

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO LAPACHOL EXTRAÍDO DA *TABEBUIA AVELLANEDAE*: UMA REVISÃO

Lorena Macedo Lira¹

Raquel Gessly de Sousa Macedo²

Bruna Gonçalves Batista³

Larissa Rocha Santos⁴

Ingrid Borges Siqueira⁵

Farmácia



cadernos de
graduação

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

A *Tabebuia avellanedae* popularmente conhecida como ipê roxo, apresenta um composto de muito interesse nos últimos anos o lapachol e seus derivados, por sua diversidade de atividade biológica como anticâncer, antimicrobiana, anti-inflamatório. O objetivo deste trabalho é fornecer um panorama geral da origem da extração do lapachol e seus derivados encontrado na *T. avellanedae* e principais atividade biológicas e seu potencial farmacológico. Trata-se de revisão bibliográfica de caráter descritivo e documental, a partir das bases de dados PubMed, Scielo, Science Direct e Google acadêmico, entre os anos de 2011 a 2021. Os descritores utilizados foram: *Tabebuia avellanedae*, Naftoquinona, Lapachol, Atividade Biológica, Planta Medicinal. Levantando-se 80 publicações, com uma redução para 13 após os critérios de inclusão e exclusão pactuados. Os estudos apresentaram evidências do efeito do lapachol e β -lapachol principalmente no tratamento de câncer com a interrupção de proliferação de células metastáticas e gerando apoptose. Também foram encontradas evidências para atividade antileishmania, antimicrobiana, anti-helmíntica apresentando assim, concentrações mínimas favoráveis para a utilização no tratamento e para a artrite reumatoide apresentou uma atividade imunossupressora e relatos sobre β -lapachol e α -lapachol na cicatrização de feridas. Seu potencial biológico é derivado das naftoquinonas por meio do estresse oxidativo e atividade redox. Portanto, é de extrema importância estudos para evidenciar a atividade biológica do lapachol e seus derivados para garantir a segurança no seu consumo, e quando necessário fazer modificações para que assim possa melhorar seu efeito.

PALAVRAS-CHAVE

Lapachol; *Tabebuia Avellanedae*; Atividade Biológica; Naftoquinona.

ABSTRACT

Tabebuia avellanedae popularly known as purple ipe, belonging to the Bignoniaceae family, presents a compound of great interest in recent years, lapachol, due to its diversity of biological activity such as anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory. In view of the applications and properties of lapachol and its derivatives, this review aims to provide an overview of the origin of the extraction of lapachol and its derivatives found in *T. avellanedae* and its main biological activities and its pharmacological potential. This is a bibliographic review of a descriptive and documentary nature, based on the PubMed, Scielo, Science Direct and academic Google databases, using theses, dissertations and articles that addressed the subject, with the selection criteria for articles between the years of From 2011 to 2021, the descriptors in the DeCs were: *Tabebuia avellanedae*, Naphthoquinone, Lapachol, Biological Activity, Medicinal Plant. The studies presented evidence of the effect of lapachol and β -lapachol mainly in the 4 treatment of cancer by interrupting metastatic cell proliferation and generating apoptosis. Evidence for antileishmanial, antimicrobial, anthelmintic activity was also found, thus presenting minimal concentrations favorable for use in the treatment and for rheumatoid arthritis it presented an immunosuppressive activity and also reports on β -lapachol and α -lapachol in wound healing. Its biological potential is derived from naphthoquinones through oxidative stress and redox activity. Therefore, studies are extremely important to evidence the biological activity of lapachol and its derivatives to ensure safety in its consumption, and when necessary to make modifications so that it can improve its effect.

KEYWORDS

Lapachol. *Tabebuia avellanedae*. Biological Activity. Naphthoquinone.

