



ACESSO ABERTO

AÇÃO ANTIFÚNGICA DA BETA-LAPACHONA FRENTE A CEPAS MULTIDROGAS RESISTENTES

Data de Recebimento:

17/04/2023

Data de Aceite:

11/12/2023

Data de Publicação:

10/01/2023

***Autor correspondente:**

Victor Lucas Cavalcanti
Fernandes Da Silva, victor.
lucass@ufpe.br

Citação:

DA SILVA, V. L. C. F. et al.
Ação antifúngica da beta-
lapachona frente a cepas
multidrogas resistentes. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 5, n. 1, 2024. [https://doi.
org/10.51161/rem/3694](https://doi.org/10.51161/rem/3694)

Victor Lucas Cavalcanti Fernandes Da Silva^{a*}, Anna Beatriz De Oliveira Barbosa ^a, Artur José Da Silva ^a, Maria Eliza Vieira De Santana ^a, Juliana Alves Miranda^a

^a Instituto Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901.

^b Departamento de Biofísica, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901.

RESUMO

Introdução: O uso excessivo de antimicrobianos resultou no aparecimento de cepas multidrogas resistentes (MDR). Infecções fúngicas resistentes são um problema de saúde devido à alta mortalidade associada a esses casos. A escassez na diversidade de antifúngicos contribui para o aumento de resistência, elevando também o uso de antimicrobianos de alta toxicidade. Entre as principais formas de escape contra antibióticos são: bomba de efluxo, reduzindo a concentração intracelular da droga, e o desenvolvimento de biofilmes, que impedem a chegada do agente antifúngico em seu local de ação. O estudo se propõe assimilar informações sobre o potencial antifúngico da β -lapachona e dissertar suas vantagens contra fungo emergentes. **Material e métodos:** Foram utilizadas as plataformas de pesquisa PubMed, ScienceDirect, Scielo. Utilizou-se dos descritivos “ β -lapachona” “Fungos emergentes”, “Mecanismos de resistência”. Os artigos escolhidos foram publicados em língua inglesa entre os anos 2018 e 2022. **Resultados:** Verificou-se o aumento de Espécies reativas De O₂ (ROS) (até 5x) na célula, o danificando estrutura do microrganismo, reduzindo os níveis de NAD(P)H devido à exaustão do ciclo de reduçãomitocôndria. A ação conjunta com fluconazol inibiu o crescimento de cepas resistentes, sinergia inibitória das bombas de efluxo, permitindo a permanência do antimicrobiano na célula. A β -lapachona foi capaz de reduzir a síntese de biofilmes em 95% para determinadas cepas e gerou queda de 88% no desempenho dos biofilmes. **Conclusão:** Portanto, os dados atuais demonstram resultados bastante promissores quanto ao possível uso desse antimicrobiano na clínica, associado a outras drogas ou isoladamente apresentando significativa eficácia contra mecanismos de resistência.

Palavras-chave: β -lapachona. Antifúngicos. Multidroga Resistente. Mecanismo de escape. Biofilme.

ABSTRACT

Introduction: The excessive use of antimicrobials has resulted in the emergence of multidrug resistant (MDR) strains. Resistant fungal infections are a health problem due to the high mortality associated with these cases. The shortage in the diversity of antifungals contributes to the increase in resistance, also increasing the use of highly toxic antimicrobials. Among the main forms of escape against antibiotics are: efflux pump, reducing the

intracellular concentration of the drug, and the development of biofilms, which prevent the arrival of the antifungal agent at its site of action. To assimilate information about the antifungal potential of β -lapachone and discuss its advantages against emerging fungi. **Methods:** PubMed, ScienceDirect, Scielo research platforms were used. The descriptives “ β -lapachona” “Emerging fungi”, “Resistance mechanisms” were used. The chosen articles were published in English between 2018 and 2022. **Results:** There was an increase in Reactive O₂ Species (ROS) (up to 5x) in the cell, damaging the structure of the microorganism, reducing NAD(P) levels H due to exhaustion of the reduction cycle in mitochondria. The joint action with fluconazole inhibited the growth of resistant strains, a synergistic effect that inhibited the efflux pumps, allowing the antimicrobial to remain in the cell. β -lapachone was able to reduce biofilm synthesis by 95% for certain strains and generated an 88% drop in biofilm performance. **Conclusion:** Therefore, current data demonstrate very promising results regarding the possible use of this antimicrobial in the clinic, associated with other drugs or alone, showing significant efficacy against resistance mechanisms.

