

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 21/02/2026

Maria Beatriz Silva Costa

**Síntese, Atividades Antibacteriana, Antimicobacteriana e Toxicidade de
Bavachalcona e Análogos**

São José do Rio Preto
2024

Maria Beatriz Silva Costa

**Síntese, Atividades Antibacteriana, Antimicobacteriana e Toxicidade de
Bavachalcona e Análogos**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de doutorado, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: Capes / FAPEAM/ Processo
88887.487717/2020-00

Orientador: Prof. Dr. Luis Octavio Regasini

**São José do Rio Preto
2024**

C837s Costa, Maria Beatriz Silva
Síntese, atividades antibacteriana, antimicobacteriana e toxicidade de bavachalcona e análogos / Maria Beatriz Silva Costa. -- São José do Rio Preto, 2024
142 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto
Orientador: Luis Octávio Regasini

1. Antibacteriana. 2. Antimicobacteriana. 3. Bavachalcona. 4. Tuberculose. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Maria Beatriz Silva Costa

**Síntese, Atividades Antibacteriana, Antimicobacteriana e Toxicidade de
Bavachalcona e Análogos**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de doutorado, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: Capes / FAPEAM/ Processo
88887.487717/2020-00

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini (Orientador)
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof. Dr. Carlos Henrique G. Martins
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Prof. Dra. Janaina de Cássia Orlandi Sardi
Universidade de Guarulhos -UNG

Prof. Dr. Guilherme Dilarri
Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC

Profa. Dra. Camila Martins de Oliveira
Universidade Federal de Rondonópolis – UFR

**São José do Rio Preto
21 de fevereiro de 2024**

*Dedico este trabalho à minha família,
especialmente, aos meus pais, **Joaquina e Expedito**,
ao meu irmão **Adriano** e ao meu esposo **Gustavo**.*

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Este trabalho também foi financiado pelo Governo do Estado do Amazonas com recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM.

Agradeço primeiramente à Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada, sem Ele eu não teria conseguido.

Aos meus pais Joaquina e Expedito, pelo amor incondicional e pela paciência. Por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de estudar, acreditando e respeitando minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos, serei imensamente grata.

Ao meu irmão Adriano, que também me ajudou intensamente nessa caminhada acadêmica, confiando e me ajudando para que eu superasse as dificuldades e alcançasse meus objetivos.

Ao meu esposo, Gustavo por compreender a importância dessa conquista e aceitar a minha ausência quando necessário, me dando força sempre para superar os medos e anseios da universidade e da vida.

À **Capes** e **FAPEAM**, pela bolsa concedida, a **Fapesp** e **CNPq** pelos auxílios financeiros que foram essenciais na realização da pesquisa.

Ao meu orientador **Dr. Luis Octavio Regasini**, o qual eu admiro e sou muito grata pela oportunidade de aprendizado e incentivo, como também por toda sua paciência, sabedoria e discernimento para dirigir com coerência este trabalho.

À **Dra. Leticia Ribeiro de Assis**, que tive a honra de conhecer, obrigada por todos os ensinamentos, auxílio profissional e pessoal, pelas inúmeras ajudas, conversas, e momentos de descontrações.

Ao Prof. Dr. **Carlos Henrique Gomes Martins** e as suas alunas, Universidade Federal de Uberlândia, Laboratório de Ensaios Antimicrobianos – LEA, pela realização dos ensaios antibacterianos e antimicobacterianos.

Ao Prof. Dr. **Emerson Silva Lima** e as suas alunas, Universidade Federal do Amazonas, Laboratório de Ciências Farmacêuticas, pela realização dos ensaios de citotoxicidade.

A Profa. Dr. **Janaina de Cássia Orlandi Sardi**, Universidade de Guarulhos, pela realização dos ensaios de citotoxicidade em *Galleria mellonella*.

Ao Me. **Guilherme Dilarri** e Prof. Dr. **Henrique Ferreira**, membros do Laboratório de Genética de Bactérias, Instituto de Biociências, UNESP/Rio Claro, pela realização dos ensaios de permeação em membrana.

Ao Prof. Dr. **Fernando Rogério Pavan**, e seus alunos pela realização dos experimentos antimicobacterianos.

Ao Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos – LAQ, onde desenvolvi toda a parte experimental química. Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram com esse trabalho, especialmente a **Leticia Ribeiro de Assis**, **Julyanna Andrade**, **Reinaldo Theodoro**, **Giovana Martinez**, **Dinis Caina**, e **Graciele de Moraes**.

Ao Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, UNESP/São José do Rio Preto (FAPESP – Processo nº 2009/53989-4), especialmente, ao Dr. **Fábio Moraes**, pela realização dos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear. À Me. **Dani C Oliveira Lisboa**, Laboratório de Bioenergia (UNESP/São José do Rio Preto), pelas análises de HPLC. Ao pesquisador **João Bronzel**, pelos experimentos de espectrometria de massas.

Por fim e não menos importante, quero expressar meu profundo apreço pela amizade e apoio contínuo que recebi de cada um de vocês, em especial **Jéssica Vani**, **Matheus Mello**, **Vanessa Benato**, **Vanessa Hentges**, **Erika Orozco**, **Sâmily Moraes**, **Ailson Dias**, **Bruno Baldo**, **Luane Oliveira**. Esta conquista não teria sido possível sem a presença calorosa e encorajadora de meus amigos ao meu lado. Que nossas amizades continuem a florescer e que possamos compartilhar muitas mais vitórias juntos.

RESUMO

As enfermidades causadas por bactérias apresentam um desafio para a saúde mundial, afetando milhões de indivíduos em escala global. No contexto brasileiro, uma das doenças bacterianas mais comuns e capaz de ocasionar complicações graves é a tuberculose, sendo uma das dez principais causas de mortalidade. Assim, os fármacos antibacterianos, incluindo os tuberculostáticos, são cruciais à manutenção da expectativa de vida. Inúmeras razões justificam a necessidade por novos agentes antibacterianos, destacando-se a elevada taxa de morbimortalidade e o surgimento de cepas resistentes a antibióticos. Diante disso, a presente tese teve como objetivo a síntese e avaliação antibacteriana e antimicobacteriana de bavachalcona (**BVC**), uma chalcona tri-hidroxilada e C-isoprenilada. Considerando as evidências das propriedades farmacológicas de **BVC**, foi planejada e sintetizada uma série de 16 análogos chalcônicos de **BVC** com modificações no anel B. Dentre esses, onze análogos são chalconas conhecidas e oito são substâncias inéditas. As substâncias foram sintetizadas em cinco etapas, incluindo iodação regioseletiva, condensação de Claisen-Schmidt, proteção/desproteção com o grupo metoximetila e acoplamento de Suzuki-Miyuara, obtendo rendimentos globais de 1 a 22%. A atividade antibacteriana da **BVC** e análogos foi avaliada *in vitro* contra espécies Gram-positivas, Gram-negativas e micobactérias. **BVC** e seus análogos tiveram ação antibacteriana contra *Streptococcus sanguinis* (CIM = 6,25 - 12,5 µg/mL), *Streptococcus sobrinus* (CIM = 3,12–25 µg/mL), e *Streptococcus mutans* (CIM = 3,12 – 25 µg/mL). A atividade antimicobacteriana de **BVC** e análogos foi avaliada contra *M. tuberculosis* H37Rv e mostraram efeitos contra *M. tuberculosis* (CIM₉₀ = 2,56 -18,64 µg/mL). Os análogos **BVC 12**, **BVC 14** e **BVC 16** foram os mais promissores, uma vez que apresentaram os menores valores de CIM contra *M. tuberculosis* H37Rv e baixa toxicidade contra fibroblastos de pulmão humano e larvas de *Galleria mellonella*. Esses resultados corroboraram **BVC** e análogos como hits para a descoberta de novos agentes capazes de combater bactérias patogênicas humanas.