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas no tratamento de diversas doenças é uma prática iniciada desde a antiguidade conhecida como medicina tradicional, podendo assim, originar medicamentos por meio das suas propriedades terapêuticas (MANZANO *et al.*, 2020). O bioma Brasileiro é amplamente conhecido por sua vasta biodiversidade, com vegetação que cobre cerca de 60% do território nacional, sendo bastante diversificado com florestas tropicais, pantanal, savanas e florestas secas (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de bioprocessos por meio de células vegetais vem culminando para a produção de diferentes produtos farmacêuticos, alimentícios e cosméticos com elaborações inovadoras voltadas para a estética e suplementação alimentar (EIBL *et al.*, 2018). Acredita-se que cerca de 80% da população, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), faz o uso de tratamento tradicional como a fitoterapia que tem a capacidade de proteger o organismo, regular e curar (VENÂNCIO; SILVA, 2020).

A *Tabebuia avellanedae* é pertencente à família da Bignoniaceae e popularmente conhecida como ipê roxo, encontrada nas Américas e amplamente distribuída nos diferentes biomas brasileiros. Na medicina popular, apresenta atividades antitumoral, anti-inflamatório, antibacteriana e antifúngica (BRITO *et al.*, 2021). A *T. avellanedae* apresentam compostos naftoquinonas, que são metabólitos secundários com atividade biológica variada. Estas naftoquinonas pertencem à família das quinonas por apresentar um anel naftênico e podem apresentar em seu agrupamento o lapachol e seus derivados β -lapachol e α -lapachol (SILVA, 2021).

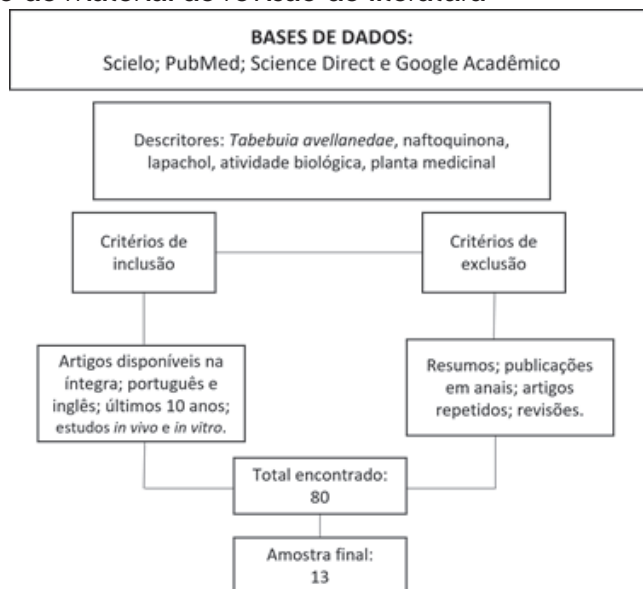
Nos últimos anos o interesse no composto lapachol, bem como seus derivados, vem ganhando destaque devido ao seu vasto potencial biológico, como atividades antitumoral, antimicrobiana (FIGUEREDO *et al.*, 2020). Em vista das aplicações e propriedades do lapachol e seus derivados, esta revisão tem como objetivo, fornecer um panorama geral da origem do lapachol e seus derivados encontrado na *T. avellanedae* e principais atividade biológicas e seu potencial farmacológico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter descritivo e documental, na qual, ilustra os pensamentos obtidos por meio da análise dos resultados dos artigos averiguados, seguindo as etapas da elaboração da pergunta norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos; discussão dos resultados e apresentação da revisão.

Para a investigação bibliográfica foram utilizados 13 artigos científicos, pesquisados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *Science Direct* e *Google Acadêmico*. A alternativa em usar como suporte os dados NCBI – PubMed e o Science Direct, ocorreu devido à facilidade em realizar uma pesquisa mais eficaz, atualizada, fundamentada e segura.

Na pesquisa, foram incluídos artigos em português e inglês que abordassem o tema em questão e publicados entre os anos de 2011 a 2021 em periódicos indexados nos bancos de dados eletrônicos, utilizando os seguintes descritores em português: *Tabebuia avellanedae*, naftoquinona, lapachol, atividade biológica, planta medicinal em inglês: *Tabebuia avellanedae*, naphthoquinone, lapachol, biological activity, medicinal plant. Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis na versão completa nas bases de dados e publicados em anais (FIGURA 1).