Keywords: β -Lapachona; Antifungals; Multidrug Resistant; Escape mechanism; Biofilm.

1 INTRODUÇÃO

A utilização excessiva e imprópria de antimicrobianos nas últimas décadas deu origem a uma das maiores crises já enfrentadas pelo sistema de saúde: o surgimento de microrganismos multidrogas resistentes (MDR). Os impactos destes microrganismos podem afetar diretamente a saúde da sociedade, gerando complicações médicas, prolongamento do tratamento, aumento de mortalidade e custo terapêutico (JIM *et al.*, 2016).

Desta forma, MDRs, sejam eles fungos, bactérias ou vírus, também interferem indiretamente na economia, reduzindo a produtividade e aumento do custo de tratamento, bem como o investimento necessário para desenvolver novos fármacos e tecnologias. Entre as principais bactérias apresentadoras de resistência ao tratamento temos: Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; ANVISA, 2021).

A β -lapachona (3,4-diidro-2,2-dimetil-2H-naftol [1,2-b] pirano-5,6-diona) é uma ortonaftoquinona de fácil obtenção derivada do Ipê Roxo (*Handroanthus impetiginosus*), que cresce majoritariamente no Brasil (ALVES *et al.*, 2008). A β -lapachona, bem como outras ortonaftoquinonas similares, possuem um amplo espectro de aplicações como agente antibacteriano, antitumoral, anti-inflamatório e citoprotetor (GOMES *et al.*, 2021; FERNANDES *et al.*, 2020; KEE *et al.*, 2017; GU *et al.*, 2017; MEDEIROS *et al.*, 2010).

Devido ao uso indiscriminado de anti-fúngicos na medicina e agricultura, tem-se registrado um aumento na frequência de *Candidas spp.* multirresistentes (COLOMBO *et al.*, 2017). A espécie mais prevalente na clínica é a *C. albicans*, que apresenta diversos registros de resistência. Entretanto, espécies não-*albicans* também vêm preocupando as autoridades sanitárias, entre elas destacam-se a *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. auris* – espécie que se destaca pela baixa susceptibilidade ao fluconazol (LEE *et al.*, 2021; TREVIJANO-CONTADOR *et al.*, 2022; BEN-AMI *et al.*, 2017).

Lapachol e seus derivados têm demonstrado excelente potencial antimicrobiano, principalmente se associada ao antifúngico fluconazol, tornando-o um possível agente contra cepas resistentes (MORAES *et al.*, 2022). Com a crescente busca por antibióticos de amplo espectro, a β -lapachona se destaca por seus mecanismos de ação contra diversos microrganismos (BOMBAÇA *et al.*, 2021; FERGUSON *et al.*, 2019).

Sua atividade se estende sobre diversos gêneros de fungos, sendo considerado um promissor antifúngico contra *Candida spp.* de característica resistente e oportunista, *Saccharomyces cerevisiae* e outros fungos dimórficos (BENEDETTI *et al.*, 2019; BRILHANTE *et al.*, 2016), desta forma o interesse no uso clínico vem crescendo exponencialmente.

Com o intuito de promover uma rápida e eficaz fonte de conhecimento, esta revisão visa assimilar as principais informações na literatura envolvendo o potencial antimicrobiano da “ β -lapachona” frente a microrganismos multirresistentes, no caso desse artigo estritamente cepas fúngicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa de artigos científicos dentro do “Pubmed”, “Science Direct”, “Scielo”, “Scopus” e “Biblioteca Virtual de Saúde”, utilizando-se dos descritivos “ β -lapachona”, “Biofilmes”, “Mecanismos de resistência” e “Antifúngico”.

Foram utilizados como critérios de inclusão: Estudos *in vitro* e *in vivo* usando modelos animais, publicados entre os anos de 2014 a 2022, priorizando trabalhos escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Foram utilizados como critérios de exclusão: Artigos de revisão sistemática da literatura, dissertações e teses de defesa de título e trabalhos fora do período de publicação anteriormente citado.