Palavras-chave: Antibacteriana. Antimicobacteriana. Bavachalcona. Tuberculose

ABSTRACT

Diseases caused by bacteria present a challenge to global health, affecting millions of individuals on a global scale. In the Brazilian context, one of the most common bacterial diseases capable of causing serious complications is tuberculosis, being one of the ten main causes of mortality. Thus, antibacterial drugs, including tuberculostatics, are crucial ones for maintaining life expectancy. Several reasons justify the need for new antibacterial agents, highlighting the high morbidity and mortality rates and the emergence of antibiotic-resistant strains. Therefore, the present thesis aimed the synthesis and antibacterial evaluation of bavachalcone (**BVC**), a trihydroxylated and C-isoprenylated chalcone. Considering the evidences of the pharmacological properties of **BVC**, a series of 16 chalconic analogs of **BVC** was designed and synthesized with modifications in the B ring. Among these, eleven analogs are known chalcones and eight are new ones. Compounds were synthesized in five steps, including regioselective iodination, Claisen-Schmidt condensation, protection/deprotection with methoxymethyl group and Suzuki-Miyaura coupling, obtaining overall yields ranging from 1 to 22%. The antibacterial activity of **BVC** and analogs was evaluated *in vitro* against Gram-positive, Gram-negative and mycobacteria species. **BVC** and its analogs have antibacterial activity against *Streptococcus sanguinis* (MIC = 6,25 - 12,5 µg/mL), *Streptococcus sobrinus* (MIC = 3,12–25 µg/mL) and *Streptococcus mutans* (MIC = 3,12 – 25 µg/mL). The antimycobacterial activity of **BVC** and analogs was evaluated against *M. tuberculosis* H37Rv and demonstrated effects against *M. tuberculosis* (MIC₉₀=2.56 -18.64 µg/mL). The analogs **BVC 12**, **BVC 14** and **BVC 16** were the most promising compounds, and they presented the lowest MIC values against *M. tuberculosis* H37Rv and low toxicity against human lung fibroblasts and *Galleria mellonella* larvae. These results corroborated **BVC** and analogs as hits for the discovery of new agents able to combat human pathogenic bacteria.

Keywords: Antibacterial. Antimycobacterial. Bavachalcone. Tuberculosis

FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil habitantes) por UF.....	21
Figura 2. Estrutura de Bavachalcona (BVC).....	23
Figura 3. Fármacos administrados no tratamento de TB.....	27
Figura 4. Fármacos administrados no tratamento de MDR-TB e XDR-TB.....	27
Figura 5. Planejamento molecular dos análogos de BVC , explorando o anel chalcônico B por meio de substituintes (R) eletrodoadores e eletroaceptores.....	36

CAPÍTULO II

Figura 1. Efeito do BVC e BVC 2 na formação de biofilme de <i>S. sanguinis</i> (ATCC 10556). As barras pontilhadas representam os valores de CIMB ₅₀ . As linhas representam a densidade ótica (A _{595 nm}).....	56
Figura 2. Efeito de BVC 12 , BVC 14 e BVC 16 na formação de biofilme de <i>S. aureus</i> (ATCC 6538). As barras pontilhadas representam os valores de CIMB ₅₀ . As linhas representam a densidade ótica (A _{595 nm}).....	77
Figura 3. Porcentagem de células de <i>S. aureus</i> com membranas rompidas. C: células tratadas com BVC; PC: células tratadas com nisina (controle positivo) e NC: células tratadas com 1% de DMSO (controle negativo).....	58
Figura 4. Microscopia de fluorescência de <i>S. aureus</i> corado com iodeto de propídio e SYTO9. (A) controle negativo (células tratadas com 1% de DMSO); (B) controle positivo (células tratadas com nisina a 5,0 µg/mL). (C) células tratadas com BVC 100 µg/mL em DMSO por 15 minutos. Ampliação de 100x, barra de escala 2 µm.....	59
Figura 5. Porcentagem de células de <i>S. aureus</i> com membranas rompidas. C: células tratadas com BVC 16 e BVC 12 ; PC: células tratadas com nisina (controle positivo) e NC: células tratadas com 1% de DMSO (controle negativo).....	59
Figura 6. Microscopia de fluorescência de <i>S. aureus</i> corado com iodeto de propídio e SYTO9. (A) controle negativo (células tratadas com 1% de DMSO); (B) controle positivo (células tratadas com nisina a 5,0 µg/mL). (C) células tratadas com BVC 14 100 µg/mL em DMSO por 15 minutos. Ampliação de 100x, barra de escala 2 µm.....	60
Figura 7. Microscopia de fluorescência de <i>S. aureus</i> corado com iodeto de propídio e SYTO9. (A) controle negativo (células tratadas com 1% de DMSO); (B) controle positivo (células tratadas com nisina a 5,0 µg/mL). (C) células tratadas com BVC 12 100 µg/mL em DMSO por 15 minutos. Ampliação de 100x, barra de escala 2 µm.....	60
Figura 8. Efeito de BVC na viabilidade de células de fibroblastos pulmonares humanos. Os resultados são expressos como médias ± 4.....	62
Figura 9. Efeito de BVC 2 na viabilidade de células de fibroblastos pulmonares humanos. Os resultados são expressos como médias ± 4.....	62
Figura 10. Efeito de BVC 12 na viabilidade de células de fibroblastos pulmonares humanos. Os resultados são expressos como médias ± 4.....	63
Figura 11. Efeito de BVC 14 na viabilidade de células de fibroblastos pulmonares humanos. Os resultados são expressos como médias ± 4.....	64
Figura 12. Efeito de BVC 16 na viabilidade de células de fibroblastos pulmonares humanos. Os resultados são expressos como médias ± 4.....	65

Figura 13. Efeito letal de BVC nas larvas de <i>Galleria mellonella</i>	65
Figura 14. Efeito de BVC 12 e BVC 16 na viabilidade da <i>Galleria mellonella</i> em porcentagem.....	65