Figura 1 – Seleção de material de revisão de literatura

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 *TABEBUIA AVELLANEDAE*

A *Tabebuia avellanedae* pertence à família da Bignoniaceae, e é amplamente utilizada na medicina popular, por apresentar diferentes constituintes químicos utilizados por sua ação anti-inflamatória, analgésica, antibiótica – Figura 2a (BRITO *et al.*, 2021).

É uma espécie de plantas consideradas caducifólias, que perdem suas folhas durante o período de estação seca. O cálice tem um formato de trombeta com flores com a coloração roxa ou rosa que aparecem na primavera. Seu fruto é apresentado em uma vagem com um formato de cápsula cilíndrica alongada com pequenas sementes – Figura 2b (ZHANG *et al.*, 2020).

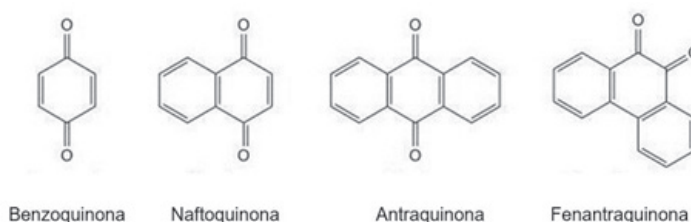
Figura 2 – Imagem da árvore, folhas e fruto da espécie *Tabebuia avellanedae*

Fonte: A) Horto (2020); B) Carrero (2014).

3.2 NAFTOQUINONAS

As naftoquinonas pertencem à família das quinonas e são consideradas metabólitos secundários, sendo importante na produção de energia que se faz como agente transportador de elétrons. As quinonas são definidas quimicamente por apresentar em sua estrutura dois grupos carbonila em um anel insaturado com seis átomos de carbono, classificando em conformidade com o sistema aromático, sendo assim as que possuem um anel benzênico são chamadas de benzoquinonas, as naftoquinonas apresentam um anel naftênico, as antraquinonas um anel antracênico e fenantraquinona possui um anel fenantrênico – Figura 3 (SILVA, 2018).

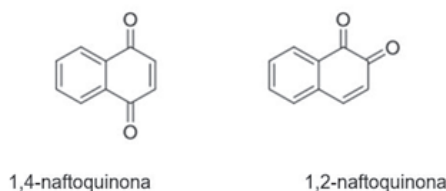
Figura 3 – Estruturas moleculares das quinonas



Fonte: Silva (2018).

As naftoquinonas apresentam em sua estrutura uma variedade de isômeros que influenciam na posição das suas carbonilas promovendo diferentes propriedades físicas, químicas e atuações biológicas. Sendo assim, em sua estrutura molecular que possui dois grupos de carbonilas podem obter localizações diferentes no anel naftaleno aparecendo na posição 1 e 4 do anel ou em menor frequência na posição 1 e 2 – Figura 4 (SILVA, 2021).

Figura 4 – Estruturas moleculares das naftoquinonas



Fonte: Liebert e Klier (2014).

São compostos de origem natural com um amplo espectro de atividade que inclui antiviral, antibacteriana, antineoplásica, inseticida, tripanocida e leishmanicida. Sua atividade terapêutica se dá pela reatividade de oxigênio gerando um estresse oxidativo, sendo atribuída também a atividade redox e a propriedade ácido-base que promove apoptose. Dentre as 66 quinonas o lapachol e seus derivados β -lapachol e α -lapachol a mais comum encontrada na forma isolada (NAUJORKS, 2021).

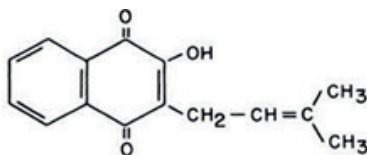
O estresse oxidativo é por meio da alquilação de biomoléculas formando espécies reativas de oxigênio, sendo elas ânions superóxido ou um diânion, peróxido de hidrogênio e hidroxila, responsáveis por induzir condições de hipóxia no meio intracelular, e alterando a ação do equilíbrio redox ou pela ligação com a enzima topoisomerase interferindo na alquilação ou intercalação na dupla hélice do DNA – Figura 5 (MILARÉ, 2018).