Na primeira etapa de seleção os artigos foram organizados por titulação, selecionados os títulos que correspondiam aos descritores da busca, esta quantidade de artigos então foi afinada à medida que a leitura crítica dos seus resumos para averiguação se realmente se enquadram nos critérios de seleção estabelecidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ARTIGOS ENCONTRADOS E SELECIONADOS

Utilizados os descritores citados anteriormente em diferentes plataformas de busca, foram encontrados ao todo 50 artigos, onde seus títulos foram indicados pelas plataformas de pesquisa acadêmica. Desta forma, 28 trabalhos científicos passaram para a segunda etapa, sendo selecionados a partir dos critérios de inclusão e análise dos resumos e da temática, visando criar um padrão revisional, descartando conforme os critérios de exclusão. Após cuidadosa averiguação de conteúdo e selecionados aqueles artigos que, além de se enquadrar na temática, respeitam o período de publicação e os critérios de inclusão, 12 trabalhos acadêmicos foram incluídos como fonte de desenvolvimento de discussão neste trabalho.

3.2 AÇÃO DA β -LAPACHONA CONTRA MECANISMOS DE RESISTÊNCIA FÚNGICA

3.2.1 BOMBA DE EFLUXO

Os principais mecanismos de microrganismos multidrogas resistentes (MDR), como, por exemplo, a *Candida glabrata*, estão relacionados com bombas de efluxo na membrana citoplasmática. Essas proteínas transportam as drogas do meio intra para o extracelular, reduzindo sua concentração e conseqüentemente modificando seu efeito sobre as células fúngicas. Recentes estudos visam potenciais substâncias capazes de driblar esse mecanismo de resistência. O sistema de transportadores ABC é um dos principais envolvidos com a resistência de cepas de *Candida albicans* a drogas antimicrobianas como o fluconazol (MASAKAZU *et al.*, 2022).

O uso combinado da β -lapachona junto ao fluconazol, este último que é largamente utilizado para tratar infecções fúngicas, apresentaram um ótimo sinergismo capaz de aperfeiçoar sua ação fungicida frente a cepas produtoras de bombas ABC. A sensibilidade do microrganismo se expressa na formação de halo de inibição dentro do crescimento da cultura e a medida qualitativa da droga é determinada pelo diâmetro do halo. Estudando o comportamento de crescimento das cepas CaCdr2p+ e CaMdr1p+, produtoras de bombas de efluxo tipo ABC, em presença da β -lapachona no meio, foi possível observar a formação de halo de inibição de crescimento, diâmetro igual ou maior que 6 mm, demonstrando eficácia contra as bombas de efluxo, mesmo na ausência do fluconazol esse efeito foi registrado, indicando, portanto, sua eficácia contra cepas que superexpressam de bombas de efluxo (MORAES *et al.*, 2020a)

A *Candida albicans*, levedura causadora de diversas infecções hospitalares, apresenta essa bombas ABC e, conseqüentemente, torna-se resistente ao fluconazol, visto isto o uso conjunto a β -lapachona abre uma alternativa de tratamento destas infecções. A combinação das drogas demonstrou bons resultados, obtendo um valor de FICI (sigla em inglês para *fractional inhibitory concentration index*) dentro do padrão (0,5<FICI<4,0) característico de sinergia. Comparado ao Fluconazol, a β -lapachona apresentou uma MIC 10x menor em cepas *S. cerevisie* CaCdr2p+ e 5x menor em *S. cerevisie* CaMdr1p+, (95-142) *Candida Albicans* e (PRI) *C. albicans*, apresentaram MIC 5x e 1.2x menor respectivamente, demonstrando então a necessidade de menor concentração da droga para inibir as cepas apresentadas, um bom sinal para ser levado em estudos voltados para a área de pesquisa em tratamento clínicos.(MORAES *et al.*, 2020b).

A exposição de fungos superexpressores de bombas de efluxo à combinação de fluconazol e β -lapachona se expressa na diminuição da atividade destes transportadores transmembranas, indicando que a principal interação entre os antibióticos é a inibição de bombas de efluxos. O mecanismo funcional dos transportadores (ABC) consiste no consumo ativo de ATP para reduzir a concentração da droga do citoplasma da célula fúngica. A provável ação da β -lapachona sobre esses transportadores é a hidrólise do ATP, evitando assim o funcionamento da proteína, entretanto a inibição do transportador não requer exclusivamente a redução da ação da ATPase, tornando mais claro a atividade sinérgica da β -lapachona e fluconazol (MORAES *et al.*, 2022).