CAPÍTULO III

Figura 1. Espectro RMN 1H de BVC (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	98
Figura 2. Espectro RMN 13C de BVC (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	99
Figura 3. HPLC Cromatograma do composto BVC. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	99
Figura 4. Espectro de massas BVC	100
Figura 5. Espectro RMN 1H de BVC 1 (Acetona-d ₆ ; 600 MHz)	101
Figura 6. Espectro RMN 13C de BVC 1 (Acetona-d ₆ ; 150 MHz)	101
Figura 7. HPLC Cromatograma do composto BVC 1. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	102
Figura 8. Espectro de massas BVC-1	102
Figura 9. Espectro RMN 1H de BVC 2 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	103
Figura 10. Espectro RMN 13C de BVC 2 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	104
Figura 11. HPLC Cromatograma do composto BVC 2. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	104
Figura 12. Espectro de massas BVC 2	104
Figura 13. Espectro RMN BVC 3 (acetona-d ₆ ; 600 MHz).....	106
Figura 14. Espectro RMN 13C de BVC 3 (acetone-d ₆ ; 150 MHz)	107
Figura 15. HPLC Cromatograma do composto BVC 3. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	107
Figura 16. Espectro de massas BVC 3	108
Figura 17. Espectro RMN 1H de BVC 4 (Acetona-d ₆ ; 600MHz)	109
Figura 18. Espectro RMN 13C de BVC 4(Acetona-d ₆ ;150 MHz)	110
Figura 19. HPLC Cromatograma do composto BVC 4. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	110
Figura 20. Espectro RMN 1H de BVC 5 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	111
Figura 21. Espectro RMN 13C de BVC 5 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	112
Figura 22. HPLC Cromatograma do composto BVC 5. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	112
Figura 23. Espectro de Massas BVC 5.	113
Figura 24. Espectro RMN 1H de BVC 6 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	114
Figura 25. Espectro RMN 13C de BVC 6 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	114
Figura 26. HPLC Cromatograma do composto BVC 6. Metanol:Água (75:25), 254 nm.....	115
Figura 27. Espectro de massas de BVC 6.....	115
Figura 28. Espectro RMN 1H de BVC 7 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	116
Figura 29. Espectro RMN 13C de BVC 7 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	117
Figura 30. HPLC Cromatograma do composto BVC 7. Metanol:Água (8:2), 254 nm.....	117
Figura 31. Espectro de Massas BVC 7	118
Figura 32. Espectro RMN 1H de BVC 8 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	119
Figura 33. Espectro RMN 13C de BVC 8 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	119
Figura 34.HPLC Cromatograma do composto BVC 8. Metanol:Água (8:2), 254 nm.....	120
Figura 35. Espectro de massas BVC 8	120
Figura 36. Espectro RMN 1H de BVC 9 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	121
Figura 37. Espectro RMN 13C de BVC 9 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	122
Figura 38. HPLC Cromatograma do composto BVC 9. Metanol:Água (8:2), 254 nm.....	122
Figura 39. Espectro de massas de BVC 9.....	123
Figura 40. Espectro RMN 1H de BVC 10 (CDCl ₃ , 600 MHz)	124
Figura 41. Espectro RMN 13C de BVC 10 (CDCl ₃ , 150 MHz).....	125

Figura 42. HPLC Cromatograma do composto BVC 10. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	125
Figura 43. Espectro de Massas BVC 10.....	126
Figura 44. Espectro RMN 1H de BVC 11 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	127
Figura 45. Espectro RMN 13C de BVC 11 (CDCl ₃ ; 150 MHz).....	127
Figura 46. HPLC Cromatograma do composto BVC 11. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	128
Figura 47. Espectro de Massas BVC 11	128
Figura 48. Espectro RMN 1H de BVC 12 (CDCl ₃ ; 600 MHz)	129
Figura 49. Espectro RMN 13C de BVC 12 (CDCl ₃ ; 150 MHz).....	129
Figura 50. HPLC Cromatograma do composto BVC 12. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	130
Figura 51. Espectro de Massas BVC 12	130
Figura 52. Espectro RMN 1H de BVC 13 (CDCl ₃ ; 600 MHz)	131
Figura 53. Espectro RMN 13C de BVC 13 (CDCl ₃ ; 150 MHz).....	131
Figura 54. HPLC Cromatograma do composto BVC 13. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	132
Figura 55. Espectro RMN 1H de BVC 14 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	133
Figura 56. Espectro RMN 13C de BVC 14 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	133
Figura 57. HPLC Cromatograma do composto BVC 14. Metanol:Água (75:25), 254 nm....	134
Figura 58. Espectro de Massas BVC 14.....	134
Figura 59. Espectro RMN 1H de BVC 15 (acetona-d ₆ ; 600 MHz)	135
Figura 60. Espectro RMN 13C de BVC 15 (acetona-d ₆ ; 150 MHz)	135
Figura 61. HPLC Cromatograma do composto BVC 15. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	136
Figura 62. Espectro de Massas BVC 15	136
Figura 63. Espectro RMN 1H de BVC 16 (CDCl ₃ ; 600 MHz)	137
Figura 64. Espectro RMN 13C de BVC 16 (CDCl ₃ ; 150 MHz).....	137
Figura 65. HPLC Cromatograma do composto BVC 16. Metanol:Água (80:20), 254 nm....	138
Figura 66. Espectro de Massas BVC 16	138

QUADROS

CAPÍTULO I

Quadro 1. Lista de Patógenos Prioritários para Pesquisa e Desenvolvimento de Novos Fármacos Antibacterianos.....	26
Quadro 2. Doenças associadas a bactérias patogênicas.....	28

TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela1. Atividade contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de BVC e seus análogos (BVC 1– BVC 16).....	51
Tabela 2 Atividade antibacteriana de BVC ,seus análogos e controles positivos.....	53
Tabela 3. Efeito sinérgico de BVC e BVC 2 e Clorexidina.....	55
Tabela 4. Efeito sinérgico de análogos de BVC e tetraciclina.....	55
Tabela 5. Propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e <i>druglikeness</i> de BVC e análogos selecionados.....	67

ESQUEMAS

CAPÍTULO I

Esquema 1. Síntese total BVC por Sugamoto et al (2011): (a) MOMCl, K ₂ CO ₃ , Acetona, 0 °C → rt: 3h; (b) cloreto de 3,3-dimetilalila, acetona, 0 °C → rt: 24 h; (c) 4-metoximetoxibenzaldeído, 3M NaOH, EtOH, rt; 24 h; (d) Montmorilonita K10, CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C → rt: 0.5 h; (e) 3M HCl, MeOH, 0 °C; 0.5 h, 0 °C → rt.....	34
Esquema 2. Síntese total BVC por Wang et al (2015): (a) NaH, MOMCl, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h; (b) NIS, DMF, 70 °C, 10h (c) KOH, etanol, água, 0 °C; 0 °C → rt; 12 h, (d) Cs ₂ CO ₃ , PdCl ₂ (dppf), DMF, 70 °C, 2 h (e) 2M HCl, MeOH, 0 °C; 6 h, 0 °C → 50 °C.....	35

CAPÍTULO II

Esquema 1. Síntese total de BVC : (a) NIS, p-TsOH.H ₂ O, ACN, 0 °C → rt , 14 h; (b) MOMCl, K ₂ CO ₃ , Acetona, 0 °C → rt, 2h; (c) 4-metoximetoxibenzaldeído, KOH, etanol, água, 0 °C; 0 °C → rt; 4 h; (d) éster pinacol do ácido isoprenilborônico, Cs ₂ CO ₃ , PdCl ₂ (dppf), DMF, 70 °C, 2 h; (e) HCl 1 mol L ⁻¹ , MeOH:THF (1:1), 55 °C, 6h.....	49
Esquema 2. Rota sintética para chalconas (BVC-1-16). a) condições reacionais para chalconas C1-C16 : 60% KOH, EtOH, rt.....	50
Esquema 3. Preparo de R.1 (éster pinacol do ácido isoprenilborônico).....	50
Esquema 4. Relação estrutura-atividade antimicobacteriana de BVC e seus análogos.....	52

ABREVIACÕES E SBOLOS

ADME: absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ATCC: American Type Culture Collection

BBB: blood-brain barrier

BHI – Brain Heart Infusion

BVC: Bavachalcona

CBM: concentração bactericida mínima

CIF: concentração inibitória fracionada

CIM: concentração inibitória mínima

CIMB₅₀: concentração inibitória mínima capaz de inibir em 50% a formação de biofilme.