3.3 LAPACHOL

O lapachol é uma naftoquinona que foi isolado da casca da árvore *T. avellanae* para estudo pela primeira vez em 1882 pelo químico Italiano Emanuele Paternó, seu ativo apresentado em pó possui características de coloração amarela, com baixa solubilidade em água (LOPES, 2020).

A estrutura molecular é 2-hidróxi-3-(3-metil-2-butenil) -1,4-natoquinona (FIGURA 5), sua alta solubilidade em solventes orgânicos gera soluções amarelas, já sua solubilidade em água depende de alta temperatura e do pH varia de 1,5 µg/ml em pH 4 a 5 mg/ml a pH 10, sendo que, na presença de hidróxido de sódio formar um sal e confere uma coloração vermelha (MIRANDA, 2018).

Figura 5 – Estrutura química do lapachol



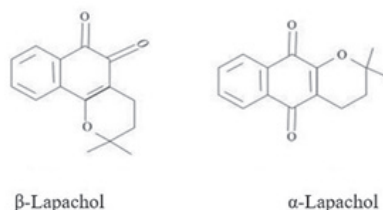
Fonte: Miranda (2018).

O lapachol apresenta um mecanismo de ação observado dos derivados das naftoquinonas, por meio da interação e formação de espécies reativas. Foi fabricado comercialmente em 1990 para auxiliar no tratamento de alguns tipos de câncer, na forma de cápsulas. No entanto, não está mais disponível no mercado (SANTOS, 2018). Como descrito anteriormente esse composto apresenta diversas propriedades biológicas, como ação anticâncer, antimicrobiana, antibacteriano, tripanocida. Iniciou as investigações sobre seus efeitos terapêuticos quando foi observado seu potencial efeito para o tratamento de tumores cancerígenos (FIGUEREDO *et al.*, 2020). O lapachol demonstrou ser um forte candidato para a modificação de sua estrutura molecular, podendo assim promover novos compostos com atividade aprimorada (GRANDIS, 2020).

3.4 ATIVIDADE BIOLÓGICA DO LAPACHOL E DE SEUS DERIVADOS

Dentre as naftoquinonas o β -lapachol, isômero derivado do lapachol, possui um grande destaque por apresentar um perfil farmacológico. Os derivados do lapachol foram obtidos pela primeira vez por um tratamento com ácido sulfúrico produzindo assim os constituintes β -lapachol, subseqüentemente foi identificadas suas estruturas, também o α -lapachol por meio do tratamento com ácido clorídrico isômeros de origem natural – Figura 6 (SANTOS, 2018).

Figura 6 – Estrutura química do β -lapachol e α -lapachol



Fonte: Mokarizadeh e colaboradores (2020).

Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que o lapachol e seus derivados o β -lapachol e o α -lapachol apresentam diferentes atividade biológica, sendo assim apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Atividade biológica de estudos *in vivo* e *in vitro* do lapachol e seus derivados

Composto	Atividade biológica	Tipo de estudo	Referências
β - lapachol	Anticâncer	in vivo	KEE <i>et al.</i> , 2017
Lapachol	Anticâncer	in vitro / in vivo	BRITO <i>et al.</i> , 2021 LOPES <i>et al.</i> , 2021 MIRANDA <i>et al.</i> , 2021 OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2021 MARQUES <i>et al.</i> , 2020 SHANKAR BABU <i>et al.</i> , 2018
β -lapachol; α -lapachol	Cicatrização de feridas	in vivo	AHMAD <i>et al.</i> , 2020
Lapachol	Antimicrobiano	in vitro	FIGUEREDO <i>et al.</i> , 2020.
β -lapachol	Antimicrobiano	in vitro	FERNANDES <i>et al.</i> , 2017
Lapachol	Antileishmania	in vitro / in vivo	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2019
β -lapachol; Lapachol	Anti-helmíntica	in vitro	MILARÉ, 2018
Lapachol	Artrite reumática	in vivo	PERES <i>et al.</i> , 2017

Fonte: Elaborado pelas autoras (2021).

