

Naftoquinonas: Potencial biológico e perspectivas como antifúngicos

Naphtoquinones: Biological potential and perspectives as antifungal agents

Naftoquinonas: Potencial biológico y perspectivas como antifúngicos

Received: 31/12/2025 | Revised: 09/01/2026 | Accepted: 10/01/2026 | Published: 11/01/2026

Juan Diego Ribeiro de Almeida¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-0029>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: juanalmd@yahoo.com

Carlos Daniel Santos de Sousa¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9467-5650>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: carlos_cds18@hotmail.com

Ingrid Bianca Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7251-2739>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: biancaingridsil30@gmail.com

Rita de Cassia Santos da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8489-3844>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: ritacassilva@yahoo.com

Silvia Rithielly Santos da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0805-8257>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: sr994625930@gmail.com

João Vicente Braga de Souza¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-7499>

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil

E-mail: joao.souza@inpa.gov.br

Érica Simplicio de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2389-4401>

Escola Superior de Tecnologia da Universidade do Estado do Amazonas, Brasil

E-mail: ericasimpliciosouza@yahoo.com.br

Resumo

As infecções fúngicas representam um problema crescente de saúde pública global, especialmente em razão do número limitado de classes de antifúngicos disponíveis, do surgimento de cepas multirresistentes e da elevada toxicidade associada às terapias atuais. Nesse cenário, as naftoquinonas têm despertado grande interesse como compostos bioativos promissores, apresentando ampla diversidade de atividades farmacológicas. Esta revisão apresenta uma análise abrangente da atividade antifúngica de naftoquinonas semissintéticas frente a diferentes fungos patogênicos de relevância clínica, como *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* e *Sporothrix spp.* São discutidas a diversidade química dessas moléculas, as modificações semissintéticas e as relações estrutura–atividade, destacando a influência da posição dos substituintes e das propriedades físico-químicas na eficácia antifúngica. Além disso, são abordados os principais mecanismos de ação propostos, como o ciclo redox, a geração de espécies reativas de oxigênio, a interação com a membrana fúngica, a desregulação do equilíbrio osmótico e a ligação covalente a alvos celulares. A toxicidade e a seletividade das naftoquinonas também são analisadas com base em estudos in vitro e in vivo. De modo geral, as naftoquinonas semissintéticas se mostram estruturas químicas promissoras para o desenvolvimento de novos antifúngicos, com potencial para superar a resistência fúngica e reduzir os efeitos adversos associados às drogas convencionais.

Palavras-chave: Fungos patogênicos; Antifúngicos; Naftoquinonas; Mecanismos de ação.

Abstract

Fungal infections represent a growing global public health concern, particularly due to the limited number of available antifungal classes, the emergence of multidrug-resistant strains, and the high toxicity associated with current therapies. In this context, naphthoquinones have gained attention as promising bioactive compounds with diverse

¹ Laboratório de Micologia do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Brasil.

pharmacological properties. This review provides a comprehensive overview of the antifungal activity of semisynthetic naphthoquinones against clinically relevant pathogenic fungi, like *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., and *Sporothrix* spp. The chemical diversity of naphthoquinones, their semisynthetic modifications, and structure–activity relationships are discussed, highlighting how substituent position and molecular polarity influence antifungal efficacy. In addition, the main proposed mechanisms of action are examined, including redox cycling, generation of reactive oxygen species, interaction with fungal membranes, disruption of osmotic balance, and covalent binding to cellular nucleophiles. The review also addresses toxicity and selectivity profiles reported in in vitro and in vivo studies, emphasizing the balance between antifungal potency and host cell safety. Overall, semisynthetic naphthoquinones emerge as valuable chemical frameworks for the development of new antifungal agents, offering potential alternatives to overcome resistance and reduce adverse effects associated with conventional antifungal drugs.

Keywords: Pathogenic fungi; Antifungals; Naphthoquinones; Mechanisms of action.

Resumen

Las infecciones fúngicas constituyen un problema creciente de salud pública a nivel mundial, principalmente debido al número limitado de clases de antifúngicos disponibles, a la aparición de cepas multirresistentes y a la elevada toxicidad asociada a los tratamientos actuales. En este contexto, las naftoquinonas han despertado un notable interés como compuestos bioactivos con amplio potencial farmacológico. Esta revisión presenta una visión integral sobre la actividad antifúngica de naftoquinonas semisintéticas frente a hongos patógenos de importancia clínica, como *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. y *Sporothrix* spp. Se discuten la diversidad química de estas moléculas, sus modificaciones semisintéticas y las relaciones estructura–actividad, destacando la influencia de la posición de los sustituyentes y de las propiedades fisicoquímicas en la eficacia antifúngica. Asimismo, se analizan los principales mecanismos de acción propuestos, como el ciclo redox, la generación de especies reactivas de oxígeno, la interacción con la membrana fúngica, la alteración del equilibrio osmótico y la unión covalente a blancos celulares. También se abordan los aspectos relacionados con la toxicidad y la selectividad, a partir de estudios in vitro e in vivo. En conjunto, las naftoquinonas semisintéticas se presentan como estructuras químicas valiosas para el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos, con potencial para enfrentar la resistencia fúngica y minimizar los efectos adversos de las terapias convencionales.

Palabras clave: Hongos patógenos; Antifúngicos; Naftoquinonas; Mecanismos de acción.

1. Introdução

Micoses são infecções comuns espalhadas pelo mundo todo, especialmente em países de clima tropical e seus agentes causadores afetam humanos com uma gama de doenças (Albuquerque Maranhão *et al.*, 2019). Para muitas das micoses superficiais existem uma série de drogas tópicas utilizadas nas últimas décadas que possuem sucesso moderado no controle de infecções comuns e irritantes. Em contraste, para micoses invasivas, que necessitam de terapia antifúngica sistêmica, existem quatro classes principais de agentes antifúngicos (poliênicos, flucitosina, azóis e equinocandinas) (Perfect, 2017). Essas drogas funcionam, porém, não diferente de qualquer terapia, ainda existem efeitos adversos relacionados aos medicamentos: toxicidade pela similaridade das células fúngicas com as células hospedeiras, a alta chance de desenvolvimento de resistência, interações medicamentosas com outras substâncias e a falta de sítios-alvo específicos para essas drogas (Pianalto & Alspaugh, 2016).

Apesar da grande importância e necessidade na descoberta de novos antifúngicos, os recursos financeiros para essa área de pesquisa ainda são bem restritos, o que limita exponencialmente a expansão dessas drogas (Fuentefria *et al.*, 2018). A busca por novas drogas antifúngicas, desde o seu estágio primário até a aprovação pelas autoridades competentes é longa e de alto custo. Para um novo candidato a antifúngico algumas características específicas precisam ser apresentadas: 1) mecanismo de ação seletivo, 2) toxicidade reduzida/inexistente, 3) poucas interações antagonistas com outras substâncias, 4) propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas, 5) possuir preferencialmente atividade fungicida à fungistática e 6) espectro de atividade estendido contra fungos patogênicos multidroga-resistentes (Campoy & Adrio, 2017).

A síntese de moléculas com potencial antifúngico se dá pela adição de solventes ácidos e/ou básicos às moléculas precursoras. Estudo recente realizado por Tevyashova *et al.* (Tevyashova *et al.*, 2020), descobriram uma molécula

semissintética oriunda da Anfotericina B que apresentou melhores valores para a Concentração Inibitória Mínima (CIM) de 0.03 µg/mL para *Candida albicans* ATCC 24433 e para *C. parapsilosis* ATCC 22019, contra 0.125 e 0.25 µg/mL da Anfotericina B, respectivamente. Nesse contexto de moléculas semissintéticas, as naftoquinonas apresentam um grande potencial biológico, e estão constantemente sendo exploradas através da descoberta de novos produtos naturais e pela síntese de novos compostos via técnicas inovadoras (Futuro *et al.*, 2018).

Naftoquinonas semissintéticas são moléculas que apresentam diferentes conformações estruturais, e essas influenciam diretamente na atividade biológica. O nível de atividade é influenciado pela excessiva hidrofilicidade ou lipofilicidade, que está diretamente ligada ao número de átomos de carbono e consequentemente ao número de anéis presentes na molécula (Sánchez-Calvo *et al.*, 2016). Com a síntese de novas moléculas semissintéticas, faz-se necessário o estudo do seu potencial biológico a fim de obter-se possíveis novas drogas que possibilitem um tratamento mais eficaz e seguro aos pacientes afetados por micoses, portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial antifúngico de quatro naftoquinonas frente a fungos patogênicos, bem como toxicidade e possível mecanismo de ação.

Esta revisão objetiva apresentar uma análise abrangente da atividade antifúngica de naftoquinonas semissintéticas frente a fungos patogênicos de relevância clínica, incluindo *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., e *Sporothrix* spp.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa documental de fonte indireta em artigos da literatura (Snyder, 2019) em um estudo de revisão narrativa da literatura (Fernandes, Vieira & Castelhano, 2023; Rother, 2007) e, de natureza qualitativa e exploratória (Pereira *et al.*, 2018), com uso da base de dados Google Acadêmico, uma base de pesquisa livre e gratuita, utilizando as palavras-chave: fungos patogênicos; antifúngicos; naftoquinonas; mecanismos de ação. Por se tratar de um estudo de revisão narrativa, sem envolvimento de participantes humanos, não foi necessário TCLE nem submissão a Comitê de Ética.

3. Resultados e Discussão

3.1 Necessidade de novos antifúngicos

São denominadas micoses as infecções causadas por fungos patogênicos e oportunistas em diferentes órgãos e essas podem ser classificadas em superficiais, cutâneas, subcutâneas, sistêmicas ou oportunistas, dependendo do tipo e grau de envolvimento do tecido e da resposta imunológica do hospedeiro ao patógeno (Richardson & Warnock, 2012).

Nos últimos anos, as infecções causadas por fungos levaram a um número estimado de mais de 1,6 milhão de mortes por ano e mais de 300 milhões de pessoas sofrem com infecções fúngicas severas (Leading International Fungal Education, 2017). A alta incidência dessas infecções se dá principalmente devido a procedimentos cirúrgicos invasivos, medicamentos que causam imunossupressão, antibióticos de amplo espectro e o aumento no número de casos de imunodeficiência humana adquirida (HIV), que tornam o hospedeiro mais vulnerável (Ozturk *et al.*, 2020). Comparadas a infecções causadas por bactérias multidroga resistentes (MDR) ou surtos virais, doenças causadas por fungos, resistência fúngica e o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas têm pouca visibilidade (Nature Microbiology, 2017).

Atualmente, a maior parte das classes de antifúngicos utilizados no tratamento é eficaz, entretanto, como toda terapia, tem suas limitações: toxicidade pela semelhança de células fúngicas com células humanas, interações medicamentosas entre substâncias, desenvolvimento de resistência, e o baixo número de alvos celulares onde essas drogas agem (Tabela 1) (Pianalto & Alspaugh, 2016).