Os derivados do lapachol e norlapachol são capazes inibir o funcionamento de bombas de efluxo do tipo (NorA) encontrada em cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) (FIGUEREDO *et al.*, 2020), demonstrando a eficácia das naftoquinonas contra cepas de fungos e bactérias multidroga resistentes.

3.2.2 FORMAÇÃO DE BIOFILME

Os fatores de virulência são características muito importantes para estabelecer uma infecção, elevando a capacidade dos microrganismos escaparem das ações estressoras dos fármacos e ambiente, conferindo também uma forma de disseminação. Um destes fatores é a morfogênese, a capacidade de remodelar a sua estrutura morfológica de levedura para hifas ou vice-versa. A produção de biofilme lhe confere proteção contra agentes externos e permite maior aderência em superfícies e produção de cápsula polissacarídica que evita a entrada do fármaco para seus sítios de ação. A produção de manoproteínas, glicossacarídeos próximos à parede celular das leveduras, conferem a elas aderência a superfícies e a células do hospedeiro, a β -lapachona revelou-se um satisfatório inibidor de tais glicossacarídeos, proporcionando a diminuição de virulência e disseminação do microrganismo. (BOROVIKOVA *et al.*, 2016).

Quando a β -lapachona é administrada em cepas PRI de *C. albicans*, demonstrou-se eficácia

superior a 90% contra morfoneogênes, evitando o mecanismo de fuga do fungo - mesmo que em baixas concentrações. Averiguou-se que conforme o aumento da concentração da β -lapachona existia uma maior inibição na produção e biofilme, indicando assim uma dose dependência da β -lapachona, em concentrações mais altas do fármaco os efeitos sobre o biofilme foram mais expressivos. O biofilme é um fator importante que confere proteção mecânica em cepas **PRI**, demonstrando que o uso da β -lapachona reduz a virulência desta cepa. (MORAES *et al.*, 2018).

Em isolados clínicos, a β -lapachona foi capaz de inibir o crescimento de diversas espécies de *Candida sp.* azole-resistentes em 24h com um MIC de (4-16 μ g/mL), reduzindo também a viabilidade celular após o tratamento. Além de inibir a formação de biofilmes em concentrações baixas, o antibiótico discutido apresentou ação contra biofilmes maduros de *Candida spp.*, comprovando sua eficácia na integridade do biofilme e em sua produção, esse aspecto da β -lapachona confere abertura para estudos de seu uso como sanitizante, entretanto para reduzir os filmes maduros ou pré-formados são necessárias altas concentrações da droga, um contra já que as concentrações ideais podem ser tornar muito altas. (SILVA *et al.*, 2020; BRILHANTE *et al.*, 2016).

Em outros gêneros de fungos, com bastante impacto sobre a saúde pública, o *C. posadasii* e *H. capsulatum* são fungo dimórfico, que apresentam variação entre hifas e leveduras. A β -lapachona demonstrou boa eficácia sobre estes fungos, em baixas concentrações, já pode ser observada a diminuição de ergosterol da parede celular destes microrganismos, sendo verificada uma dose-dependência entre redução de ergosterol e concentração de β -lapachona. Esta redução de ergosterol promove um aumento na permeabilidade da membrana celular, facilitando assim a entrada de outros fármacos em seus sítios de ação (SILVA *et al.*, 2020). Além das técnicas usuais de administração do fármaco, estudo com o encapsulamento em lisossomos demonstrou bons níveis de inibição mesmo com uma concentração mais baixa da β -lapachona (<4 mg/L), aumentando a eficiência da molécula no interior de células leveduriformes. (CAVALCANTI *et al.*, 2015).

3.2.3 ESTRESSE OXIDATIVO (PRODUÇÃO DE ROS)

Determinadas cepas de leveduras possuem alguns fatores como o Yap1 e Snf1 que possibilitam a sobrevivência do fungo, mesmo na presença de estresse oxidativo, contornando a ação de fármacos que atuam sobre estas vias. A β -lapachona pode levar a uma exaustão de NAD(P)H, fator com capacidade redutora, por uma superprodução de ROS (sigla em inglês para *reactive oxygen species*). A supressão do fator yap1 Δ pela β -lapachona simultaneamente ao acúmulo de ROS dentro da célula produz danos a diversas estruturas celulares, entre elas o DNA, proteínas citoplasmáticas e lipídeos. A atividade antifúngica da β -lapachona sofre uma drástica queda em cepas com deleção no gene rho0, responsável pela via respiratória, indicando que o aumento de ROS intracelular está relacionado com a mitocôndria. (ANAISSI *et al.*, 2018).

