Computational Access to Molecular Physicochemical Properties: From Ro5 to bRo5. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, n. 18, p. 12068–12083, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00774

SEN, S.; DUTTA, K.; BORTHAKUR, M. S.; CHETIA, D.; TAYENG, D.; ZOTHANTLUANGA, J. H.; KARATI, D. Comparative *in-silico* study on the antimalarial, anti-HIV, and diuretic properties of a series of substituted bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives. **Discover Chemistry**, v. 2, n. 46, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s44371-025-00114-1

SEPÚLVEDA-ROBLES, O.; ESPINOZA-GUTIÉRREZ, B.; GOMEZ-VERJAN, J. C.; GUZMÁN-GUTIÉRREZ, S. L.; DE ITA, M.; SILVA-MIRANDA, M.; ESPITIA-PINZÓN, C, I.; FERNÁNDEZ-RAMÍREZ, F.; HERRERA-SALAZAR, A.; MATA-ROCHA, M.; SHADDEL, R.; RASHIDINEJAD, A.; KARIMKHANI, M. M.; TARHAN, O.; JAFARI, S. M. Nanodelivery systems of thymoquinone for improving its bioavailability and efficiency in the food and biomedical applications. **Industrial Crops & Products**, v. 234, p. 121555, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121555

SHIABIEV, I.; PYSIN, D.; AKHMEDOV, A.; BABAEVA, O.; BABAEV, V.; LYUBINA, A.; VOLOSHINA, A.; PETROV, K.; PADNYA, P.; STOIKOV, I. Towards Antibacterial Agents: Synthesis and Biological Activity of Multivalent Amide Derivatives of Thiacalix[4]arene with Hydroxyl and Amine Groups. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 12, p. 2731, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122731

SINGH, M.; MALVIYA, M.; YADAV, V. B.; NIKHIL, A.; GUPTA, M. Synthesis of imidazole-fused nitrogen-bridgehead heterocycles catalysed by lipase and their antifungal and antimicrobial bioactivity. **RSC Advances**, v. 14, n. 8, p. 5037–5044, 2024. DOI: https://doi.org/10.1039/d3ra07145f

SIM, M.; KIM, Y.-G.; LEE, J.-H.; LEE, J. Antibiofilm Activities of Multiple Halogenated Pyrimidines Against Staphylococcus aureus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 12830, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252312830

SCRIDHAR, G. R.; RAO, P. V. N.; KALADHAR, D. S.; DEVI, T. U.; KUMAR, S. V. *In Silico* Docking of HNF-1a Receptor Ligands. **Advances in Bioinformatics**, v. 2012, p. 1-5, 2012. DOI: 10.1155/2012/705435

SONG, R.; YU, B.; FRIEDRICH, D.; LI, J.; SHEN, H.; KRAUTSCHEID, H.; HUANG, S. D.; KIM, M. Naphthoquinone-derivative as a synthetic compound to overcome the antibiotic resistance of methicillin-resistant *S. aureus*. **Communications biology**, v. 3, n. 529, p. 1-11, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-020-01261-0

STIELOW, M.; WITCZYŃSKA, A.; KUBRYŃ, N.; FIJAŁKOWSKI, Ł.; NOWACZYK, J.; NOWACZYK, A. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. **Molecules**, v. 28, n. 24, p. 8038, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28248038

SUN, N.; AGYEI, D.; JI, D. Medicinal chemistry friendliness of pigments from monascus-fermented rice and the molecular docking analysis of their anti-hyperlipidemia properties. **Fermentation**, v. 6, n. 4, p. 111, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/fermentation6040111

TAHA, A. G.; HEZMA, A. M. Synthesis and characterization of novel azo-chitosan polymer derivatives for the antimicrobial activity. **Polymer Bulletin**, v. 81, n. 12, p. 11239–11255, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00289-024-05210-3.
THEKKUMKARA, S.; LONGCHAR, A.; VENKIDASAMY, B.; KONDAPAVULURI, B. K.; THIRUVENGADAM, M.; GHORBANPOUR, M.; SANKARAN, S. Different Derivatives of Plumbagin Analogue: Bioavailability and Their Toxicity Studies. **Food Sciense & Nutrition**, v. 13, n. 8, p. 70720, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/fsn3.70720

THI, M. T. T.; WIBOWO, D.; REHM, B. H. A. Pseudomonas aeruginosa Biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8671, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21228671