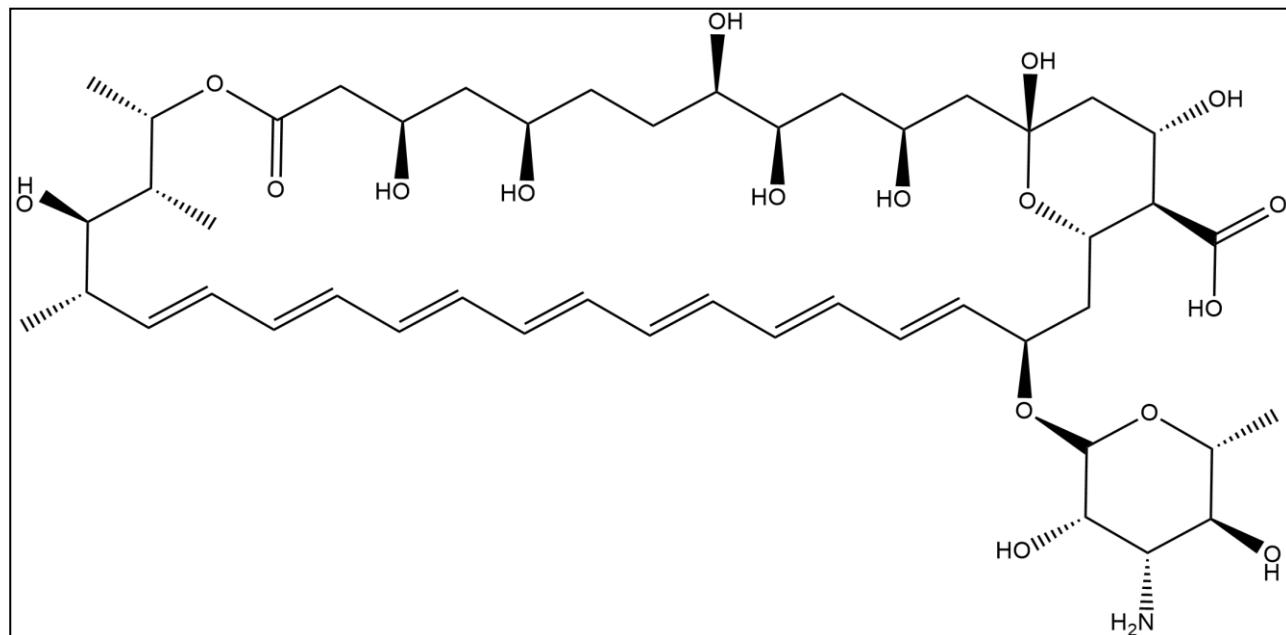
Tabela 1 - Tipos de micoses e tratamento por ordem de preferência.

Doença	Fungos	Tratamento	Modo de ação
Micoses dimórficas	<i>Histoplasma capsulatum; Blastomyces dermatitidis; Sporothrix spp.</i>	Azóis > poliênicos	Inibição da síntese de ergosterol > interação com ergosterol de membrana
Cryptococose disseminada	<i>Cryptococcus neoformans; C. gattii.</i>	Poliênicos em combinação com flucitosina	Interação com ergosterol de membrana e interferência no metabolismo do DNA/RNA
Aspergilose invasiva	<i>Aspergillus fumigatus; A. flavus; A. terreus; A. calidoutus</i>	Azóis > poliênicos > equinocandinas	Inibição da síntese de ergosterol > interação com ergosterol de membrana > bloqueio da síntese da parede celular
Candidiase invasiva	<i>Candida albicans; C. tropicalis; C. glabrata; C. parapsilosis; C. krusei; C. auris</i>	Equinocandinas > azóis > poliênicos	Bloqueio da síntese da parede celular > inibição da síntese de ergosterol > interação com ergosterol de membrana
Mucormicoses	<i>Rhizopus spp.; Mucor spp.; Cunninghamamella bertholletiae</i>	Poliênicos > azóis	Interação com o ergosterol de membrana > inibição da síntese de ergosterol

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Anfotericina B (Figura 1) é o padrão-ouro para tratar micoses severas devido à alta eficácia deste medicamento, mesmo com seus efeitos tóxicos. É conhecido que as membranas celulares de humanos e fungos são o alvo primário da droga e tanto o efeito terapêutico quanto tóxico se dá pelo comprometimento dos processos fisiológicos que ocorrem nas membranas. Um dos possíveis mecanismos de ação do fármaco considerado altamente eficaz e provável está relacionado a uma interrupção do transporte de íons via estruturas transmembranas que se assemelham a poros (Grela *et al.*, 2018, 2019).

Figura 1 - Estrutura química da Anfotericina B.



Fonte: Autores (ChemDraw, 2025).

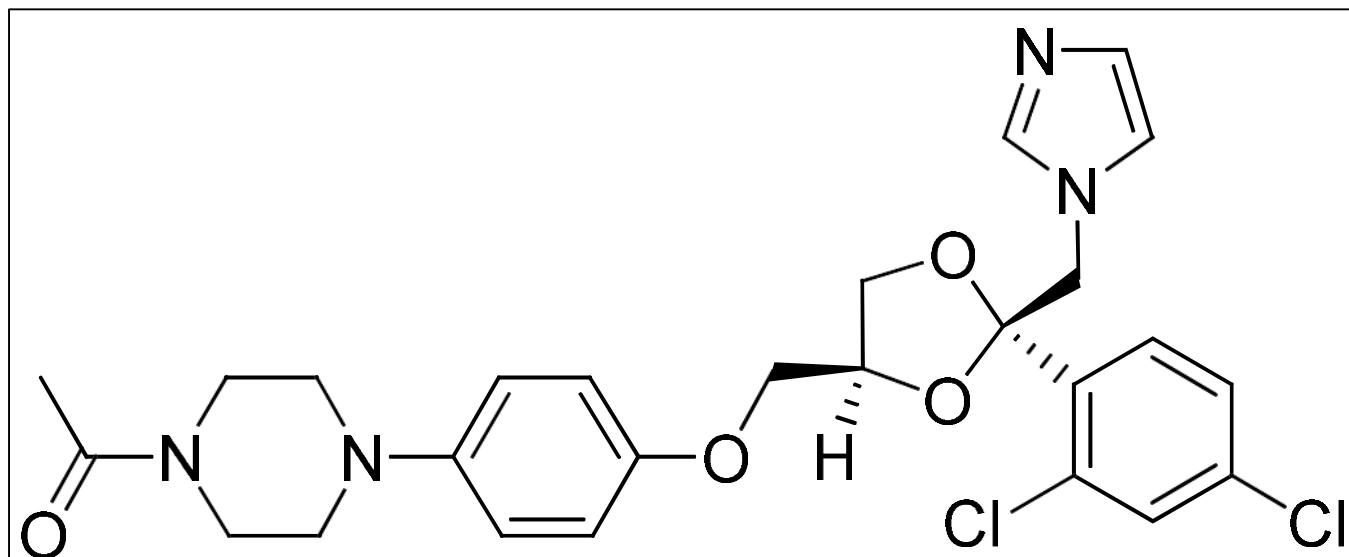
A característica anfifílica da Anfotericina B faz com que sua solubilidade em água e na maior parte dos solventes orgânicos seja reduzida, e para ultrapassar esse problema é adicionado desoxicolato de sódio para que uma dispersão coloidal ocorra após a infusão intravenosa intermitente, como acontece no Fungizone®. Entretanto, a nefrotoxicidade é um efeito

crônico muito comum e de maior gravidade associado ao uso desse medicamento, com a creatinina sérica sofrendo um aumento de mais de 80% (Radwan *et al.*, 2017).

A classe dos azóis também é muito utilizada no tratamento de micoses. Essas drogas bloqueiam a síntese de ergosterol de membrana, que é um componente importante exercendo funções semelhantes ao colesterol em células humanas (Revankar, 2017).

O cetoconazol (Figura 2) age como agente antifúngico através da inibição de enzimas que atuam na biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídios por fungos, mais precisamente o lanesterol, um precursor necessário para a biossíntese do ergosterol (Hu *et al.*, 2017). Seu uso é contraindicado em casos de insuficiência hepática aguda ou crônica devido à sua associação com hepatotoxicidade, em casos de disfunções hormonais pois altas doses de cetoconazol inibem a função adrenocortical, além de interações medicamentosas com a classe dos benzodiazepínicos, aumentando a concentração plasmática e levando à sedação, o cetoconazol não é recomendado para lactantes pois está presente no leite materno (Gupta; Daigle & Foley, 2015; Sinawe & Casadesus, 2020).

Figura 2 - Estrutura química do Cetoconazol.

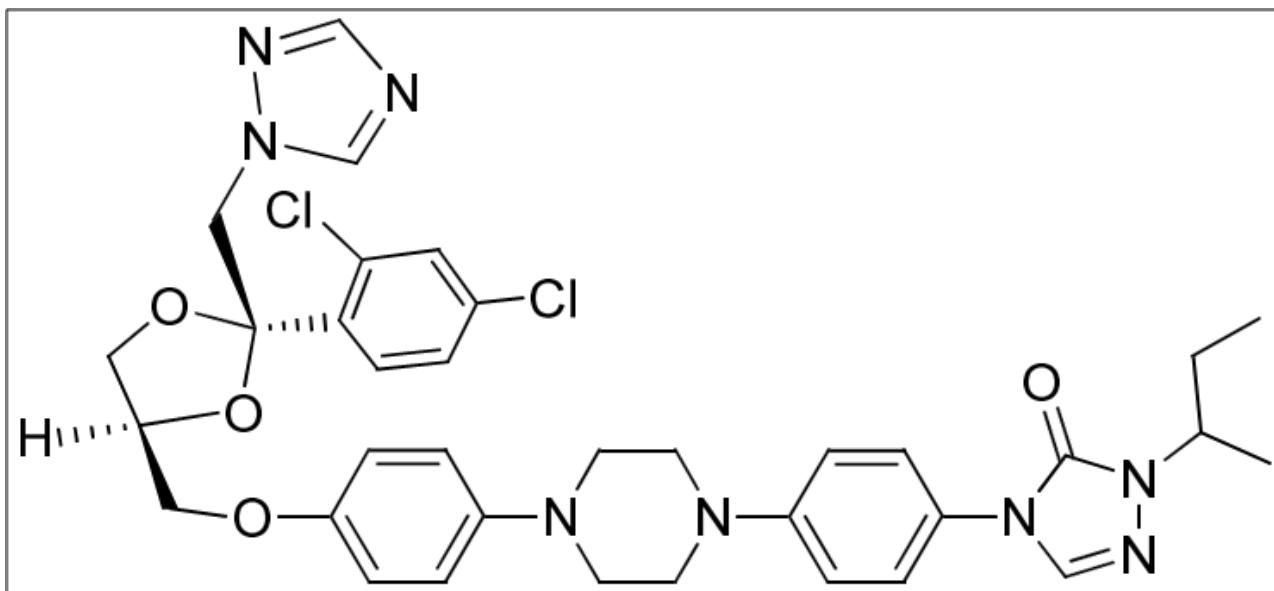


Fonte: Autores (ChemDraw, 2025).

Pertencente a classe dos azóis, o itraconazol (Figura 3) age no ergosterol de membrana e é comumente utilizado como profilaxia por pacientes do grupo de risco (HIV, pacientes realizando quimioterapia ou que passaram por transplante de órgãos) para micoses sistêmicas, devido ao seu amplo espectro (Kurn; Wadhwa, 2020). A administração pode ser intravenosa, em cápsulas ou em solução oral e possui boa absorção e biodisponibilidade (Allegra *et al.*, 2017).

No que diz respeito aos efeitos colaterais e contraindicações, não é recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca devido a potenciais efeitos cardiotóxicos da droga, além de também ser conhecido o seu potencial hepatotóxico, estudos também mostraram o potencial teratogênico em bebês cujas mães foram expostas ao medicamento durante a gravidez (Liu, D. *et al.*, 2020; Teaford *et al.*, 2020).