d: duplete

dd: duplo duplete

ddd: triplo duplete

DNA: cido desoxirribonucleico

FDA: Food and Drug Administration

Hab. – habitantes

HBA: hydrogen bond acceptor

HBD: hydrogen bond donor

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

ICIF: ndice de concentração inibitória fracionada

INH: isoniazida

ITU - Infecções do Trato Urinrio

J: constante de acoplamento

log *P*: log do coeficiente de partio

log *S*: log da constante de solubilidade

m: multiplete

MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis

MOM: metoximetila

MR: Molar Refraction

MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

MS: mass spectrometry
MSSA: Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus*
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*
MW: mass weight
NA: número de átomos
NROT: number of rotatable bonds
NTM: nontuberculous mycobacteria
P&D: pesquisa e desenvolvimento
PAD: photodiode array detector
PBS – Phosphate Buffered Saline
PN: produtos naturais
REMA: Resazurin Microtiter Assay
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
RMP: rifampicina
RNA: Ácido ribonucleico
RR-TB: rifampicin resistance
SAR: structure-activity relationship
SUS - Sistema Único de Saúde
TB: tuberculose
TPSA: Topological Polar Surface Area
UF – unidades da federação
UFC: unidades formadoras de colônia
WHO: World Health Organization
XDR-TB: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis
 δ : deslocamento químico

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: Introdução geral, revisão da literatura e objetivos

1. Introdução Geral.....	19
2. Revisão da literatura.....	22
2.1 Resistência a fármacos.....	22
2.2 Bactérias patogênicas	26
2.2.1 Bactérias Gram-Positivas	26
2.2.2 Bactérias Gram-Negativas.....	28
2.2.3 Micobactérias.....	29
2.3 Atividade Antimicrobiana de Bavachalcona.....	29
2.4 Síntese Total de Bavachalcona (BVC)	30
3. Objetivos	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos detalhados capítulo II.....	32
3.3 Objetivos detalhados do Capítulo III.....	33

CAPÍTULO II: Atividade antibacteriana e antimicobacteriana de Bavachalcona e análogos

1. Introdução.....	36
2. Materiais e Métodos.....	37
2.1 Bavachalcona (BVC) e análogos (BVC 1-16).	37
2.2 Procedimentos de síntese.....	38
2.3 Ensaio antimicobacterianos.....	39
2.4 Ensaio antibacterianos	40
2.5 Efeito sinérgico	41
2.6 Ensaio antibiofilme.....	42
2.6.1 Ensaio antibiofilme de BVC	42
2.6.2 Ensaio antibiofilme dos análogos de BVC	42
2.7 Ensaio de Rompimento de Membrana.....	44
2.8 Ensaio de toxicidade.....	44

2.8.1 Toxicidade contra fibroblastos de pulmão humano	44
2.8.2 Toxicidade contra larvas de <i>Galleria mellonella</i>	45
3. Resultados e Discussões	46
3.1 Síntese da Bavachalcona e Análogos (BVC 1 a BVC-16)	46
3.1.1 Síntese da Bavachalcona (BVC)	46
3.1.2 Síntese dos análogos BVC 1 a BVC 16	47
3.2 Atividade antimicobacteriana	48
3.3 Atividades antibacteriana	50
3.4 Efeito sinérgico de BVC e seus análogos com fármacos antibacterianos	53
3.5 Ensaio de atividade antibiofilme	53
3.6 Ensaio de rompimento de membrana	55
3.7 Ensaio de toxicidade	59
3.7.1 Toxicidade contra fibroblastos de pulmão humano	59
3.7.2 Toxicidade contra <i>Galleria mellonella</i>	62
3.8 Investigação <i>in silico</i> das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e druglikeness.....	63
4. Conclusões.....	67
 CAPÍTULO III: Referências e Material Suplementar	
REFERÊNCIAS	69
MATERIAL SUPLEMENTAR	78

CAPÍTULO I

Introdução geral, revisão da literatura e objetivos

Capítulo I

1. Introdução Geral

As doenças bacterianas representam uma preocupação de saúde pública global, afetando milhões de pessoas em todo o mundo (OPAS, 2024). Infecções bacterianas são frequentemente desencadeadores de complicações agudas. O impacto global da morbidade e mortalidade associada a essas condições é substancial, atingindo significativamente a qualidade de vida e os sistemas de saúde em todo o mundo (WHO, 2017).

No Brasil, uma das condições bacterianas mais prevalentes e severas é a tuberculose, sendo considerada uma das dez principais causas de morte no país. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2022 foram registrados 78.057 casos novos da doença, com uma taxa de incidência de 36,3 casos por 100 mil habitantes. As Unidades da Federação (UF) que apresentaram populações sob maior risco de adoecimento por TB foram Amazonas (84,1 casos por 100 mil hab.), Roraima (75,9 casos por 100 mil hab.) e Rio de Janeiro (68,6 casos por 100 mil hab.) Um total de 13 UF registraram coeficiente de incidência superior ao nacional (36,3 casos por 100 mil hab.) (Figura 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2023).

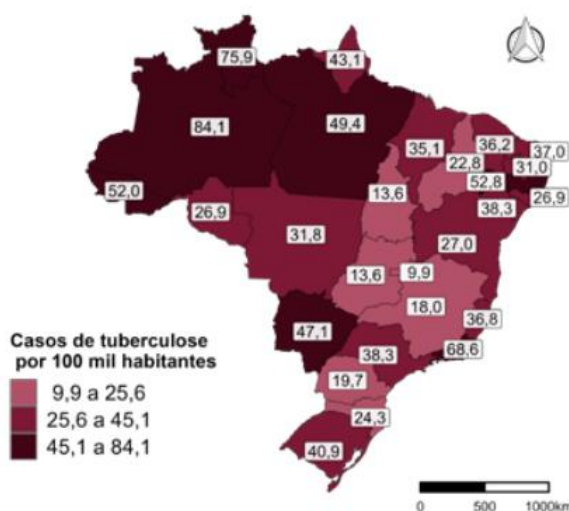


Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil habitantes) por UF (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2023).

As maiores taxas de incidência de TB são em áreas urbanas e em populações vulneráveis, como pessoas em situação de rua, usuários de drogas, pessoas privadas de liberdade, entre outros. A desigualdade social e a falta de acesso a serviços de saúde adequados contribuem para o aumento do número de casos e para a disseminação da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2019).

O controle da tuberculose no Brasil é realizado por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), que disponibiliza tratamento gratuito e universal para os pacientes diagnosticados com a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2022). No entanto, a tuberculose é um desafio no Brasil, sendo necessários investimentos em políticas públicas e em pesquisa para reduzir os índices de incidência e mortalidade pela doença.

Os desafios relacionados à tuberculose incluem o diagnóstico tardio, o tratamento prolongado e a resistência aos fármacos. A coinfeção com o HIV contribui para a complexidade do manejo da tuberculose. Além disso, a urbanização irracional, a desigualdade social e as condições de vida precárias em algumas áreas do Brasil podem favorecer a propagação da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2021).

A resistência aos fármacos é um desafio crescente no tratamento das doenças infecciosas. Segundo um relatório liderado pelo economista britânico Jim O'Neill, em 2016, cerca de 700.000 pessoas morrem a cada ano devido a infecções resistentes a antibióticos em todo o mundo, e esse número pode aumentar para 10 milhões de mortes por ano até 2050, caso não sejam tomadas medidas urgentes para enfrentar o problema (JIM O'NEILL, 2016).