β -Lapachona é um potente estressor celular, através do ciclo redox de O₂ diretamente proporcional à concentração exposta, capaz de despolarizar a membrana mitocondrial, organela essencial para o funcionamento celular. Sem a mitocondrial o microrganismo dependente de O₂ sofre uma grande abate energético, implicando a este reduzir suas funções metabólicas, outro ponto anteriormente comentado sobre a β -lapachona é a sua capacidade de consumo de ATP, levando a uma carência energética celular. (RAMOS-PÉREZ *et al.*, 2014).

A ação das ROS sobre o DNA é pode levar a danos irreversíveis e a diversos problemas de transcrição e tradução, o que pode aumentar o número de proteínas disfuncionais. Foi observado que

a administração de β -lapachona em cepas leveduriformes elevou a proporção de alterações e danos na estrutura dos microrganismos, podendo-se visualizar mediante técnicas de microscopia eletrônica, bem como redução de concentração de célula em uma colônia e um polimorfismo característico de células apoptóticas. (BRILHANTE *et al.*, 2016)

4 CONCLUSÃO

O surgimento de novas cepas resistentes é um problema atual que vem ganhando cada vez mais visibilidade, devido ao aumento de casos relatados. Entre estes casos de resistência farmacológica as infecções fúngicas são de grande importância, pela dificuldade do tratamento e seu impacto na saúde, principalmente de pessoas imunodeprimidas. A β -lapachona entra nesse cenário atuando sobre os principais mecanismos de defesa destes fungos resistentes, com ou sem a administração com outras drogas os resultados de seu uso na área experimental foram bastante promissores.

O objetivo de coletar informações sobre a ação da β -lapachona sobre cepas fúngicas e comprovar que seus efeitos trazem uma clara inibição de mecanismos de defesa foram alcançados. Em suma, pode-se inferir que o derivado do lapachol (β -lapachona) possui um promissor efeito antimicrobiano, como destacado no artigo, em cepas de fungos (MDR), neutralizando e/ou reduzindo a capacidade de escape destes microrganismos, atuando em seus fatores de virulência e resistência farmacológica. A ação individual da β -lapachona demonstrou eficácia antibiótica, com comprovado efeito inibidor de cepas fúngicas em *in vitro* e em *in vivo*. Proporcionando também sinergia com outros fármacos (ex. fluconazol), potencializando seus efeitos antimicrobianos, mesmo em cepas positivas para seus inibidores. Concluindo, ainda existe uma escassez de estudos *in vitro*, principalmente em fase pré-clínica e clínica desta droga no que diz respeito à sua ação antifúngica, mesmo apresentando bons resultados *in vitro* não só para fungos, mas também outros microrganismos, sendo necessário o desenvolvimento de novas metodologias experimentais para levar essa substância à clínica.

REFERÊNCIAS

ALVES, G. M. C. *et al.* Purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. *Química Nova*, v. 31, p. 413–416, 2008.

ANAISSE-AFONSO, L. *et al.* Lawsons, Juglone, and β -Lapachone Derivatives with Enhanced Mitochondrial-Based Toxicity. *ACS chemical biology*, v. 13, n. 8, p. 1950–1957, 17 ago. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual: Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-publica-manual-sobre-microrganismos-multirresistentes>. Acesso em: 27 maio 2023.

BEN-AMI, R. *et al.* Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, p. 195–203, fev. 2017.

BENEDETTI, V. P. *et al.* ERG11 gene polymorphisms and susceptibility to fluconazole in *Candida* isolates from diabetic and kidney transplant patients. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, v. 52, p. e20180473, 7 mar. 2019.

BOMBAÇA, A. C. S. *et al.* Novel N,N-di-alkyl-naphthoimidazolium derivative of β -lapachone impaired *Trypanosoma cruzi* mitochondrial electron transport system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 135, p. 111186, mar. 2021.