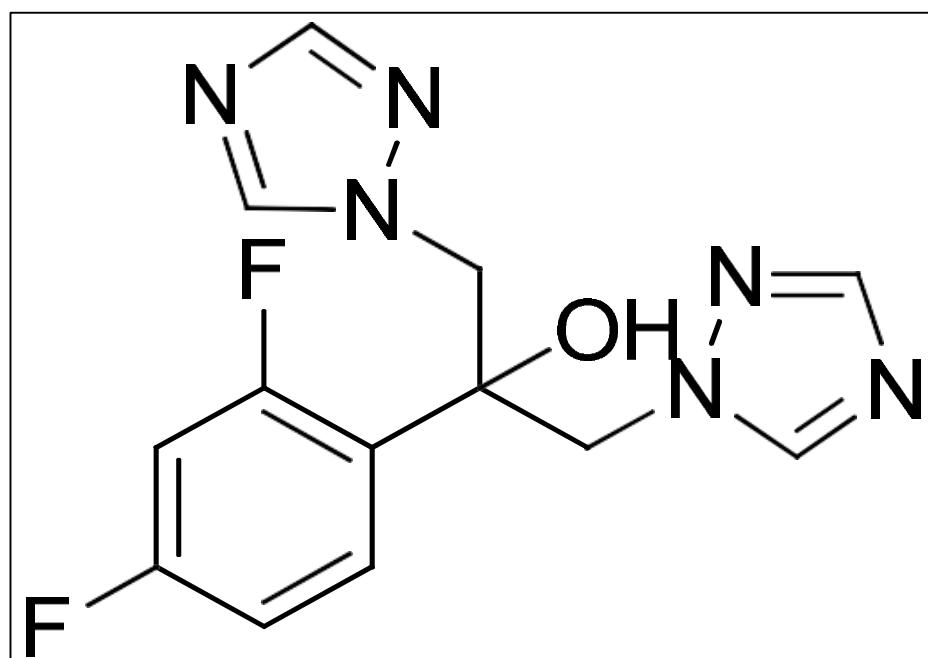
Figura 3 - Estrutura química do Itraconazol.



Fonte: Autores (ChemDraw, 2025).

O fluconazol (Figura 4) é um medicamento pertencente à família dos triazóis, é um dos antifúngicos mais utilizados no tratamento de candidíase vaginal, orofaríngea e esofágica, além de candidemia, candidíase disseminada e meningite criptocócica (Galgiani *et al.*, 2016). Sendo este um azol, atua no lanesterol, impedindo a biossíntese do ergosterol de membrana, e está disponível em suspensão oral, comprimido e por via intravenosa, tendo uma biodisponibilidade superior a 90% quando administrada por via oral (*u*; Sorrell, 2017). Os efeitos adversos e contraindicações podem incluir (mas não limitados) náuseas, dores abdominais, vômito, diarreia, síndrome de Stevens- Johnson e hepatotoxicidade (Revankar, 2017).

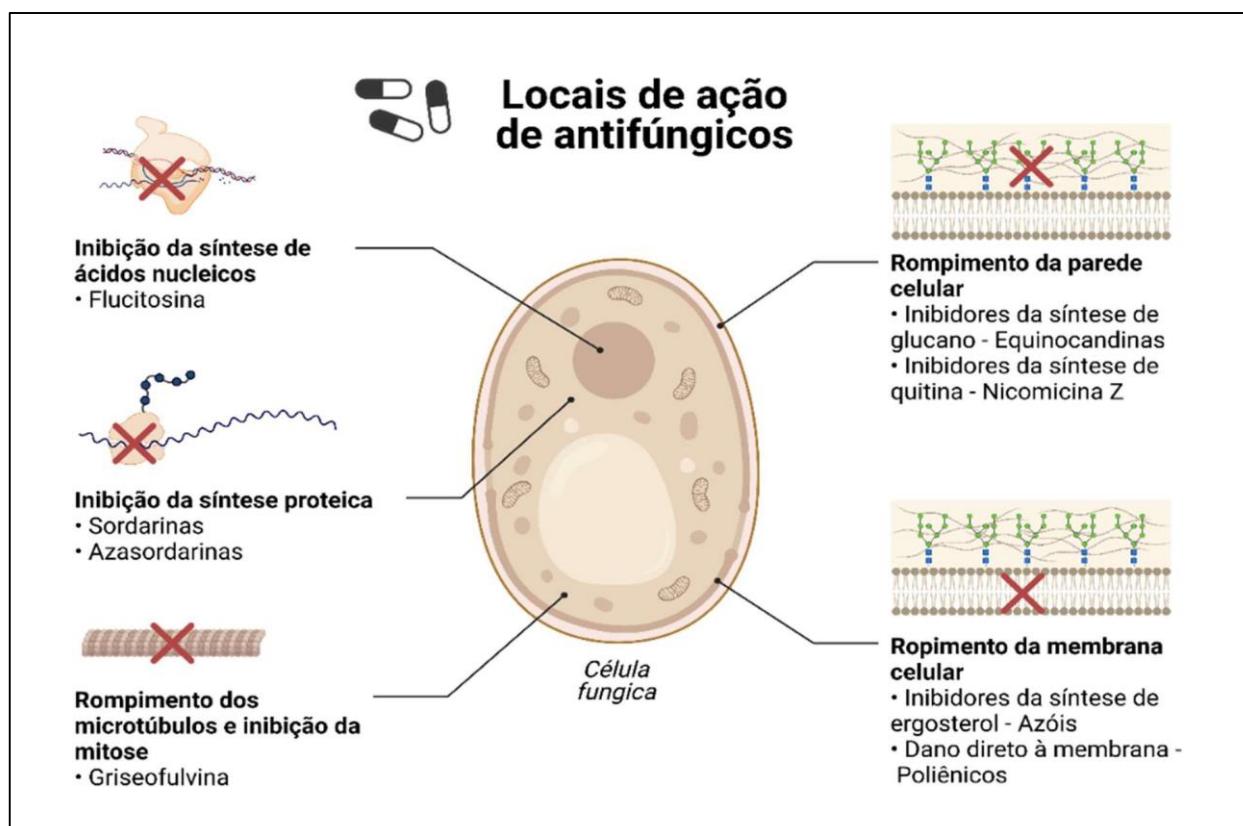
Figura 4 - Estrutura química do Fluconazol.



Fonte: Autores (ChemDraw, 2025).

As drogas utilizadas no combate às micoses funcionam ao seu propósito, mas sofrem de limitações seja pela falta de alvos celulares específicos (Figura 5), seja por interações droga-droga, seja pelos diversos efeitos adversos já comentados. Esses fatores contribuem para que a procura de novos agentes antifúngicos tenha crescido nos últimos anos, na esperança de encontrar substâncias mais eficazes e seguras.

Figura 5 - Mecanismo de ação de antifúngicos.



Fonte: Autores (BioRender, 2025).

Um fator importante que move a busca por novas substâncias antifúngicas foi a descoberta de uma nova espécie de *Candida* isolada do canal auditivo de uma paciente no Japão, a *Candida auris* (Satoh *et al.*, 2009). Essa espécie emergente descrita como altamente patogênica e resistentes às três principais classes de antifúngicos (azóis, equinocandinas e poliênicos), demonstrou resistência a Rezafungina, uma nova equinocandina que tem meia-vida longa e permite dosagem semanal única (Berkow & Lockhart, 2018; Lockhart, 2019).

A emergência e o problema representado pela *C. auris* tem sido a causa de grande preocupação entre especialistas e pesquisadores da área. Essa é a primeira espécie de levedura que consegue rapidamente desenvolver resistência durante o tratamento e ainda consegue manter essa resistência por muitas gerações clonais, possibilitando a passagem para seus descendentes e seu espalhamento pelas unidades de cuidado médico (CDC, 2018).

3. 2 Naftoquinonas

Quinonas são um grupo de substâncias orgânicas que se apresentam de forma onipresente na natureza, geralmente coloridas e semivoláteis e pertencentes à classe dos Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos Oxigenados (HPAO). Estruturalmente, as quinonas possuem dois grupamentos carbonilas e um anel insaturado de seis átomos de carbono e, de

acordo com o grau de complexidade química, são classificadas em benzoquinonas (anel benzênico), naftoquinonas (anel naftalênico), antraquinonas (anel antracênico) e fenantraquinonas (anel fenantrênico) (Tabela 2) (Leyva *et al.*, 2017; Sousa; Lopes & de Andrade, 2016).

Tabela 2 - Estruturas básicas e classificação de quinonas.

Grupo	Sistema Aromático	Estruturas Básicas
Benzoquinonas	Anel Benzênico	
Naftoquinonas	Anel Naftalênico	
Antraquinonas	Anel Antracênico	
Fenantraquinonas	Anel Fenantrênico	

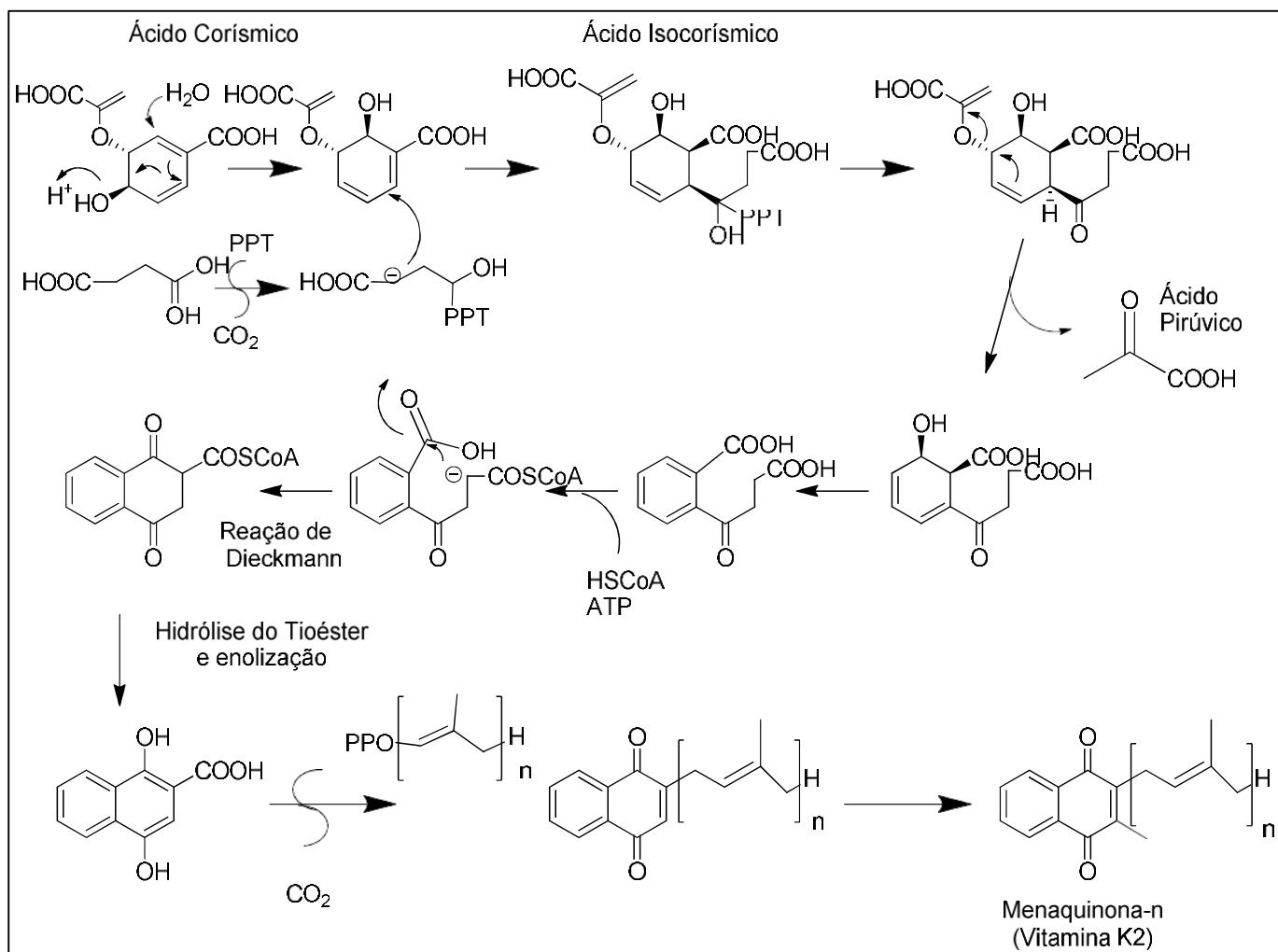
Fonte: Autores (2025).