3.4.1 Atividade Anticâncer

Kee e outros autores (2017), apresentaram em seus estudos evidências do efeito da β -lapachol na interrupção do crescimento de células metastáticas de melanomas, trazendo evidências *in vivo* da diminuição dos nódulos encontrados no pulmão dos camundongos, por meio da apoptose e da interrupção do ciclo celular.

Os resultados descritos por Lopes e outros autores (2021), demonstraram que o lapachol em um sistema nanoestruturado, foi capaz de inibir 50% do crescimento celular (IC_{50}). Os autores concluíram que a nanopartícula foi capaz de melhorar a solubilidade do lapachol, potencializando o seu efeito e o tempo de liberação sendo promissor no tratamento anticâncer.

Como o lapachol apresenta baixa solubilidade em água (MIRANDA *et al.*, 2021), apresentou uma nanoemulsão carregada de lapachol para a melhoria de sua biodisponibilidade e proteger de possíveis degradação, os resultados do teste *in vitro* e *in vivo*, realizado em camundongos, demonstraram que obteve eficiência no tratamento de tumores de câncer de mama, e apresentou melhor eficácia comparado o lapachol na sua forma livre.

Oliveira e colaboradores (2021), desenvolveram um complexo de rutênio com difosfina e o lapachol para o tratamento de tumores cancerígenos de mama, demonstrando assim a capacidade de inibir a migração celular, induzir a parada do ciclo celular e promover apoptose mitocondrial por meio de espécies reativas de oxigênio gerando um estresse oxidativo.

Marques e colaboradores (2020), trazem em seus estudos, a exploração das moléculas de glicosilação para o aumento da citotoxicidade do lapachol em células cancerígenas leucêmicas, apresentou resultados promissores com valores do IC_{50} do lapachol com a glicose foram de 5,7 e 5,3 μM comparados com os valores de IC_{50} 25,0 μM do lapachol sem a glicose contra células leucêmicas mielóide.

O estudo *in vitro* realizado por Shankar Babu e outros autores (2018), demonstraram que o lapachol por meio da captação da glicose diminui os níveis de adenosina trifosfato (ATP), interrompendo assim a proliferação de células tumorais.

De acordo com Brito e colaboradores (2021), o lapachol pode gerar apoptose e danos no DNA, promovendo inibição da topoisomerase do DNA, se tornando um alvo promissor para novas formulações de drogas.

3.4.2 Atividade Cicatrizante

O estudo realizado por Ahmad e outros autores (2020), teste feito *in vivo* em camundongos indicam que o β -lapachol e α -lapachol aumentam a taxa de cicatrização de feridas, sendo sugerido que o α -lapachol demonstrou eficácia em ambas as concentrações testadas de 0,05% e 0,1%, já o β -lapachol em baixa concentração de 0,05%. Estes compostos aumentam as proteínas responsáveis pela migração celular que irão atuar na cicatrização de feridas cutâneas e regeneração da pele.

3.4.3 Atividade Antimicrobiana

Fernandes e colaboradores (2017), avaliaram o potencial antimicrobiano do lapachol, β -lapachol, α -lapachol. Concluíram que apenas o β -lapachol apresentou atividade antibacteriana contra o *Staphylococcus aureus*, com concentração de bactericida mínima (CBM) de 15,62 $\mu\text{g/mL}$, definido como concentração necessária para matar 99,9% de bactéria.

3.4.4 Atividade Antiparasitária

Segundo Araújo e outros autores (2019), o lapachol apresentou boa atividade *in vitro* contra *Leishmania amazonensis* e *L. infantum* com baixos valores do IC_{50} 79,84 μM e 135,79 μM , respectivamente e altos valores da concentração citotóxica (CC_{50}) 197,95 μM para *L. amazonensis* e 171,26 μM para *L. infantum*. O teste *in vivo* observou que diminui a carga parasitária no fígado, baço e pele dos camundongos em teste.