Durante o tratamento da tuberculose, alguns desafios específicos podem surgir, especialmente em casos graves que podem exigir entubamento e suporte respiratório. E esses pacientes podem estar mais suscetíveis a infecções respiratórias secundárias, incluindo pneumonia causada por microrganismos oportunistas (WHO, 2019). Essa situação exige esforços para o desenvolvimento de novos antimicobacterianos e para aprimorar os existentes. É fundamental que haja uma abordagem global e colaborativa para lidar com a resistência aos antibióticos e outras ameaças à saúde pública, incluindo investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas farmacoterapias, aprimoramento das medidas de prevenção e controle de infecções, conscientização da população e fortalecimento dos sistemas de saúde.

Nesse contexto, os fármacos tuberculostáticos são cruciais para manter a expectativa de vida, especialmente em pacientes HIV positivos. Inúmeras razões justificam a necessidade de novos agentes antimicobacterianos, destacando-se a alta morbidade e mortalidade da tuberculose. O ressurgimento de cepas multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB), além das características morfofisiológicas peculiares do *Mycobacterium tuberculosis*, bem como as diferentes formas fenotípicas (ativas ou latentes), representam desafios para a descoberta de tuberculostáticos. Esforços são urgentes para descobrir e desenvolver fármacos contra a tuberculose com padrões estruturais e mecanísticos inovadores.

A busca por terapias alternativas e complementares para o tratamento da tuberculose tem aumentado devido à necessidade de abordagens mais eficazes e acessíveis, especialmente

em regiões onde o acesso aos medicamentos convencionais é limitado. Plantas medicinais e seus extratos e substâncias têm despertado interesse contínuo devido às suas propriedades terapêuticas. As fontes naturais oferecem uma fonte rica de substâncias bioativas, como alcaloides, flavonoides e terpenoides, que demonstraram atividade contra o *M. tuberculosis* (KARIMI et al., 2021; ZHANG et al., 2023).

As chalconas são flavonoides encontrados em plantas e com ampla distribuição em várias famílias BOTÂNICAS. Estruturalmente são formadas por duas unidades benzênicas (anéis A e B), separadas por uma cetona α,β -insaturada (DEWICK, 2009)(SALEHI et al., 2020; VÁSQUEZ-MARTÍNEZ et al., 2019). A bavachalcona (**BVC**) é uma chalcona tri-hidroxilada e C-isoprenilada na posição 5' (Figura 2), que foi isolada primeiramente de *Psoralea corylifolia* (Fabaceae) (BHALLA; NAYAK; DEV, 1968) e pode ser obtida por síntese para fins de pesquisa e desenvolvimento de substâncias bioativas.

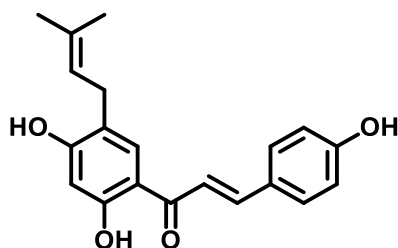


Figura 2. Estrutura de bavachalcona (**BVC**)

A presente tese objetivou a síntese e avaliação biológica de bavachalcona (**BVC**) e análogos chalcônicos, utilizando-se uma rota sintética que incluiu reações de iodação, uso de grupos protetores, condensação de Claisen-Schmidt e acoplamento de Suzuki. A atividade antimicobacteriana foi determinada contra a cepa suscetível H37Rv, indicando valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM). As substâncias antimicobacterianas tiveram sua toxicidade avaliada contra fibroblastos pulmonares humanos (MRC-5) e larvas de *Galleria mellonella*.

Selecionamos **BVC** como protótipo para planejar 16 análogos (**BVC 1–BVC 16**) com modificações no anel B. As substâncias foram sintetizadas e avaliadas *in vitro* contra bactérias patogênicas humanas, incluindo micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*), bactérias Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Helicobacter pylori*) e bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus* e *Streptococcus mutans*). Além disso, as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e *druglikeness* de **BVC** e seus análogos foram preditas por análises *in silico*.

Essa tese foi organizada em três capítulos (I–III). O capítulo I apresentou uma revisão da literatura sobre o problema de patógenos bacterianos e a relevância de chalconas preniladas naturais como agentes antibacterianos. Entre os produtos naturais, destacamos **BVC** e sua atividade antibacteriana e antimicobacteriana contra bactérias patogênicas. Além disso, revisamos as abordagens de síntese descritas para **BVC**. No final do capítulo I, apresentamos os objetivos gerais e específicos. No capítulo II, apresentamos a síntese total de **BVC** e seus análogos e sua atividade antibacteriana contra cinco espécies de bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus* e *S. mutans*) e três bactérias Gram-negativas (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *H. pylori*), bem como contra espécies micobacterianas (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*). As substâncias mais ativas (**BVC**, **BVC 2**, **BVC 12**, **BVC 14** e **BVC 16**) foram selecionadas para bioensaios adicionais, como avaliação antibacteriana associados a antibióticos, atividade antibiofilme, citotoxicidade e mecanismo de ação antibacteriana, discutindo a relação estrutura-atividade antimicobacteriana e as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e *druglikeness*. No capítulo III, apresentamos as referências e material suplementar, contendo o procedimento de síntese, espectros e cromatogramas de **BVC** e seus análogos.

4. Conclusões

BVC e dezesseis análogos com modificações no anel B foram planejados e sintetizados de modo conciso e capaz de ofertar quantidades apreciáveis para os bioensaios. Ensaios biológicos demonstraram que **BVC** e seus análogos possuem atividade antibacteriana contra espécies Gram-positivas, incluindo MSSA, MRSA, *S. sanguinis*, *S. sobrinus* e *S. mutans*. **BVC** e sete análogos mostraram atividade antimicobacteriana contra *M. tuberculosis* H37Rv. **BVC 12**, **BVC 14** e **BVC 16** demonstraram baixa toxicidade contra fibroblastos de pulmão humano e larvas de *G. mellonella*. Dados de relação entre estrutura e atividade antibacteriana e antimicobacteriana sugeriram que a presença de hidroxilas no anel B foi essencial para a bioatividade. As chalconas antimicobacterianas mais promissoras demonstraram um perfil *in silico* promissor, incluindo propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e *druglikenes* adequadas.