As naftoquinonas são metabólitos secundários comuns entre várias espécies de plantas, animais, fungos e bactérias e são encontradas naturalmente nas formas isoméricas para (1,4-naftoquinona) e orto (1,2-naftoquinona) (Hook; Mills; Sheridan, 2014). Naftoquinonas são compostos orgânicos altamente reativos, sendo usados como corante orgânico ou sintético,

podendo variar entre o amarelo e o vermelho (Itzel López López *et al.*, 2014). Ocorrendo de forma natural, estão amplamente distribuídas em diversas famílias de plantas como *Plumbaginaceae*, *Juglandaceae*, *Ebenaceae*, *Dioncophyllaceae*, *Iridaceae*, *Verbenaceae*, *Bignoniaceae*, *Nepenthaceae*, *Lythraceae* e *Eupobiaceae* (Kumagai *et al.*, 2012a; Lopez L.; Leyva & Garcia De La Cruz, 2011).

Quanto a sua biossíntese (Figura 6), várias são as vias conhecidas, incluindo as vias do malonato e acetato para o plumbagim, um corante amarelo formalmente derivado das naftoquinonas, as vias combinadas do chiquimato/succinil-CoA para a lausona, um corante vermelho extraído das folhas de Hena (*Lawsonia inermis*), e a via do ácido mevalônico/chiquimato para o alkannin, corante amarronzado extraído das folhas de Alkanet (*Alkanna tinctoria*) (Babula *et al.*, 2009; Furumoto, 2009). São encontradas no corpo humano na forma de vitamina K3, que é um precursor estrutural das vitaminas K1 e K2, que atuam na coagulação sanguínea de forma essencial (Shukla *et al.*, 2007).

Figura 6 - Rota de biossíntese das naftoquinonas no organismo humano.



Fonte: Ravelo *et al.* (2003).

Um amplo espectro de naftoquinonas com diversos esqueletos de carbono é produzido também por vários fungos, podendo citar os gêneros *Mollisia* spp. e *Fusarium* spp. (Bentley & Gatenbeck, 1965; Trisuwan *et al.*, 2010), líquens da espécie *Arthonia cinnabarina* (Yamamoto *et al.*, 2002), e algas marrons da espécie *Landsburgia quercifolia* (Perry; Blunt & Munro, 1991). É possível encontrar naftoquinonas em alguns insetos que as utilizam como agentes químicos de defesa por

artrópodes, diplópodes, abelhas, aracnídeos e isópteros (Eisner; Rossini & Eisner, 2000; Ruther; Podsiadlowski & Hilker, 2001).

A atividade biológica das naftoquinonas parece estar relacionada ao seu mecanismo de ação: Assim como outras classes de quinonas, as naftoquinonas interagem com sistemas biológicos de duas formas bem elucidadas (Inbaraj & Chignell, 2004; Kuck *et al.*, 2010). Na primeira forma, elas agem como agentes do ciclo redox, onde são prontamente reduzidas e reoxidadas em condições fisiológicas. Naftoquinonas na presença de oxigênio molecular e agentes redutores apropriados, conseguem mediar a transferência de elétrons do agente redutor, como por exemplo NADPH ou tióis, e redirecioná-los para alvos específicos resultando, assim, na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Hook; Mills & Sheridan, 2014).

Outra maneira pela qual naftoquinonas conseguem reagir com sistemas biológicos é relacionada à atividade eletrofônica de quinonas. Essa característica eletrofílica permite às naftoquinonas formar ligações covalentes com nucleófilos, e então, interagir com grupos como os dos tióis em proteínas e glutatona, grupos de aminoácidos nucleofílicos, além de outras moléculas (Kumagai *et al.*, 2012b; Nematollahi; Aminimoghadamfarouj & Wiart, 2012).

Muitas das naftoquinonas isoladas da natureza mostram uma grande variedade de atividades farmacológicas e biológicas, como por exemplo atividades antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antiparasitária, cicatrizante citotóxica, antitumoral e antinflamatória (Aminin; Polonik, 2020; Hook; Mills; Sheridan, 2014). As tabelas abaixo (Tabela 3-6) mostram trabalhos onde naftoquinonas foram usadas com esses propósitos.

Tabela 3 - Avaliação da atividade biológica de naftoquinonas em linhagens celulares.

Linhagem celular	Referência
A549, HeLa e MCF-7	Ravichandiran <i>et al.</i> 2019a
colo205, T47D e K562	Manickam <i>et al.</i> 2018
MDA-MB-231 e HCT116	Vukic <i>et al.</i> 2017
PC-3 e DU145	Reshma <i>et al.</i> 2016
MCF-7	Zhang <i>et al.</i> 2016
MDA-MB-231 e MCF-7	Sameni e Hande, 2016
K-562	Khan <i>et al.</i> 2016
PC-3 e DU145	Qiu <i>et al.</i> 2015
ANC-1 e BxPC-3	Wang <i>et al.</i> 2015
SCC-25	Pa <i>et al.</i> 2015
SKBR3 e BT474	Kawiak <i>et al.</i> 2012
CCRF-CEM, MDA-MB-231, U251 e HCT116	Damianakos <i>et al.</i> 2012

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Tabela 4 - Avaliação da atividade biológica de naftoquinonas em bactérias.

Bactéria	Referência
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus</i>	Rauf <i>et al.</i> 2020
<i>epidermidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	
<i>S. aureus</i> (ATCC 6538), <i>E. faecalis</i> (PCM 2673), <i>E. coli</i> (ATCC 8739), <i>S. bongori</i> (PCM 2552), <i>E. cloacae</i> (PCM 2569), <i>K. pneumoniae</i> (PCM1), <i>P. aeruginosa</i> (PCM 2562).	Ravichandiran <i>et al.</i> 2019b
<i>S. aureus</i> (ATCC 23235), <i>L. monocytogenes</i> (ATCC 19111), <i>E. coli</i> (KCTC 2571), <i>P. aeruginosa</i> (KACC 10259) e <i>K. pneumoniae</i> (ATCC BAA-2342)	Ravichandiran <i>et al.</i> 2019c

Enterococcus faecalis (ATCC 2912), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25293), *S. simulans* (ATCC 27851), *S. epidermidis* (ATCC 12228), *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *P. aeruginosa* (ATCC 15442), *Proteus mirabilis* (ATCC 15290), *Serratia marcescens* (ATCC 14756), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 4352), *Enterobacter cloacae* (ATCC 23355) Novais *et al.* 2018

Bacillus megaterium, *Enterococcus faecalis*, *Microbacterium arborescens*, *Micrococcus luteus*, Vukic *et al.* 2017
Staphylococcus epidermidis, *Citrobacter koseri*, *Hafnia alvei*, *Pseudomonas proteolytica*,
Stenotrophomonas maltophilia e *Yersinia intermedia*

E. faecalis, *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* Sánchez-Calvo *et al.* 2016

Staphylococcus aureus, *Bacillus megaterium*, Khan *et al.* 2016
Escherichia coli e *Pseudomonas aeruginosa*

Staphylococcus aureus (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 227853) Damianakos *et al.* 2012

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Tabela 5 - Métodos e modelos experimentais da atividade biológica de naftoquinonas.

Método	Referência
In vitro - (RAW 264.7) - inibição da atividade produtora do NO, inibição de IL-1 β , IL-6 e TNF- α	Liu <i>et al.</i> 2020
In vivo - Camundongos BALB/c machos - espessura da pata	Rauf <i>et al.</i> 2020
In vitro - (RAW 264.7) - inibição da atividade produtora de NO	Dong <i>et al.</i> 2017
In vivo - Camundongos Swiss machos - espessura da pata (edema)	Soares <i>et al.</i> 2017
In vitro - (RAW264.7) - inibição da atividade produtora do NO, inibição de IL-1 β , IL-6 e TNF- α	Ju Woo <i>et al.</i> 2017

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Tabela 6 - Avaliação da atividade biológica de naftoquinonas em parasitos.

Parasito	Referência
<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Leishmania major</i> , <i>Trypanosoma brucei</i>	Jentzsch <i>et al.</i> 2020
<i>Trypanosoma brucei</i> e <i>Entamoeba histolytica</i>	Mahal <i>et al.</i> 2017
<i>Schistosoma mansoni</i>	Kapadia <i>et al.</i> 2017

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

A atividade antitumoral de naftoquinonas vem sendo positivamente estudada ultimamente. O plumbagim, substância encontrada majoritariamente nas famílias *Plumbaginaceae*, *Droseraceae* e *Ebenceae*. Plumbagim já demonstrou ter atividade contra câncer de mama, próstata, ovário, pâncreas, pulmão, fígado, rins e pele. Além disso, já foi observado que plumbagim inibe a proliferação e invasão celular e induz efetivamente a apoptose (Damianakos *et al.*, 2012; Hsu *et al.*, 2006; Kawiak; Zawacka-Pankau & Lojkowska, 2012; Khan *et al.*, 2016; Manickam *et al.*, 2018; Pa *et al.*, 2015; Padhye *et al.*, 2012; Pereyra *et al.*, 2019; Qiu *et al.*, 2015; Ravichandiran *et al.*, 2019b; Reshma *et al.*, 2016; Sameni & Hande, 2016; Vukic *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2015).

Ahmad *et al.* (2008) demonstraram que plumbagim inibe significativamente o crescimento de linhagens celulares de câncer de mama (ER-positive MCF-7 e ER-negative MDA-MB-231), sem afetar células epiteliais normais da mama. O estudo também mostrou que plumbagim induz apoptose com a inativação concomitante da proteína Bcl-2 e a atividade de ligação ao

DNA do complexo proteico NF-κB. O estudo de Kawiak *et al.* (2012) também mostrou que plumbagim induz apoptose em linhagem celular de câncer de mama (SKBR3 e BT474) com alta expressão de Her2, através da via mediada pela mitocôndria e sugere um potencial para futuras investigações no tratamento do câncer de mama mediado pela superexpressão de Her2.

Naftoquinonas têm mostrado potente atividade antibacteriana contra um largo espectro de microrganismos. O estudo realizado por Vukic *et al.* (2017) avaliou o potencial de sete substâncias isoladas de raízes de *Onosma visianii*, contra dez espécies de bactérias (5 gram-positivas e 5 gram-negativas), onde duas das substâncias isoladas mostraram ótima atividade contra todas as espécies bacterianas testadas, com valores de CIM <15 µg/mL.

Rauf *et al.* (2020) extraíram de raízes de *Diospyrus lotus* seis substâncias com alta atividade antibacteriana pelo método de difusão em poços em meio Ágar Mueller Hinton e testaram contra as espécies gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Streptococcus epidermidis*, por outro lado, essas substâncias não apresentaram efeito em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, ambas espécies gram-negativas.

Em outro estudo, Ravichandiran *et al.* (2019a) sintetizaram 29 compostos diferentes a partir da 1,4-naftoquinona e testaram contra sete espécies (*S. aureus* (ATCC 6538), *E. faecalis* (PCM 2673), *E. coli* (ATCC 8739), *S. bongori* (PCM 2552), *E. cloacae* (PCM 2569), *K. pneumoniae* (PCM1) e *P. aeruginosa* (PCM 2562), através do método de microdiluição. Entre os compostos testados, sete mostraram atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, com CIM entre 30–70 µg/mL. Outros compostos apresentaram atividade moderada a baixa contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella bongori* (70–150 µg/mL).

Estudos mais recentes vem particularmente focando no potencial antimicobacteriano de naftoquinonas. Jang *et al.* (Jang *et al.*, 2017) avaliaram o potencial de 13 substâncias contra seis cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra, H37Rv, KMRC 00116-00250, KMRC 00203-00197, KMRC 00120- 00137 e KMRC 00121-00341). Dentre as substâncias, uma mostrou-se bastante eficaz com valores de CIM entre 0,19–0,39 µg/ml e 0,78–1,56 µg/ml para todas as cepas testadas.