Milaré (2018), avaliou a ação leishmanicida do lapachol e β -lapachona derivados de *Tabebuia avellanedae* em *Leishmania amazonensis*. A autora afirmou que ambos possuem atuação anti-*Leishmania*, baixa toxicidade referente as células peritoneais murinas, células de linhagem e eritrócitos humanos, e provocam alterações relevantes tanto na morfologia celular quanto nuclear, sugestivas de apoptose, sendo opções importantes para o tratamento da leishmaniose.

3.4.5 Atividade Artrite Reumática

No estudo de Peres e outros autores (2017), comprovou que o lapachol atua na inibição da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) por consequência inibe a síntese de pirimidina não promovendo a proliferação dos linfócitos, demonstrando assim que o lapachol é uma nova droga imunossupressora, um potencial no tratamento da artrite reumática.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar por meio desses estudos que o uso de plantas medicinais é passado por gerações, e com a vasta variedade de plantas encontrada no Brasil acaba sendo uma forma de tratamento de doenças muito comum. Esse estudo evidenciou a atividade biológica do lapachol substância extraída do cerne da árvore *T. avellanedae* com o intuito de trazer diversas pesquisas que comprovam a eficácia como atividade anticâncer, cicatrizante, antimicrobiano, antileishmania, anti-helmíntica e para o tratamento da artrite reumática, trazendo assim uma alternativa promissora que auxilia no tratamento dessas doenças.

Diante do exposto, seu potencial biológico é cabível entender que é derivado do mecanismo de ação observado das naftoquinonas, com modificações quando neces-

sárias para melhorar o efeito, sendo importante ressaltar que a comunidade científica precisa explorar mais sua atividade biológica e realizar mais estudos, principalmente em testes clínicos para garantir assim uma maior segurança no seu consumo.

REFERÊNCIAS

AHMAD, F. *et al.* Naphthoquinones from *Handroanthus impetiginosus* promote skin wound healing through Sirt3 regulation. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 23, n. 9, p. 1139-1145, set. 2020.

ARAÚJO, I. A. C. *et al.* Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 199, p. 67-73, abr. 2019.

BRITO, M.C.A. *et al.* Anti-inflammatory and cicatrizing properties of the *Tabebuia* genus: A review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. 1-15, jul. 2021.

CARRERO, Gabriel Cardoso. **Árvores do Sul do Amazonas: guia de espécies de interesse econômico e ecológico**. 2. ed. Manaus: IDESAM, 2014. Disponível em: https://idesam.org/publicacao/idesam-guia-especies_2ed.pdf. Acesso em: 20 out. 2021.

EIBL, R. *et al.* Plant cell culture technology in the cosmetics and food industries: current state and future trends. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, n. 20, p. 8661-8675, 2018.

FERNANDES, A. W. C. *et al.* Antimicrobial activity and FTIR characterization of lapachol derivatives against *Staphylococcus aureus*. **African Journal of Microbiology Research**, v. 11, p. 915-919, jun. 2017.

FIGUEREDO, F. G. *et al.* In silico evaluation of the antibacterial and modulatory activity of lapachol and nor-lapachol derivatives. **Microbial Pathogenesis**, v. 144, jul. 2020.

GRANDES, R. A. **Avaliação toxicocinética e estudo dos mecanismos de resposta antiproliferativa de metalofármacos de rutênio contendo bioligantes naftoquinônicos em modelos celular tumoral convencional e em 3D**. 2020. 163 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, São Paulo, 2020.

HORTO Didático de Plantas Medicinais do HU/CCS. **Ipê-róxo**. Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina. 12 fev. 2020. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/ipe-roxo/>. Acesso em: 20 out. 2021.

KEE, J.-Y. *et al.* β -Lapachone suppresses the lung metastasis of melanoma via the MAPK signaling pathway. **PLOS ONE**, v. 12, n. 5, maio 2017.