Capítulo III

Referências e Material Suplementar

REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, J. et al. Biology of Oral Streptococci. **Microbiology spectrum**, v. 6, n. 5, 7 set. 2018.
- ALALWAN, H. et al. The Anti-Adhesive Effect of Curcumin on Candida albicans Biofilms on Denture Materials. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. APR, p. 659, 20 abr. 2017.
- ALVES, J. A. et al. Investigation of Copaifera genus as a new source of antimycobacterial agents. **Future Science OA**, v. 6, n. 7, 1 ago. 2020.
- ANAGANI, B. et al. Identification and validation of the mode of action of the chalcone anti-mycobacterial compounds. **The Cell Surface**, v. 6, p. 100041, 1 dez. 2020.
- ANSAR AHMED, S.; GOGAL, R. M.; WALSH, J. E. A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [3H]thymidine incorporation assay. **Journal of immunological methods**, v. 170, n. 2, p. 211–224, 15 abr. 1994.
- ARCHER, N. K. et al. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. **Virulence**, v. 2, n. 5, p. 445–459, 2011.
- ASSIS, L. R. DE et al. Antibacterial Activity of Isobavachalcone (IBC) Is Associated with Membrane Disruption. **Membranes**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2022.
- BABAEKHOU, L. et al. Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus distribution in the saliva and plaque of Iranian population: Higher prevalence of S. mutans serotypes f and k. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 19, n. 2, p. 193–200, 1 maio 2021.
- BEIGHTON, D. The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 248–255, 1 ago. 2005.
- BEYER, P.; PAULIN, S. The Antibacterial Research and Development Pipeline Needs Urgent Solutions. **ACS Infectious Diseases**, v. 6, n. 6, p. 1289–1291, 12 jun. 2020.
- BHALLA, V. K.; NAYAK, U. R.; DEV, S. Some new flavonoids from psoralea corylifolia. **Tetrahedron Letters**, v. 9, n. 20, p. 2401–2406, 1968.
- BHATTACHARYA, M. et al. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 12, p. 1499, 2 dez. 2015.
- BLOEMBERG, G. V. et al. Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1505196>, v. 373, n. 20, p. 1986–1988, 12 nov. 2015.
- BOUGLÉ, A. et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. **Intensive care medicine**, v. 48, n. 7, p. 841–849, 1 jul. 2022.
- BROWNE, N.; HEELAN, M.; KAVANAGH, K. An analysis of the structural and functional similarities of insect hemocytes and mammalian phagocytes. **Virulence**, v. 4, n. 7, p. 597–603, 2013.
- C REYGAERT, W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS microbiology**, v. 4, n. 3, p. 482–501, 2018.
- CAESAR, L. K.; CECH, N. B. A Review of the Medicinal Uses and Pharmacology of Ashitaba. **Planta medica**, v. 82, n. 14, p. 1236–1245, 9 jun. 2016.
- CAMPAGNA, G. et al. [Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2019-2020]. **Epidemiologia e prevenzione**, v. 46, n. 4 Suppl 2, p. 1–42, 2022.

CASSAT, J. E.; THOMSEN, I. Staphylococcus aureus infections in children. **Current opinion in infectious diseases**, v. 34, n. 5, p. 510–518, 1 out. 2021.

CDC. **About Antibiotic Resistance | CDC**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Acesso em: 19 jan. 2024.

CHAVAN, B. B. et al. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones-A Review. 2015.

CHEN, X. et al. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. **Pharmaceutical biology**, v. 52, n. 5, p. 655–660, 2014.

CHIANG, C. C. et al. A Novel Dimeric Coumarin Analog and Antimycobacterial Constituents from *Fatoua pilosa*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, n. 7, p. 1728–1736, 1 jul. 2010.

CHOI, Y. H. et al. In vitro BACE-1 inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia*. **Planta medica**, v. 74, n. 11, p. 1405–1408, set. 2008.

CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. v. 32, 2012.

CONGEDI, J.; WILLIAMS, C.; BALDOCK, K. L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Australia: a scoping review. **PeerJ**, v. 10, 31 maio 2022.

COTTAREL, G.; WIERZBOWSKI, J. Combination drugs, an emerging option for antibacterial therapy. **Trends in Biotechnology**, v. 25, n. 12, p. 547–555, 1 dez. 2007.

CRISTANCHO-ROJAS, C. et al. Epidemiology of *Mycobacterium abscessus*. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 2023.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports** 2017 7:1, v. 7, n. 1, p. 1–13, 3 mar. 2017.

DANG, G. et al. Characterization of Rv0888, a Novel Extracellular Nuclease from *Mycobacterium tuberculosis*. **Scientific Reports** 2016 6:1, v. 6, n. 1, p. 1–11, 8 jan. 2016.

DAS, B. et al. Eugenol Provokes ROS-Mediated Membrane Damage-Associated Antibacterial Activity Against Clinically Isolated Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **Infectious diseases**, v. 9, p. IDRT.S31741, jan. 2016.

DEL PUENTE, F. et al. Epidemiology and outcome of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-KP) infections in cardiac surgery patients: a brief narrative review. **Journal of chemotherapy (Florence, Italy)**, v. 31, n. 7–8, p. 359–366, 17 nov. 2019.

DELANEY, J. S. ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 3, p. 1000–1005, maio 2004.

DILARRI, G. et al. Evaluating the potential of electrolysed water for the disinfection of citrus fruit in packinghouses. **Journal of the science of food and agriculture**, v. 101, n. 6, p. 2584–2591, 1 abr. 2021.

DZOYEM, J. P. et al. Antimicrobial Action Mechanism of Flavonoids from *Dorstenia* Species. **drug discoveries & therapeutics**, v. 7, n. 2, p. 66–72, 2013.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 19 out. 2000.

- GAO, Y. et al. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 194–196, 1 jan. 2021.
- GARCIA, M. A. R. et al. Design, synthesis and antibacterial activity of chalcones against MSSA and MRSA planktonic cells and biofilms. **Bioorganic Chemistry**, v. 116, 1 nov. 2021.
- GE, L.; CHENG, K.; HAN, J. A Network Pharmacology Approach for Uncovering the Osteogenic Mechanisms of *Psoralea corylifolia* Linn. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2019, 2019.
- GELLATLY, S. L.; HANCOCK, R. E. W. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. **Pathogens and Disease**, v. 67, n. 3, p. 159–173, 1 abr. 2013.
- GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.
- GÓMEZ-GONZÁLEZ, P. J. et al. Genetic diversity of candidate loci linked to *Mycobacterium tuberculosis* resistance to bedaquiline, delamanid and pretomanid. **Scientific Reports 2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 30 set. 2021.
- GOSS, C. H.; MUHLEBACH, M. S. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. **Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 10, n. 5, p. 298–306, set. 2011.
- GUILLÉN, S. M. et al. Tuberculosis in Spain: An opinion paper. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 36, n. 6, p. 562, 1 dez. 2023.
- GUO, Y. et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, 17 mar. 2020.
- HAUSDORFF, W. P.; HANAGE, W. P. Interim results of an ecological experiment — Conjugate vaccination against the pneumococcus and serotype replacement. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 358, 1 fev. 2016.
- HU, Y. et al. *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, Reservoirs, Antimicrobial Resistance, Pathogenicity, and Infection: A Hitherto Unrecognized Zoonotic Bacterium. **Foodborne pathogens and disease**, v. 18, n. 2, p. 63–84, 1 fev. 2021.
- IBRAHIM, D.; JABBOUR, J. F.; KANJ, S. S. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Current opinion in infectious diseases**, v. 33, n. 6, p. 464–473, 1 dez. 2020.
- JIM O'NEILL. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O'NEILL. 2016.
- JORGENSEN, W. L.; DUFFY, E. M. Prediction of drug solubility from structure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 3, p. 355–366, 31 mar. 2002.
- KAVANAGH, K.; SHEEHAN, G. The Use of *Galleria mellonella* Larvae to Identify Novel Antimicrobial Agents against Fungal Species of Medical Interest. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, 1 set. 2018.