TOPÇU, S.; ŞEKER, M. G. In Vitro Antimicrobial Effects and Inactivation Mechanisms of 5,8-Dihydroxy-1,4-Napthoquinone. **Antibiotics**, v. 11, n. 11, p. 1537, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11111537

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. Y.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002. DOI: https://doi.org/10.1021/jm020017n

VINAROV, Z.; ABDALLAH, M.; AGUNDEZ, J. A. G.; ALLEGAERT, K.; BASIT, A. W.; BRAECKMANS, M.; CEULEMANS, J.; CORSETTI, M.; GRIFFIN, B. T.; GRIMM, M.; KESZTHELYI, D.; KOZIOLEK, M.; MADLA, C. M.; MATTHYS, C.; MCCOUBREY, L. E.; MITRA, A.; REPPAS, C.; STAPPAERTS, J.; STEENACKERS, N.; TREVASKIS, N. L.; VANUYTSEL, T.; VERTZONI, M.; WEITSCHIES, W.; WILSON, C.; AUGUSTIJNS, P. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 162, p. 105812, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105812

VON PETERSDORFF-CAMPEN, K.; SCHMID DANERS, M. Hemolysis testing in vitro: a review of challenges and potential improvements. **ASAIO Journal**, v. 68, n. 1, p. 3–13, 2022. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001454

WANG, D.; JIN, J.; SHI, G.; BAO, J.; WANG, Z.; LI, S.; PAN, P.; LI, D.; KANG, Y.; HOU, T. ADMET evaluation in drug discovery: 21. Application and industrial validation of machine learning algorithms for Caco-2 permeability prediction. **Journal of Cheminformatics**, v. 17, n. 3, p. 1- 14, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s13321-025-00947-z

WANKOWICZ, S. A.; DE OLIVEIRA, S. H.; HOGAN, D. W.; VAN DEN BEDEM, H.; FRASER, J. S. Ligand binding remodels protein side-chain conformational heterogeneity. **eLife**, v. 11, 2022. DOI: 10.7554/elife.74114

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO bacterial priority pathogens list 2024: prioritisation to guide research, development and public health strategies against antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2024.

WU, K.; KWON, S. H.; ZHOU, X.; FULLER, C.; WANG, X.; VADGAMA, J.; WU, Y. Overcoming Challenges in Small-Molecule Drug Bioavailability: A Review of Key Factors and Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 23, p. 13121, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252313121

XIANG, S.; LI, Y.; KHAN, S. N.; ZHANG, W.; YUAN, G.; CUI, J. Exploiting the Anticancer, Antimicrobial and Antiviral Potential of Naphthoquinone Derivatives: Recent Advances and Future Prospects. **Pharmaceuticals**, v, 18, p. 350, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/ph18030350

XIAO, Y.; WOODS, R. J. Protein–Ligand CH−π Interactions: Structural Informatics, Energy Function Development, and Docking Implementation. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 19, n. 16, p. 5503–5515, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c00300

XU, G.; LI, P.; XUE, Z.; QI, Y; LI, X.; ZHU, D.; MA, H.; KONG, L. RecA inhibitor epicatechin prolongs the development of fluroquinolone resistance in *Pasteurella mutocida*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 255, p. 128026, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128026

YUAN, Y.; ZHAO, L.; BEI, Z.; WANG, B.; ZHANG, D.; XU, L.; LIU, J.; LV, M.; XU, Q.; SONG, Y. Antibacterial activity and mechanism of naphthoquine phosphate against ceftazidime-resistant *Acinetobacter baumannii* via cell membrane disruption and ROS induction. **Frontiers in Microbiology Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy**, v. 16, n. 1603462, p. 1-16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1603462

YANG, Z. C.; HAN, Z. R.; LI, X. Y.; DUAN, Y. B. Antimicrobial resistance pattern due to oxygen gap at high altitudes. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 15, p. 1673102, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1673102

YANG, Z. Y.; SHI, S.; FU, L.; LU, A.; HOU, T.; CAO, D. Matched Molecular Pair Analysis in Drug Discovery: Methods and Recent Applications. **Journal of Medicinal Chemistry,** v. 66, n. 7, p. 4361-4377, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01787

YAVUZ, Ş. Synthesis, Characterization, and Investigation of Antimicrobial Activities of New Naphthoquinone Compounds from 2-(butylthio)-3-chloronaphthalene-1,4-dione. **Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi**, v. 8, n. 2, p. 156–168, 2023. DOI: https://doi.org/10.33484/sinopfbd.1362604