Naftoquinonas extraídas de *Moneses uniflora* também mostraram capacidade de inibir o crescimento de *M. tuberculosis*, avaliado através do método de viabilidade celular usando Resazurina, com valores de IC₅₀ de 5,4 µg/mL (Li, H. *et al.*, 2018). Compostos derivados de 1,4-naftoquinona mostraram-se promissores quando testados contra bactérias (Damianakos *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2016; Novais *et al.*, 2018; Ravichandiran *et al.*, 2019b; Sánchez-Calvo *et al.*, 2016), possibilitando que no futuro o leque de princípios ativos e medicamentos utilizados para tratar infecções bacterianas cresça.

Naftoquinonas demonstram atividade antiinflamatória através das ações em proteínas reguladoras, afetando várias vias de sinalização celular (Padhye *et al.*, 2012) e esse aspecto bioativo ainda está sendo estudado. Em um estudo realizado com *Cipura paludosa*, uma planta muito utilizada na região norte do Brasil para tratar inflamação e dor, os componentes isolados foram testados in vivo em camundongos Swiss, avaliando a espessura do edema de pata após inflamação forçada. Duas das substâncias testadas (euleutherinone e iso- euleutherinone) foram administradas via oral e intraperitoneal e foram capazes de reduzir o edema nos camundongos em 36 ± 7% e 58 ± 14% para as duas vias de administração (Tessele *et al.*, 2011).

Lomba *et al.* (2017) avaliaram o potencial de uma naftoquinona isolada de tubérculos de *Sinningia canescens* também em camundongos Swiss, através da mensuração de edema de pata, após indução inflamatória por carragenina. Os resultados se mostraram promissores com quantidades de 0,15 mg/kg reduzindo o edema e diminuindo níveis de citocinas pró-inflamatórias nos roedores. Resultados semelhantes foram mostrados com isolados de *Sinningia reitzii* (Soares *et al.*, 2017).

Em um estudo realizado por Dong *et al.* (2017), 10 substâncias foram extraídas de raízes de *Onosma paniculatum*. Todos os compostos foram testados para inibição de óxido nítrico (NO) em linhagem celular de macrófagos murinos (RAW 264.7), através do método de Griess, que dosa produtos de oxidação estáveis do metabolismo do NO. Os resultados mostraram

que seis das substâncias exibiram atividade significativamente alta na inibição da produção do NO ($IC_{50} = 0,4\text{--}4,7 \mu M$), e um composto mostrou atividade moderada ($IC_{50} = 16,5 \mu M$). N-metilarginina foi usada como controle positivo ($IC_{50} = 16,7 \mu M$). Resultados parecidos foram relatados com naftoquinonas produzidas pelo fungo *Talaromyces* spp. (Liu, H. et al., 2020) e de *Rubia cordifolia* (Ju Woo et al., 2017).

Rauf et al. (2020) em adição ao potencial antibacteriano, também avaliaram o perfil antinflamatório dos isolados de *Diospyrus lotus*. A atividade antinflamatória foi avaliada em camundongos BALB/c após inflamação induzida por carragenina, pelo método de mensuração do edema de pata, onde dois dos compostos apresentaram valores de redução no edema de 85,96% e 81,44%.

A atividade antiparasitária das naftoquinonas está entre as áreas biológicas mais significativas desses compostos. Muitos parasitas são susceptíveis ao estresse oxidativo, por isso, a produção de ROS ou a inibição de enzimas endógenas antioxidantes apresenta uma nova abordagem terapêutica no desenvolvimento de drogas antiparasitárias (Gómez-Estrada et al., 2012; Goyal; Alam & Bandyopadhyay, 2012).

O potencial de doze compostos derivados da 1,4-naftoquinona foi avaliado por Jentzsch et al. (2020) frente à linhagem celular de epitélio renal de primata (Vero ATCC CCL81) infectada com *Toxoplasma gondii*, para determinação do índice de infecção. Em adição, macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c infectados com *Leishmania major* foram coletados por aspiração e avaliados microscopicamente após fixação e coloração, além disso, uma linhagem celular de *Trypanosoma brucei* (Lister 427) foi tratada com os compostos e depois foi realizado o teste de viabilidade com Alamar Blue. Os resultados mostraram-se bons tanto em *T. gondii* quanto em *T. brucei*, com melhor seletividade para o primeiro. Os números mais promissores foram de $EC_{50} = 11,64 \mu M$ para o primeiro e $IC_{50} = 15,6 \mu M$ para o segundo. Para o teste de viabilidade celular um dos compostos apresentou resultados de $EC_{50} = 22,6 \mu M$.

No estudo realizado por Mahal et al. (2017), foram avaliados quinze compostos derivados de lausona contra *T. brucei* e *Entamoeba histolytica*. Os resultados mostraram que três das substâncias apresentaram atividade significativa contra *T. brucei*, com valores de $IC_{50} = 0,303\text{--}0,646 \mu M$, comparados a $IC_{50} = 0,005$ da pentamidina usada como controle positivo. Para *E. histolytica*, uma das substâncias apresentou boa atividade até na menor das doses (25 µg/mL), inibindo 70,6% do crescimento após 3 dias de tratamento, em comparação com 60,4% do metronidazol, usado como controle positivo. Kapadia et al. (2017) testaram menadiona contra *S. mansoni* incubados com diferentes quantidades do composto para avaliar viabilidade celular. Para confirmar o efeito nos parasitas, foi realizado o ensaio MTT baseado na redução de um corante tetrazólico amarelo para formazan de cor púrpura. Os resultados mostram números de $LC_{50} = 10,49 \pm 1,02 \mu M$, comparada a $0,81 \pm 0,31 \mu M$ alcançado com praziquantel como controle positivo.

Naftoquinonas são produtos naturais extremamente significantes e complexos, mostrando alta diversidade de atividades biológicas. Suas aplicações nas áreas citadas acima mostram grande eficácia e abrem portas para estudos futuros, mas talvez sua maior eficiência seja no âmbito antifúngico.

3.3 Potencial antifúngico de naftoquinonas

Existe um interesse significativo na pesquisa por extratos de plantas com atividades fungicidas que sejam menos agressivos ao meio ambiente e à saúde humana como os antifúngicos sintéticos, com as naftoquinonas assumindo papel protagonista nesses estudos. Como compostos, as naftoquinonas possuem característica de dois anéis fundidos relacionados ao naftaleno, que as torna altamente oxigenadas e, portanto, fáceis de reduzir, dando assim características fungicidas contra vários patógenos agrícolas e clínicos (Tabela 7). (Mahoney; Molyneux & Campbell, 2000; Moraes et al., 2018; Wianowska et al., 2016).

Essas propriedades únicas são atribuídas a sua habilidade de interagir com biomoléculas através de empilhamento π···π que se refere a ligações atraentes e não covalentes entre os anéis aromáticos (Johnson *et al.*, 2010), ligações de hidrogênio (Tu *et al.*, 2012), interações de Van der Walls, interações eletroestáticas junto com substâncias hidrofóbicas e interações de transferência de carga (Hughes *et al.*, 2011).

Tabela 7 - Atividade antifúngica de 1,4-naftoquinona.

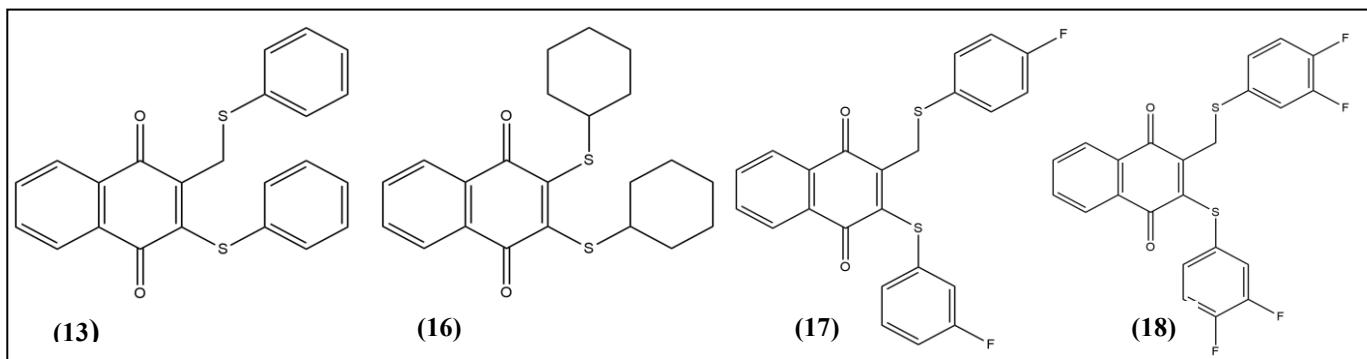
Fungo	Referência
<i>Cryptococcus neoformans</i> H99, <i>C. neoformans</i> VNI, <i>C. neoformans</i> VNII, <i>C. neoformans</i> VNIII, <i>C. neoformans</i> VNIV, <i>Cryptococcus gatti</i> VG1, <i>C. gatti</i> VGII, <i>C. gatti</i> VGIII, <i>C. gatti</i> VGIV	Sousa <i>et al.</i> , 2025
<i>Candida albicans</i> (ATCC 60193), <i>Candida albicans</i> (ATCC 36323), <i>Candida krusei</i> (ATCC 34135), <i>Candida tropicalis</i> (ATCC 13803), <i>Candida glabrata</i> (ATCC 2001), <i>Candida parapsilosis</i> (ATCC 22019), <i>Sporothrix brasiliensis</i> (CFP 00551), <i>Sporothrix schenckii</i> (CFP 00746), <i>Trichophyton mentagrophytes</i> (ATCC 9533), <i>Trichophyton rubrum</i> (ATCC 28189), <i>Fusarium oxysporum</i> (LM 5643)	Almeida <i>et al.</i> , 2024
<i>Aspergillus flavus</i> (ATCC 22546) e <i>A. flavus</i> (ATCC 96045)	Kim & Lee, 2020
<i>Candida albicans</i>	Egu <i>et al.</i> 2020
<i>Sporothrix schenckii</i> (ATCC 3228) e <i>S. brasiliensis</i> (CBS 133006)	Ferreira <i>et al.</i> 2019
<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	Wellington <i>et al.</i> 2019
<i>Candida albicans</i> (NCIM 3483) e <i>C. albicans</i> (NCIM 277)	Choudharu <i>et al.</i> 2013
<i>Candida albicans</i> (ATCC 444IPP), <i>C. albicans</i> (ATCC 10231) e <i>C. albicans</i> (ATCC 26790)	Rahmoun <i>et al.</i> 2012
<i>Candida albicans</i> (YFC 497), <i>C. albicans</i> (YFC 803), <i>C. glabrata</i> (YFC 501), <i>C. krusei</i> (YFC 827), <i>C. tropicalis</i> (YFC 052), <i>C. parapsilosis</i> (YFC 826), <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (YFC 250), <i>Cryptococcus neoformans</i> (YFC 513), <i>Trichosporon cutaneum</i> (YFC 517) e <i>Aspergillus fumigatus</i> (YFC 526)	Sasaki <i>et al.</i> 2002

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

Recentes estudos demonstraram o potencial de derivados de naftoquinonas como antifúngicos e sua ação depende da posição do substituinte no anel da naftoquinona (Sánchez-Calvo *et al.*, 2016). Ferreira *et al.* (Ferreira *et al.*, 2014) demonstraram que o composto denominado IVS320 (3a,10b-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphtho[2,3-d]furan-5,10-dione) apresentou os valores de CIM mais baixos frente a 89 culturas fúngicas, com média de CIM entre 3–5 µg/mL contra *Cryptococcus* spp., e de 5–28 µg/mL para fungos dermatófitos. Além disso, foram realizados testes em *C. albicans* (ATCC 36232) para averiguar o mecanismo de ação da substância na parede celular, na interação com o ergosterol, no controle osmótico através do efluxo de potássio e da ruptura da membrana, avaliando o vazamento de substâncias que são absorvidas a 260nm. Os resultados supõem que a substância desregulou o controle osmótico do fungo, com os valores de K+ extracelular alterados quando comparados ao grupo controle com Anfotericina B.