- KRÓL, E. et al. Antibacterial activity of alkyl gallates is a combination of direct targeting of FtsZ and permeabilization of bacterial membranes. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, n. APR, p. 138204, 29 abr. 2015.
- KUETE, V. et al. Evaluation of flavonoids from *Dorstenia barteri* for their antimycobacterial, antigonorrheal and anti-reverse transcriptase activities. **Acta Tropica**, v. 116, n. 1, p. 100–104, 1 out. 2010.
- LEANDRO, L. F. et al. Antibacterial activity of *Pinus elliottii* and its major compound, dehydroabietic acid, against multidrug-resistant strains. **Journal of medical microbiology**, v. 63, n. Pt 12, p. 1649–1653, 1 dez. 2014.
- LEE, M. H.; KIM, J. Y.; RYU, J. H. Prenylflavones from *Psoralea corylifolia* inhibit nitric oxide synthase expression through the inhibition of I-kappaB-alpha degradation in activated microglial cells. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 28, n. 12, p. 2253–2257, 2005.
- LEJA, M. et al. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 24 Suppl 1, n. S1, 1 set. 2019.
- LEWIS, R. E. et al. Comparison of Etest, chequerboard dilution and time–kill studies for the detection of synergy or antagonism between antifungal agents tested against *Candida* species. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, n. 2, p. 345–351, 1 fev. 2002.
- LI, X. Z.; PLÉSIAT, P.; NIKAIDO, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 2, p. 337–418, 2015.
- LI, L. et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. **Microbiological research**, v. 266, 1 jan. 2023.
- LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 337–341, 1 dez. 2004.
- LIU, X. et al. “**Application of bavachalcone and isobavachalcone in preparing drug for treating diarrhea, colitis and/or pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile* infection**” **Reference Detail | CAS SciFinder**”. Disponível em: <https://scifinder-n.cas.org/searchDetail/reference/65c8bca8829f5e45bdac3bed/referenceDetails>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- LOCKHART, P. B. et al. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. **Circulation**, v. 117, n. 24, p. 3118–3125, 17 jun. 2008.
- LOESCHE, W. J. **Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay**. Disponível em: <https://www.scrip.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=145322>. Acesso em: 16 jan. 2024.
- LYCZAK, J. B.; CANNON, C. L.; PIER, G. B. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. **Microbes and Infection**, v. 2, n. 9, p. 1051–1060, 1 jul. 2000.
- MALFERTHEINER, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. **Gut**, v. 66, n. 1, p. 6–30, 1 jan. 2017.
- MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, n. JAN, p. 314961, 22 jan. 2018.
- MARTINS, P. M. M. et al. Subcellular localization of proteins labeled with GFP in *Xanthomonas citri* ssp. *citri*: targeting the division septum. **FEMS microbiology letters**, v. 310, n. 1, p. 76–83, set. 2010.

- MEGAW, J. et al. *Galleria mellonella* as a novel *in vivo* model for assessment of the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. **Chemosphere**, v. 139, p. 197–201, 1 nov. 2015.
- MEIER, D. et al. The plant-derived chalcone Xanthoangelol targets the membrane of Gram-positive bacteria. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 27, n. 23, 1 dez. 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL, M. DA S. MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL V E N D A P R O I B I D A. 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL BRASIL, M. DA S. **Tuberculose | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/tuberculose-21/>. Acesso em: 9 fev. 2024.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL BRASIL, M. DA S. **Tratamento e prevenção — Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/tratamento-e-prevencao>. Acesso em: 19 jan. 2024.
- MIRALLES, N. et al. Transition-Metal-Free Borylation of Allylic and Propargylic Alcohols. **Angewandte Chemie (International Ed. in English)**, v. 55, n. 13, p. 4303, 3 mar. 2016.
- MORADALI, M. F.; GHODS, S.; REHM, B. H. A. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. FEB, p. 249785, 15 fev. 2017.
- MOREIRA OSÓRIO, T. et al. Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 1, p. 225–230, 1 jan. 2012.
- MUEGGE, I.; HEALD, S. L.; BRITTELLI, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. **Journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 12, p. 1841–1846, 7 jun. 2001.
- MUÑOZ-GALLEGO, I. et al. *Staphylococcus aureus* native arthritis over 10 years. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 50, n. 3, p. 257–262, 1 maio 2020.
- MURADÁS, T. C. et al. Pre-clinical evaluation of quinoxaline-derived chalcones in tuberculosis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 8, p. e0202568, 1 ago. 2018.
- NAVARRO, M. O. P. et al. Determining the Targets of Fluopsin C Action on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 533045, 4 jun. 2020.
- NIZAR, A. et al. *Streptococcus mutans* carriage in the saliva of mothers and its association with dental caries and *Streptococcus mutans* carriage in the saliva of children between 6 and 30 months old in a low-income setting in Karachi, Pakistan. **Clinical and experimental dental research**, v. 8, n. 6, p. 1523–1532, 1 dez. 2022.
- NOBBS, A. H.; JENKINSON, H. F.; JAKUBOVICS, N. S. Stick to Your Gums: Mechanisms of Oral Microbial Adherence. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 11, p. 1271, nov. 2011.
- O'BRIEN, K. L. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. **The Lancet**, v. 374, n. 9693, p. 893–902, 2009.
- OECD. GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE 122 Partition Coefficient (n-Octanol/Water), pH-Metric Method for Ionisable Substances. **OECD**, 1989a.
- OECD. **OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE 122 Partition Coefficient (n-Octanol/Water), pH-Metric Method for**

Ionisable Substances. Disponível em: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/2731134.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2024b.

OLIVEIRA, J.; REYGAERT, W. Gram-Negative Bacteria. **Infection Management for Geriatrics in Long-Term Care Facilities**, Second Edition, p. 427–443, 1 jan. 2024.

OPAS. **Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 19 jan. 2024.

OTTO, M. Staphylococcal Biofilms. **Microbiology spectrum**, v. 6, n. 4, 27 jul. 2018.

OTTO, M.; STEELE-MORTIMER, O.; SUBTIL, A. Staphylococcus aureus toxins This review comes from a themed issue on Host-microbe interactions: bacteria Edited by. **Current Opinion in Microbiology**, v. 17, p. 32–37, 2014.

PACZOSA, M. K.; MECSAS, J. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 3, p. 629–661, set. 2016.

PALOMINO, J. C. et al. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720–2722, 2002.

PIMENTEL DE ARAUJO, F. et al. Staphylococcus aureus clones causing osteomyelitis: a literature review (2000–2020). **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 26, p. 29–36, 1 set. 2021.

PLAINVERT, C. et al. Microbiological Epidemiology of Invasive Infections Due to Non-Beta-Hemolytic Streptococci, France, 2021. **Microbiology spectrum**, v. 11, n. 3, 15 jun. 2023.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 4, p. 589–603, 1998.

POLAQUINI, C. R. et al. Antibacterial activity of 3,3'-dihydroxycurcumin (DHC) is associated with membrane perturbation. **Bioorganic Chemistry**, v. 90, 1 set. 2019.

RAMESH, D. et al. Indole chalcones: Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation against Mycobacterium tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 198, p. 112358, 15 jul. 2020.

RAN, Y.; JAIN, N.; YALKOWSKY, S. H. Prediction of aqueous solubility of organic compounds by the general solubility equation (GSE). **Journal of chemical information and computer sciences**, v. 41, n. 5, p. 1208–1217, 2001.

RATNATUNGA, C. N. et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 507325, 3 mar. 2020.

REYNOLDS, D.; KOLLEF, M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update. **Drugs**, v. 81, n. 18, p. 2117–2131, 1 dez. 2021.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of ethnopharmacology**, v. 100, n. 1–2, p. 80–84, 22 ago. 2005.

ROSADO, V.; ROMANELLI, R. M. D. C.; CAMARGOS, P. A. M. Fatores de risco e medidas preventivas das infecções associadas a cateteres venosos centrais. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 6, p. 469–477, nov. 2011.