BOROVIKOVA, D. *et al.* Anhydrobiosis in yeast: cell wall mannoproteins are important for yeast *Saccharomyces cerevisiae* resistance to dehydration. **Yeast**, v. 33, n. 8, p. 347–353, ago. 2016.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Terpinen-4-ol, tyrosol, and β -lapachone as potential antifungals against dimorphic fungi. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, n. 4, p. 917–924, 2016.

CAVALCANTI, I. M. F. *et al.* Antimicrobial activity of β -lapachone encapsulated into liposomes against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Cryptococcus neoformans* clinical strains. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 2, p. 103–108, jun. 2015.

COLOMBO, A. L.; JÚNIOR, J. N. De A.; GUINEA, Jesus. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p. 528–538, dez. 2017.

FERGUSON, S. A. *et al.* Microtiter Screening Reveals Oxygen-Dependent Antimicrobial Activity of Natural Products Against Mastitis-Causing Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1995, 2019.

FERNANDES, A. W. C. *et al.* Anti-biofilm Effect of β -Lapachone and Lapachol Oxime Against Isolates of *Staphylococcus aureus*. **Current Microbiology**, v. 77, n. 2, p. 204–209, fev. 2020.

FIGUEREDO, F. G. *et al.* Effect of hydroxyamines derived from lapachol and norlachol against *Staphylococcus aureus* strains carrying the NorA efflux pump. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 84, p. 104370, Out. 2020.

GOMES, C. L. *et al.* β -lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, jun. 2021.

GU, D. R. *et al.* The inhibitory effect of β -lapachone on RANKL-induced osteoclastogenesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 482, n. 4, p. 1073–1079, 22 jan. 2017.

KEE, J.-Y. *et al.* β -Lapachone suppresses the lung metastasis of melanoma via the MAPK signaling pathway. **PloS One**, v. 12, n. 5, p. e0176937, 2017.

LEE, Y. *et al.* Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390–3411, 22 mar. 2021.

MASAKAZU N. *et al.* Inhibitor-Resistant Mutants Give Important Insights into *Candida albicans* ABC Transporter Cdr1 Substrate Specificity and Help Elucidate Efflux Pump Inhibition. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 1, p. e01748-21, jan. 2022.

MEDEIROS, C. S. *et al.* Antifungal activity of the naphthoquinone β -lapachone against disseminated infection with *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in dexamethasone-immunosuppressed Swiss mice. **Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 43, n. 4, p. 345–349, abr. 2010.

MORAES, D. C. *et al.* Effects of β -lapachone and β -nor-lapachone on multidrug efflux transporters and biofilms of *Candida glabrata*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 116749, 1 jun. 2022.

MORAES, D. C. *et al.* β -lapachone and α -nor-lapachone modulate *Candida albicans* viability and virulence factors. **Journal De Mycologie Medicale**, v. 28, n. 2, p. 314–319, jun. 2018.

MORAES, Daniel Clemente *et al.* Synergistic interactions between β -lapachone and fluconazole in the inhibition of CaCdr2p and CaMdr1p in *Candida albicans*. **Revista Iberoamericana De Micologia**, v. 37, n. 3–4, p. 104–106, 2020.

MORAES, Daniel Clemente DE *et al.* β -Lapachone enhances the antifungal activity of fluconazole against a Pdr5p-mediated resistant *Saccharomyces cerevisiae* strain. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 1051–1060, set. 2020.

O'NEIL J. Review: Tackling drug-resistant infections Globally: Final Report and recommendations. **United Kingdom**. Disponível em: <https://amr-review.org/>. Acesso em: 27 maio 2023.

RAMOS-PÉREZ, C. *et al.* Yeast cytotoxic sensitivity to the antitumour agent β -lapachone depends mainly on oxidative stress and is largely independent of microtubule- or topoisomerase-mediated DNA damage. **Biochemical Pharmacology**, v. 92, n. 2, p. 206–219, 15 nov. 2014.

SILVA, C. R. DA *et al.* Antifungal activity of β -lapachone against azole-resistant *Candida spp.* and its aspects upon biofilm formation. **Future Microbiology**, v. 15, p. 1543–1554, out. 2020.

TREVIJANO-CONTADOR, N. *et al.* Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in *Candida parapsilosis* in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 11, p. ofac605, nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial resistance**. Geneva, Suíça: WHO Document Production Services, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>. Acesso em: 27 maio 2023.