- LIEBERT, M.; KLIER A. H. Modificação Molecular na estrutura da β -lapachol: uma abordagem interdisciplinar incluindo a fitoquímica, a química orgânica e a química medicinal. **Revista de Iniciação Científica**, p. 80-89, 2014.
- LOPES, K. P. S. *et al.* Lapachol-loaded triblock copoly(oxyalkylene)s micelles: Potential use for anticancer treatment. **Journal of Molecular Liquids**, v. 338, set. 2021.
- LOPES, K. P. S. **Solubilidade do estudo citotóxico do lapachol em soluções micelares de sistema binárias**. 2020. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.
- MANZANO, E. S. *et al.* Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 10, p. 3376, maio 2020.
- MARQUES, L. B. *et al.* Lapachol acetylglycosylation enhances its cytotoxic and pro-apoptotic activities in HL60 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 65, jun. 2020.
- MILARÉ, A. C. F. H. R. **Atividade leishmanicida e alterações morfológica em Leishmania (Leishmania) amazonensis tratadas com lapachol e β -lapachona**. 2018. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2018.
- MIRANDA, E. M. *et al.* Enhanced antitumor efficacy of lapachol-loaded nanoemulsion in breast cancer tumor model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, jan. 2021.
- MIRANDA, S. E. M. Avaliação do lapachol radiomarcado com tecnécio-99m com marcador tumoral e desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões contendo lapachol. 2018. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas e Toxicológicas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.
- MOKARIZADEH, N. *et al.* An evaluation on potential anti-inflammatory effects of β -lapachone. **International Immunopharmacology**, v. 87, out. 2020.
- NAUJORKS, A. A. S. **Síntese de naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas de interesse farmacêutico**. 2021; Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2021.
- OLIVEIRA, K. M. *et al.* Lapachol in the Design of a New Ruthenium (II)-Diphosphine Complex as a Promising Anticancer Metallodrug. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 214, jan. 2021.
- OLIVEIRA, U. *et al.* Biodiversity conservation gaps in the Brazilian protected areas. **Scientific Reports**, v. 7, ago. 2017.

SANTOS, G. A. P. **Utilização dos métodos alternativos no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas dermatológicas**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pernambuco, Recife, 2018.

SANTOS, J. A. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana citotóxica de novas tiossemicarbazonas derivadas da α -lapachol**. 2018. Dissertação (Mestrado) – Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal do Pernambuco, Recife, 2018.

SHANKAR BABU, M. *et al.* Lapachol inhibits glycolysis in cancer cells by targeting pyruvate kinase M2. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, fev. 2018.

SILVA, C. C. **Síntese e atividade antibacteriana de aminoderivados da 1,4-naftoquinona**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2018.

SILVA, Z. S. **Estudo de espectroscopia na região do infravermelho do lapachol, da β -lapachona e do hidroxí-hidrolapachol**. TCC – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia e Pesquisa Goiano, Urutaí, 2021.

VENÂNCIO, H. B. DE O.; SILVA, M. I. DA. Ethnobotanic rescue of medicinal plants from ifsuldeminas servers, campus Muzambinho-MG. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 4, p. 2691-2701, ago. 2020.

ZHANG, J. *et al.* Tabebuia impetiginosa: A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, and immunopharmacological properties. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4294, jan. 2020.

Data do recebimento: 10 de Novembro de 2021

Data da avaliação: 15 de Dezembro 2021

Data de aceite: 15 de Dezembro de 2021

1 Graduada em Farmácia, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: lorena.macedo@souunit.com.br

2 Graduada em Farmácia, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: gesslymacedo@hotmail.com

3 Acadêmica do curso de Farmácia, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: bruna.gbatista@souunit.com.br

4 Acadêmica do curso de Farmácia, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: larissa.rsantos@souunit.com.br

5 Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Sergipe – UFS; Professor Assistente I da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, no curso de Farmácia.

E-mail: isiqueira5@hotmail.com