ROZMER, Z.; PERJÉSI, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 1, p. 87–120, 1 fev. 2014.

- SARDI, J. DE C. O. et al. Antibacterial activity of diacetylcurcumin against *Staphylococcus aureus* results in decreased biofilm and cellular adhesion. **Journal of medical microbiology**, v. 66, n. 6, p. 816–824, 1 jun. 2017.
- SAVIETTO, A. et al. Antibacterial activity of monoacetylated alkyl gallates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Archives of microbiology**, v. 200, n. 6, p. 929–937, 1 ago. 2018.
- SAWA, T. et al. Molecular epidemiology of clinically high-risk *Pseudomonas aeruginosa* strains: Practical overview. **Microbiology and immunology**, v. 64, n. 5, p. 331–344, 1 maio 2020.
- SEUNG, K. J.; KESHAVJEE, S.; RICH, M. L. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 9, 1 set. 2015.
- SHARMA, S.; UPADHYAY, V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. **The Indian journal of medical research**, v. 152, n. 3, p. 185–226, 1 set. 2020.
- SON, J. L. et al. Inhibitory effects on *Streptococcus mutans* of antibacterial agents mixed with experimental fluoride varnish. **Dental Materials Journal**, v. 39, n. 4, p. 690–695, 30 jul. 2020.
- SONG, M. et al. Plant Natural Flavonoids Against Multidrug Resistant Pathogens. **Advanced Science**, v. 8, n. 15, p. 2100749, 1 ago. 2021.
- SONNENBERG, A. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 55 Suppl 1, n. S1, p. S1–S13, 1 jan. 2022.
- SPERNOVASILIS, N.; PSICHOGIOU, M.; POULAKOU, G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Current opinion in infectious diseases**, v. 34, n. 2, p. 72–79, 2021.
- SUAYA, J. A. et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in hospital-acquired pneumonia in adults. **The Journal of hospital infection**, v. 108, p. 146–157, 1 fev. 2021.
- SUGAMOTO, K. et al. Synthesis and antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from *Angelica keiskei*. **Tetrahedron**, v. 67, n. 29, p. 5346–5359, 22 jul. 2011.
- SUKRI, A. et al. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. **APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, v. 128, n. 2, p. 150–161, 1 fev. 2020.
- TAHMASEBI, E. et al. Current Infections of the Orofacial Region: Treatment, Diagnosis, and Epidemiology. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 2, 1 fev. 2023.
- TENG, P. Y.; KIM, W. K. Roles of Nitrocompounds in Inhibition of Foodborne Bacteria, Parasites, and Methane Production in Economic Animals. **Animals 2021, Vol. 11, Page 923**, v. 11, n. 4, p. 923, 24 mar. 2021.
- TONG, S. Y. C. et al. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 603–661, 2015.
- TRAN, T.-D. et al. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Heterocyclic Chalcone Analogues Alone and in Combination with Antibiotics. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 6684, 1 jun. 2012.
- VAN VUUREN, S.; VILJOEN, A. Plant-based antimicrobial studies--methods and approaches to study the interaction between natural products. **Planta medica**, v. 77, n. 11, p. 1168–1182, 2011.
- VEBER, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 6 jun. 2002.

VEENA, R.; NAGARATHNA, C. Correlation of streptococcus mutans and streptococcus sobrinus colonization with and without caries experience in preschool children. **Indian Journal of Dental Research**, v. 31, n. 1, p. 73–79, 1 jan. 2020.

VENTOLA, C. L. **The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats - PubMed**.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>. Acesso em: 19 jan. 2024.

VENTURA, T. L. B. et al. Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 8072–8093, 1 maio 2015a.

VENTURA, T. L. B. et al. Antimycobacterial and Anti-Inflammatory Activities of Substituted Chalcones Focusing on an Anti-Tuberculosis Dual Treatment Approach. **Molecules** **2015**, Vol. **20**, Pages **8072–8093**, v. 20, n. 5, p. 8072–8093, 5 maio 2015b.

VIEIRA, R. G. L. et al. *In vitro* studies of the antibacterial activity of Copaifera spp. oleoresins, sodium hypochlorite, and peracetic acid against clinical and environmental isolates recovered from a hemodialysis unit. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 14, 24 jan. 2018.

WALLER, D.; SAMPSON, A. P. Medical pharmacology & therapeutics. **Elsevier**, p. 729, 2018.

WANG, H. et al. Concise synthesis of prenylated and geranylated chalcone natural products by regiospecific iodination and Suzuki coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 4, n. 55, p. 897–899, 22 jan. 2014.

WANG, H. M. et al. Synthesis and anti-cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs. **European journal of medicinal chemistry**, v. 92, p. 439–448, 6 mar. 2015.

WASSILEW, N. et al. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. **Respiration; international review of thoracic diseases**, v. 91, n. 5, p. 386–402, 8 jun. 2016.

WEI, G. X.; CAMPAGNA, A. N.; BOBEK, L. A. Effect of MUC7 peptides on the growth of bacteria and on Streptococcus mutans biofilm. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 57, n. 6, p. 1100–1109, jun. 2006.

WEINBERGER, D. M. et al. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 6, p. 692–699, 15 set. 2010.

WERTHEIM, H. F. L. et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 12, p. 751–762, 1 dez. 2005.

WHITE, R. L. et al. Comparison of three different *in vitro* methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 8, p. 1914, 1996.

WHO. **Publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em: 17 jan. 2024.

WHO. **Antimicrobial resistance**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 17 jan. 2024a.

WHO. **Global tuberculosis report 2023**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>. Acesso em: 19 jan. 2024a.

WHO. Global tuberculosis report 2023. 2023b.

WHO, W. H. O. Global tuberculosis report 2021: TB deaths and incidence. **Global tuberculosis report**, p. 13–14, 2021b.

WIEDEMANN, I.; BENZ, R.; SAHL, H. G. Lipid II-Mediated Pore Formation by the Peptide Antibiotic Nisin: a Black Lipid Membrane Study. **Journal of Bacteriology**, v. 186, n. 10, p. 3259, maio 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2021: TB deaths and incidence. **Global tuberculosis report**, p. 13–14, 2021.

XU, Q. X. et al. Multi-Target Anti-Alzheimer Activities of Four Prenylated Compounds from *Psoralea Fructus*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 3, 2018.

YANG, S. et al. Disease-Associated *Streptococcus pneumoniae* Genetic Variation. **Emerging infectious diseases**, v. 30, n. 1, jan. 2024.

YIN, S. et al. Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 16, p. 4387–4392, 15 ago. 2004.

YIN, W. et al. Biofilms: The Microbial “Protective Clothing” in Extreme Environments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 14, 2 jul. 2019.

YINGQING, R.; JAIN, N.; YALKIWSKU, S. H. Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds by Topological Descriptors. **QSAR & Combinatorial Science**, v. 22, n. 8, p. 821–829, nov. 2003.

ZHANG, F. et al. New Insights into Biomarkers for Evaluating Therapy Efficacy in Pulmonary Tuberculosis: A Narrative Review. **Infectious diseases and therapy**, v. 12, n. 12, p. 2665–2689, 1 dez. 2023.

ZHAO, W. et al. Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, n. JUL, 2019.

ZUMLA, A.; GEORGE, A.; SHARMA, V. WHO’s 2013 global report on tuberculosis: Successes, threats, and opportunities. **The Lancet**, v. 382, n. 9907, p. 1765–1767, 30 nov. 2013.