Em um estudo recente (Wellington; Nyoka & Megaw, 2019), foram sintetizadas 20 substâncias a partir da 1,4-naftoquinona com substitutos de sulfeto (Figura 7), onde 4 apresentaram valores de CIM semelhantes ou até menores que os obtidos com Anfotericina B (31,3 µg/mL) frente a *Candida albicans* ATCC 10231. Os resultados foram de 31,3 µg/mL para os compostos 13, 16 e 17 e de 23,4 µg/mL para o composto 18, valores muito bons quando comparados ao controle. Entretanto, os outros 16 compostos sintetizados demonstraram valores bem acima do ideal, dando a entender que possivelmente seu efeito se dá pelas posições dos grupos sulfetos adicionados.

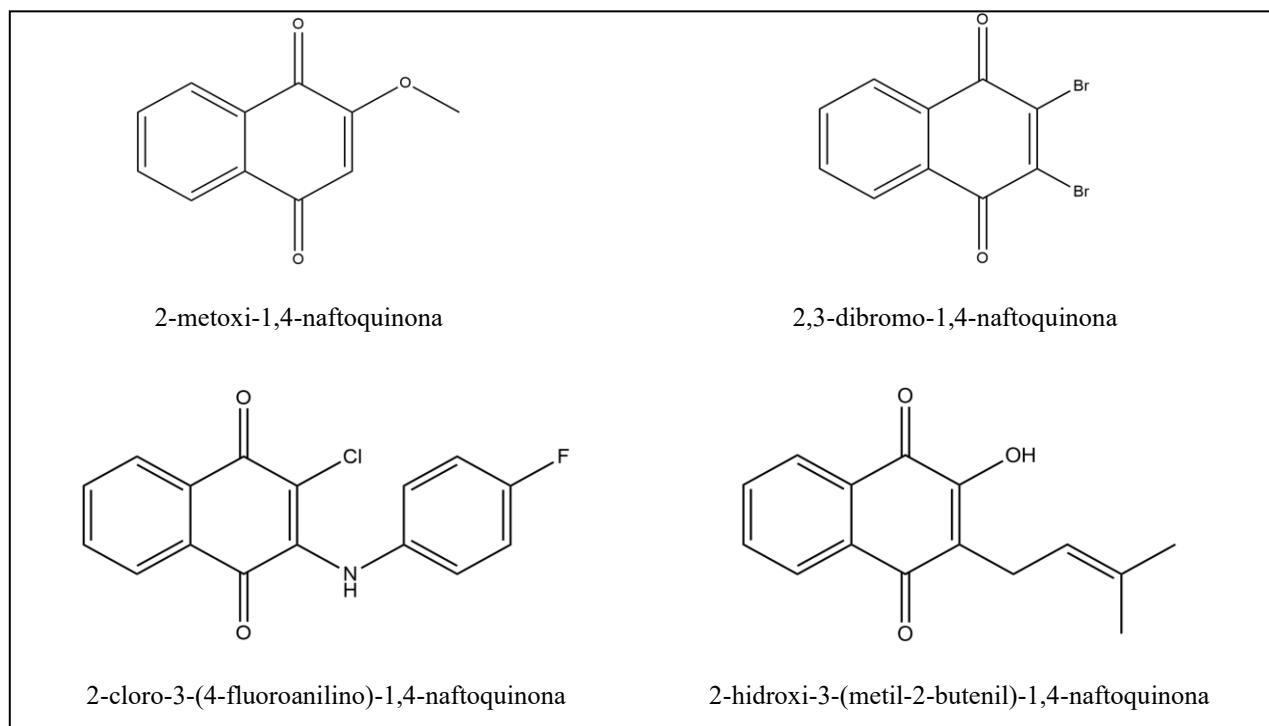
Figura 7 - Naftoquinonas com substituintes de sulfeto.



Fonte: Wellington; Nyoka & McGaw, 2019 (modificado).

O estudo realizado por Almeida e colaboradores consistiu na concentração inibitória mínima de naftoquinonas semissintéticas (Figura 8) como 2-hidroxi-3-(metil-2- butenil)-1,4-naftoquinona (Lapachol), 2-metoxi-1,4-naftoquinona, 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e 2-cloro-3-(4-fluoroanilino)-1,4- naftoquinona frente a cepas fúngicas de leveduras (*Candida albicans* ATCC 6019, *Candida albicans* ATCC 36323, *Candida krusei* ATCC 34135, *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida glabrata* ATCC 2001, *Candida parapsilosis* ATCC 22019), dermatófitos (*Sporothrix brasiliensis* CFP 00551, *Sporothrix schenckii* CFP 00746, *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9533, *Trichophyton rubrum* ATCC 28189) e filamentosos oportunistas (*Fusarium oxysporum* LM 5643). Nesse estudo foi demonstrado que a naftoquinona 2,3- dibromo-1,4-naftoquinona obteve o melhor resultado, variando de <1,56 µg/mL até 6,25 µg/mL para todas as cepas testadas (Almeida *et al*, 2024).

Figura 8 - Naftoquinonas semissintéticas.



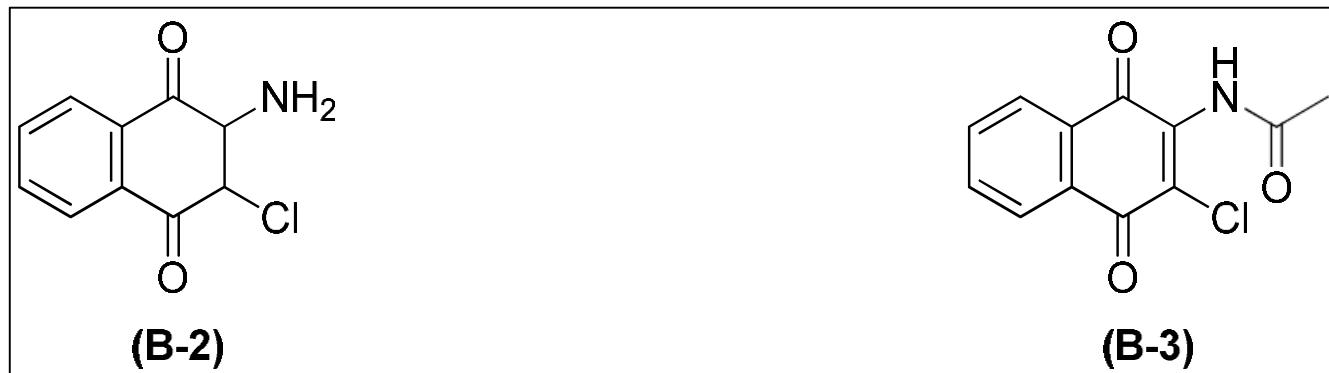
Fonte: Almeida *et al*, 2024 (modificado).

A atividade antifúngica de naftoquinonas semissintéticas também foi descrita frente a cepas de *Cryptococcus* spp. As naftoquinonas obtiveram valores de concentração inibitória mínima que variaram de 0,19 µg/mL a 1000 µg/mL, em especial 2-metoxi-1,4-naftoquinona que resultou em 3,12 µg/mL frente a *Cryptococcus neoformans* VNI e 2,3- dibromo-1,4-naftoquinona com 0,19 µg/mL em todas as cepas de *Cryptococcus*. Além disso, testes de sinergismos indicaram que a 2-metoxi-1,4-naftoquinona potencializou a atividade da anfotericina B, reduzindo sua concentração em 4,17 vezes (Sousa *et al.*, 2025).

A atividade antifúngica da lausona e oito derivados foi avaliada frente a três cepas ATCC de *Candida albicans* (444IPP, 10231 e 26790), no entanto, os valores de CIM observados foram de ≥ 512 µg/mL. Essa baixa atividade da lausona e seus derivados parece depender da posição da função cetona nos carbonos 2 e 4 adicionadas às moléculas (Rahmoun *et al.*, 2012).

No trabalho realizado por Choudhari *et al.* (Choudhari *et al.*, 2013), foram sintetizadas (Figura 9) e avaliadas nove substâncias frente a duas cepas-padrão de *C. albicans* (NCIM 3483 e NCIM 277) pelo método de difusão em disco. O composto denominado B-2 apresentou atividade inibitória contra *C. albicans* NCIM 3483 com halo de 31mm de diâmetro na concentração de 256 µg/mL, comparado ao fluconazol na concentração de 100 µg/mL. O composto B-3 apresentou atividade inibitória contra as duas cepas utilizadas, com halos de 15 mm de diâmetro nas concentrações de 256 µg/mL para *C. albicans* NCIM 3483 e 126 µg/mL para *C. albicans* NCIM 277.

Figura 9 - Derivados de 1,4-naftoquinona.



Fonte: Choudhari *et al.*, 2013 (modificado).

Um estudo recente (Egu *et al.*, 2020) sintetizaram 21 derivados de 1,4-naftoquinona que foram testados contra *C. albicans*. Os valores observados foram no intervalo de 1,6–12,5 µg/mL para todos os compostos, exceto os denominados 6, 7, 10, 11 e 16 que não apresentaram atividade. No entanto, o trabalho parece carecer de mais informações sobre a cepa utilizada e o uso de droga controle para comparação.

A atividade de naftoquinonas e seus derivados também é descrita frente a fungos filamentosos. Lausona, juglona, plumbagim e menodiona (vitamina K3) foram testadas em diferentes concentrações pelo método de difusão em disco frente a duas cepas-padrão de *Aspergillus flavus* (ATCC 22546 e ATCC 96045). A substância conhecida como juglona (hidroxi-1,4-naftoquinona) apresentou halos de inibição com diâmetro de $9,0 \pm 1,0$ e $14 \pm 1,0$ para *A. flavus* ATCC 22546 nas concentrações de 500 e 5000 ppm (partes por milhão), respectivamente. Para *A. flavus* (ATCC 96045), o plumbagim apresentou halos de diâmetro $12,0 \pm 0,0$ na concentração de 5000 ppm. Para controle, foram utilizados os fungicidas azoxistrobina e piraclostrobina nas concentrações de 10 e 100 ppm, respectivamente (Kim & Lee, 2020).

Moléculas derivadas de 1,2- e 1,4-naftoquinonas foram sintetizadas e avaliadas para seu potencial antifúngico frente a *Sporothrix schenckii* (ATCC 3228) e *S. brasiliensis* (CBS 133,006) pelo método de microdiluição em placas de 96 poços. Dos 17 compostos sintetizados, quatro apresentaram boa atividade contra *S. brasiliensis* com média dos valores de CIM entre 92,3–98,3 µg/mL. Para *S. schenckii* os valores médios de CIM ficaram entre 91,2–100 µg/mL. Além disso, foi avaliado também o sinergismo entre dois (6 e 10) dos compostos com o itraconazol, mostrando valores de 0,25 µg/mL para o composto 10 + itraconazol frente a *S. brasiliensis*, e 0,25 µg/mL para o composto 6 + itraconazol frente a *S. schenckii*, mostrando que uma combinação entre o composto 6 e o itraconazol resultou na diminuição da CIM para *S. schenckii* quando comparado ao tratamento apenas com o itraconazol (0,125 µg/mL) (Ferreira *et al.*, 2019).

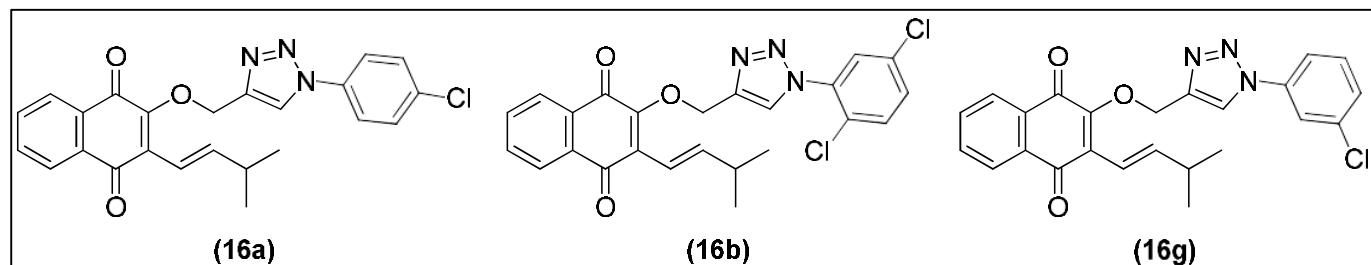
No trabalho realizado por Sasaki *et al.* (2002), foram avaliados quatro derivados de 1,4-naftoquinona frente a uma gama de espécies fúngicas (*Candida albicans* YFC 497, YFC 803, *C. glabrata* YFC 826, *C. krusei* YFC 827, *Saccharomyces cerevisiae* YFC 517, *Cryptococcus neoformans* YFC 513, *Trichosporon cutaneum* YFC 517 e *Aspergillus fumigatus* YFV 526) pelo método de microdiluição. Os resultados obtidos mostraram que o composto denominado shikonin foi o mais ativo frente a *C. krusei* com valor de CIM de 4 µg/mL em comparação a 64 µg/mL do fluconazol, e 4 µg/mL para *S. cerevisiae* em comparação a 8 µg/mL do fluconazol.

3.4 Toxicidade das naftoquinonas

A importância das naftoquinonas e seus derivados na produção de compostos com atividade antineoplásica e citotóxica se dá devido à habilidade dessas moléculas de produzir um ciclo redox parcial, gerando espécies reativas de oxigênio nas células, impondo a elas um ambiente de estresse oxidativo que consequentemente leva à morte celular (Li, W. *et al.*, 2017).

Em recente estudo, derivados do Lapachol (Figura 10) foram avaliados em células humanas SCC-4, SCC-9 e SCC-25 provenientes de carcinoma de células escamosas da pele de língua humana e fibroblastos gengivais primários (PCS- 201-018). Dos 35 compostos sintetizados, três (16a, 16b e 16g) foram capazes de induzir citotoxicidade nas três linhagens tumorais utilizadas e foram mais tóxicas e seletivas às células tumorais do que os controles utilizados (Lapachol e carboplatina). Para fibroblastos primários, o composto 16g apresentou IC₅₀ = 209.90 µM. Foi conduzida investigação do mecanismo de ação do composto e descartada a produção de ROS e ligação com o DNA. No entanto, 16g induziu desorganização do microtúbulo e estudos de modelagem molecular sugeriram um potencial mecanismo de ação relacionado com a inibição de topoisomerase e/ou atividade da isoenzima humana piruvato cinase M2 (hPKM2) (Cavalcanti Chipoline *et al.*, 2020).

Figura 10 - Derivados do lapachol com atividade citotóxica.



Fonte: Cavalcanti Chipoline *et al.*, 2020 (modificado).

Outro trabalho realizou e avaliou a síntese de treze derivados de 2-amino- 1,4-naftoquinona frente a quatro linhagens celulares, incluindo MCF- 7 (adenocarcinoma de mama), HL-60 (leucemia promielocítica aguda), U937 (linfoma

histiocítico) e HEK-293 (células renais embrionárias) pelo ensaio MTT. Os compostos denominados 5b e 5k demonstraram alta atividade citotóxica contra MCF-7 ($IC_{50} = 27,76$ e $27,86 \mu M$, respectivamente). Ao mesmo tempo, nenhum dos compostos sintetizados e testados apresentou citotoxicidade significativa frente a HEK-293. Através do ensaio V-FITC/PI foi possível a confirmação que os compostos 5b e 5k induziram apoptose através da via de morte celular (Gholampour *et al.*, 2020).

A atividade citotóxica de 2-acetyl-7-metoxinafto[2,3-b]furan-4,9-quinona foi avaliada frente a nove linhagens celulares, incluindo CCRF-CEM (leucemia linfocítica aguda), CCRF/ADR5000 (células leucêmicas multidroga resistente), MDA-MB231 (câncer de mama), MDA-MB231/BCRP (câncer de mama sub-linha resistente), HCT116 (p53^{+/+}) (câncer de cólon), HCT116 (p53^{-/-}) (câncer de cólon clone knockout), U87MG (glioblastoma), U87MG.ΔEGFR (glioblastoma sub-linha resistente) e HepG2 (hepatocarcinoma). Segundo do ensaio MTT, a substância mostrou IC_{50} de $0,79 \mu M$ (contra HepG2) até $3,26 \mu M$ (contra MDA-MB231/BCRP) nas nove linhagens testadas, enquanto o controle utilizado (doxorrbicina) mostrou IC_{50} de $0,40 \mu M$ (contra CCRF-CEM) até $91,37 \mu M$ (contra CEM/ADR5000). Valores de IC_{50} menores que $1 \mu M$ foram observados contra CCRF-CEM ($0,57 \mu M$) e U87MG.ΔEGFR ($0,96 \mu M$) (Kuete *et al.*, 2017).

Em relação a citotoxicidade das naftoquinonas, não foi demonstrada atividade hemolítica em testes realizados com sangue de camundongos e citotóxica contra linhagem celular de fibroblastos murinos (NIH3T3) (Freire *et al.*, 2010). Ramirez e colaboradores (Ramirez *et al.*, 2014) relataram o uso de doze naftoquinonas semissintéticas em linhagem celular de fibroblastos murinos (L929), onde nove das doze linhagens testadas demonstraram atividade citotóxica através da indução de formação de ROS e despolarização mitocondrial.

4. Considerações Finais

A análise dos estudos revisados evidencia que as naftoquinonas semissintéticas apresentam perfis antifúngicos consistentes e moduláveis, fortemente dependentes de suas características estruturais e das modificações químicas introduzidas. As relações entre estruturas e atividades discutidas ao longo deste artigo reforçam que pequenas alterações na polaridade, na posição dos substituintes e no potencial redox podem resultar em variações significativas na potência antifúngica e na seletividade celular, reforçando o potencial dessas moléculas como candidatos para pesquisas envolvendo a produção de novos agentes antifúngicos.

Os dados indicaram que a atuação das naftoquinonas envolve múltiplos mecanismos de ação, o que representa uma vantagem frente aos antifúngicos tradicionais que possuem alvos mais restritos. Essa multifuncionalidade sugere um potencial reduzido para o surgimento de resistência e amplia as possibilidades de uso dessas substâncias em estratégias combinatórias, especialmente em associação com antifúngicos de uso clínico, visando à otimização da eficácia terapêutica e atenuando os efeitos adversos.

Entretanto, pode-se notar que grande parte das evidências ainda se baseia em estudos *in vitro*, com número limitado de avaliações *in vivo* e escassez de informações farmacocinéticas e toxicológicas aprofundados. Assim, a translação do potencial antifúngico das naftoquinonas semissintéticas para aplicações clínicas depende do avanço de estudos pré-clínicos mais robustos, da padronização experimental e da elucidação detalhada dos alvos moleculares envolvidos.

Em síntese, as naftoquinonas semissintéticas configuram-se como plataformas químicas promissoras para a inovação no setor de fármacos antifúngicos, oferecendo oportunidades concretas para a expansão do arsenal terapêutico frente às micoses. O aprofundamento das investigações poderá consolidar essas moléculas não apenas como candidatos a novos fármacos, mas também contribuindo como ferramentas estratégias baseadas em naftoquinonas naturais e sintéticas, visando terapias mais eficazes e seguras.

Referências

- Ahmad, A., et al. (2008). Plumbagin-induced apoptosis of human breast cancer cells is mediated by inactivation of NF-κB and Bcl-2. *Journal of Cellular Biochemistry*, 105(6), 1461–1471.
- Albuquerque Maranhão, F. C., et al. (2019). Mycoses in northeastern Brazil: Epidemiology and prevalence of fungal species. *Brazilian Journal of Microbiology*, 50(4), 969–978.
- Allegra, S., et al. (2017). Pharmacokinetic evaluation of oral itraconazole for antifungal prophylaxis in children. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 44(11), 1083–1090.
- Almeida, J. D. R et al (2024). Antifungal potential, mechanism of action, and toxicity of 1,4-naphthoquinone derivatives. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 14 (2024) 3, 289–295.
- Aminin, D., & Polonik, S. (2020). 1,4-Naphthoquinones: Some biological properties and applications. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 68(1), 46–57.
- Babula, P., et al. (2009). Noteworthy secondary metabolites naphthoquinones: Their occurrence, pharmacological properties and analysis. *Current Pharmaceutical Analysis*, 5(1), 47–68.
- Bentley, R., & Gatenbeck, S. (1965). Naphthoquinone biosynthesis in molds: The mechanism for formation of mollisin. *Journal of the American Chemical Society*, 87(10), 2205–2210.
- Berkow, E. L., & Lockhart, S. R. (2018). Activity of CD101, a long-acting echinocandin, against clinical isolates of *Candida auris*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 90(3), 196–197.
- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical Pharmacology*, 133, 86–96.
- Cauchyanti Chipoline, I., et al. (2020). Molecular mechanism of action of new 1,4-naphthoquinones tethered to 1,2,3-1H-triazoles with cytotoxic and selective effect against oral squamous cell carcinoma. *Bioorganic Chemistry*, 101, 103984.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/>
- Chen, S. C. A., & Sorrell, T. C. (2017). Fluconazole. In Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs (7th ed., pp. 2756–2785). CRC Press.
- Choudhari, D., et al. (2013). Synthesis and biological activity of imidazole-based 1,4-naphthoquinones. *New Journal of Chemistry*, 44(17), 6889–6901.
- Damianakos, H., et al. (2012). Antimicrobial and cytotoxic isohexenylnaphthazarins from Arnebia euchroma. *Molecules*, 17(12), 14310–14322.
- Dong, M., et al. (2017). Naphthoquinones from *Onosma paniculatum* with potential anti-inflammatory activity. *Planta Medica*, 83(7), 631–635.
- Egu, S. A., et al. (2020). N-myristoyl transferase inhibitors with antifungal activity in quinolinequinone series. *Communication in Physical Sciences*, 5(4), 431–436.
- Eisner, T., Rossini, C., & Eisner, M. (2000). Chemical defense of an earwig (*Doru taeniatum*). *Chemoecology*, 10(2), 81–87.
- Fernandes, J. M. B., Vieira, L. T. & Castelhano, M. V. C. (2023). Revisão narrativa quanto metodologia científica significativa: reflexões técnico-formativas. *REDES – Revista Educacional da Sucesso*. 3(1), 1-7. ISSN: 2763-6704.
- Ferreira, M. do P. S. B. C., et al. (2014). Antifungal activity of synthetic naphthoquinones against dermatophytes and opportunistic fungi. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13(26).
- Ferreira, P. G., et al. (2019). Synthesis, stability studies, and antifungal evaluation of substituted 2,3-dihydrofuranonaphthoquinones. *Molecules*, 24(5), 928.
- Freire, C. P. V., et al. (2010). Synthesis and biological evaluation of substituted dihydrofuran naphthoquinones. *MedChemComm*, 1(3), 229–232.
- Fontefria, A. M., et al. (2018). Antifungals discovery: New strategies to combat resistance. *Letters in Applied Microbiology*, 66(1), 2–13.
- Furumoto, T. (2009). Biosynthetic origin of 2,3-epoxysesamone. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 73(11), 2535–2537.
- Futuro, D. O., et al. (2018). The antifungal activity of naphthoquinones: An integrative review. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 90(1), 1187–1214.
- Galgiani, J. N., et al. (2016). IDSA clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), e112–e146.
- Gholampour, M., et al. (2020). Novel 2-amino-1,4-naphthoquinone hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(21), 115718.
- Gómez-Estrada, H., et al. (2012). Actividad antimarial en vitro de *Tabebuia billbergii*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(2), 172–180.
- Grela, E., et al. (2018). Imaging of human cells exposed to amphotericin B. *Scientific Reports*, 8, 14076.
- Grela, E., et al. (2019). Modes of the antibiotic activity of amphotericin B. *Scientific Reports*, 9, 17029.
- Gupta, A. K., Daigle, D., & Foley, K. A. (2015). Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(2), 325–334.

- Hook, I., Mills, C., & Sheridan, H. (2014). Bioactive naphthoquinones from higher plants. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 41, pp. 119–160). Elsevier.
- Hsu, Y. L., et al. (2006). Plumbagin induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 cells through p53 accumulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(2), 484–494.
- Hu, Z., et al. (2017). Recent advances in ergosterol biosynthesis and regulation mechanisms in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biosciences*, 42(3), 493–504.
- Hughes, L. M., et al. (2011). Design of anti-parasitic and anti-fungal hydroxy-naphthoquinones less susceptible to drug resistance. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 177(1), 12–19.
- Inbaraj, J. J., & Chignell, C. F. (2004). Cytotoxic action of juglone and plumbagin: A mechanistic study using HaCaT keratinocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 17(1), 55–62.
- Itzel López López, L., et al. (2014). Naftoquinonas: Propiedades biológicas y síntesis de lawsona y derivados. *Vitae*, 21(3), 248–258.
- Jang, W. S., et al. (2017). Naphthofuroquinone derivatives show strong antimycobacterial activities. *Journal of Chemotherapy*, 29(6), 338–343.
- Jentzsch, J., et al. (2020). New antiparasitic bis-naphthoquinone derivatives. *Chemistry & Biodiversity*, 17(2), e1900597.
- Johnson, E. R., et al. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498–6506.
- Ju Woo, H., et al. (2017). Anti-inflammatory action of CMEP-NQ suppresses TLR4 signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, 205, 103–115.
- Kapadia, G. J., et al. (2017). Antiparasitic activity of menadione against *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, 167, 163–173.
- Kawiak, A., Zawacka-Pankau, J., & Lojkowska, E. (2012). Plumbagin induces apoptosis in Her2-overexpressing breast cancer cells. *Journal of Natural Products*, 75(4), 747–751.
- Khan, M. I. H., et al. (2016). Cytotoxic and antibacterial naphthoquinones from an endophytic fungus. *Toxicology Reports*, 3, 861–865.
- Kim, G., & Lee, S. E. (2020). Antifungal and antiaflatoxigenic properties of naphthoquinones. *Food Control*, 119, 107506.
- Kuck, D., et al. (2010). Nanaomycin A selectively inhibits DNMT3B. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(11), 3015–3023.
- Kuete, V., et al. (2017). Cytotoxicity and mode of action of a naturally occurring naphthoquinone. *Phytomedicine*, 33, 62–68.
- Kumagai, Y., et al. (2012). The chemical biology of naphthoquinones. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 221–247.
- Kurn, H., & Wadhwa, R. (2020). *Itraconazole*. StatPearls Publishing.
- Leading International Fungal Education. (2017). The burden of fungal disease: New evidence to show the scale of the problem across the globe. <http://www.life-worldwide.org/media-centre/article/the-burden-of-fungal-disease-new-evidence-to-show-the-scale-of-the-problem>
- Leyva, E., López, L. I., & García de la Cruz, R. F. (2017). Importancia química y biológica de las naftoquinonas: Revisión bibliográfica. Afinidad. <https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/320755>
- Li, H., et al. (2018). Antimycobacterial 1,4-naphthoquinone natural products from Moneses uniflora. *Phytochemistry Letters*, 27, 229–233.
- Liu, D., et al. (2020). Fetal outcomes after maternal exposure to oral antifungal agents during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*.
- Liu, H., et al. (2020). Naphthoquinone derivatives with anti-inflammatory activity from mangrove-derived endophytic fungus *Talaromyces* sp. SK-S009. *Molecules*, 25(3), 576.
- Lockhart, S. R. (2019). *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. Academic Press.
- Lomba, L. A., et al. (2017). A naphthoquinone from *Sinningia canescens* inhibits inflammation and fever in mice. *Inflammation*, 40(3), 1051–1061.
- López, L. I., Leyva, E., & García de la Cruz, R. F. (2011). Naftoquinonas: Más do que pigmentos naturais. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(1), 6–17.
- Mahal, K., et al. (2017). Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone Mannich bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 421–431.
- Mahoney, N., Molyneux, R. J., & Campbell, B. C. (2000). Regulation of aflatoxin production by naphthoquinones of walnut (*Juglans regia*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(9), 4418–4421.
- Manickam, M., et al. (2018). Investigation of chemical reactivity of 2-alkoxy-1,4-naphthoquinones and their anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(11), 2023–2028.
- Moraes, D. C., et al. (2018). β -Lapachone and α -nor-lapachone modulate *Candida albicans* viability and virulence factors. *Journal de Mycologie Médicale*, 28(2), 314–319.

- Nature Microbiology. (2017). Stop neglecting fungi. *Nature Microbiology*, 2, 17120.
- Nematollahi, A., Aminimoghadamfarouj, N., & Wiart, C. (2012). Reviews on 1,4-naphthoquinones from *Diospyros* L. *Pharmaceutical Biology*, 50(3), 381–392.
- Novais, J. S., et al. (2018). Antibacterial naphthoquinone derivatives targeting resistant Gram-negative bacteria in biofilms. *Microbial Pathogenesis*, 118, 105–114.
- Ozturk, I., Tunçel, A., Yurt, F., et al. (2020). Antifungal photodynamic activities of phthalocyanine derivatives on *Candida albicans*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 30, 101688.
- Pa, S. T., et al. (2015). Plumbagin induces G2/M arrest, apoptosis, and autophagy via p38 MAPK- and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways in human tongue squamous cell carcinoma cells. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 1601–1626.
- Padhye, S., et al. (2012). Perspectives on medicinal properties of plumbagin and its analogs. *Medicinal Research Reviews*, 32(6), 1131–1158.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Pereyra, C. E., et al. (2019). The diverse mechanisms and anticancer potential of naphthoquinones. *Cancer Cell International*, 19, 207.
- Perfect, J. R. (2017). The antifungal pipeline: A reality check. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(9), 603–616.
- Perry, N. B., Blunt, J. W., & Munro, M. H. G. (1991). A cytotoxic and antifungal 1,4-naphthoquinone and related compounds from a New Zealand brown alga, *Landsburgia quercifolia*. *Journal of Natural Products*, 54(4), 978–985.
- Pianalto, K. M., & Alspaugh, J. A. (2016). New horizons in antifungal therapy. *Journal of Fungi*, 2(4), 26.
- Qiu, J. X., et al. (2015). Plumbagin elicits differential proteomic responses in human prostate cancer cells. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 349–417.
- Radwan, M. A., et al. (2017). Oral administration of amphotericin B nanoparticles: Antifungal activity, bioavailability and toxicity in rats. *Drug Delivery*, 24(1), 40–50.
- Rahmoun, N. M., et al. (2012). Antibacterial and antifungal activity of lawsone and novel naphthoquinone derivatives. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 42(6), 270–275.
- Ramirez, O., et al. (2014). A small library of synthetic disubstituted 1,4-naphthoquinones induces ROS-mediated cell death. *PLoS ONE*, 9(9), e106828.
- Rauf, A., et al. (2020). Anti-inflammatory, antibacterial, toxicological profile, and in silico studies of dimeric naphthoquinones from *Diospyros lotus*. *BioMed Research International*, 2020, 7942549.
- Ravelo, Á. G., Estévez-Braun, A., & Pérez-Sacau, E. (2003). The chemistry and biology of lapachol and related natural products. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 29, pp. 719–760). Elsevier.
- Ravichandiran, P., et al. (2019a). 1,4-Naphthoquinone analogues: Potent antibacterial agents and mode of action evaluation. *Molecules*, 24(7), 1437.
- Ravichandiran, P., et al. (2019b). Synthesis and anticancer evaluation of 1,4-naphthoquinone derivatives. *ChemMedChem*, 14(5), 532–544.
- Reshma, R. S., et al. (2016). Plumbagin induces apoptosis in BRCA1/2-defective prostate cancer cells. *Pharmacological Research*, 105, 134–145.
- Revankar, S. G. (2017). Antifúngicos. Manuais MSD – Edição para profissionais. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/fungos/antif%C3%BAngicos>
- Richardson, M. D., & Warnock, D. W. (2012). Fungal infection. *Wiley-Blackwell*.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Ruther, J., Podsiadlowski, L., & Hilker, M. (2001). Quinones in cockchafers: Additional function of a sex attractant as an antimicrobial agent. *Chemoecology*, 11(4), 225–229.
- Sameni, S., & Hande, M. P. (2016). Plumbagin triggers DNA damage response and genome instability. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 256–268.
- Sánchez-Calvo, J. M., et al. (2016). Synthesis and antibacterial and antifungal activities of naphthoquinone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 25(6), 1274–1285.
- Sasaki, K., Abe, H., & Yoshizaki, F. (2002). In vitro antifungal activity of naphthoquinone derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(5), 669–670.
- Satoh, K., et al. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast. *Microbiology and Immunology*, 53(1), 41–44.
- Shukla, S., et al. (2007). Vitamin K3 and plumbagin are substrates of ABCG2. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(12), 3279–3286.
- Sinawe, H., & Casadeus, D. (2020). Ketoconazole. *StatPearls Publishing*.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9.

- Soares, A. S., et al. (2017). Naphthoquinones of *Sinningia reitzii* and anti-inflammatory/antinociceptive activities of 8-hydroxydehydronunnione. *Journal of Natural Products*, 80(6), 1837–1843.
- Sousa, E. T., Lopes, W. A., & Andrade, J. B. (2016). Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. *Química Nova*, 39(4), 486–495.
- Sousa, N. S. O. et al (2025). Antifungal Activity of Selected Naphthoquinones and Their Synergistic Combination with Amphotericin B Against *Cryptococcus neoformans* H99. *Antibiotics*, 14, 602.
- Teaford, H. R., et al. (2020). The many faces of itraconazole cardiac toxicity. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*.
- Tessele, P. B., et al. (2011). A new naphthoquinone isolated from the bulbs of *Cipura paludosa* and pharmacological activity of two main constituents. *Planta Medica*, 77(10), 1035–1043.
- Tevyashova, A. N., et al. (2020). Discovery of amphamide, a drug candidate for the second generation of polyene antibiotics. *ACS Infectious Diseases*, 6(8), 2029–2044.
- Trisuwan, K., et al. (2010). Anthraquinone, cyclopentanone, and naphthoquinone derivatives from sea fan-derived fungi *Fusarium* spp. *Journal of Natural Products*, 73(9), 1507–1511.
- Tu, M., et al. (2012). Exploring aromatic chemical space with NEAT: Novel and electronically equivalent aromatic template. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(5), 1114–1123.
- Vukić, M. D., et al. (2017). Antibacterial and cytotoxic activities of naphthoquinone pigments from *Onosma visianii*. *EXCLI Journal*, 16, 73–88.
- Wang, F., et al. (2015). Plumbagin induces cell cycle arrest and autophagy and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition involving PI3K/Akt/mTOR pathway in human pancreatic cancer cells. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 537–560.
- Wellington, K. W., Nyoka, N. B. P., & McGaw, L. J. (2019). Investigation of the antibacterial and antifungal activity of thiolated naphthoquinones. *Drug Development Research*, 80(3), 386–394.
- Wianowska, D., et al. (2016). Comparison of antifungal activity of extracts from different *Juglans regia* cultivars and juglone. *Microbial Pathogenesis*, 100, 263–267.
- Yamamoto, Y., et al. (2002). Isofuranonaphthoquinone derivatives from cultures of the lichen *Arthonia cinnabarina*. *Phytochemistry*, 60(7), 741–745.