



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

## **AValiação DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO IPÊ-ROXO: UMA REVISÃO<sup>1</sup>**

**Paula Lorenzoni Nunes<sup>2</sup>, Janiele Tovo Kittlaus<sup>3</sup>, Vanessa Adelina Casali Bandeira<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI) email: paula\_n\_lorenzoni@hotmail.com

<sup>3</sup> Farmacêutica pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI)

<sup>4</sup> Farmacêutica, Responsável Técnica da Farmácia Universitária da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI). Docente do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUI

### **RESUMO**

**Introdução:** As plantas medicinais despertam o interesse da população por constituírem-se em uma alternativa natural e de fácil acesso, bem como da indústria farmacêutica pelo seu potencial terapêutico, especialmente para o tratamento de neoplasias.

**Objetivo:** avaliar os potenciais efeitos terapêuticos e colaterais do Ipê-roxo no tratamento de câncer.

**Resultados:** Foram selecionados 14 artigos, todos com delineamento experimental realizados in vitro e in vivo em espécies animais, e que utilizaram principalmente os metabólitos secundários lapachol e  $\beta$ -lapachona. Verificou-se que o uso desses metabólitos reduziram a proliferação de células cancerígenas, mas no entanto, também foram identificados efeitos adversos.

**Conclusão:** Evidencia-se a necessidade de novos estudos para a avaliação da toxicidade dos mesmos para que a partir do estabelecimento de segurança e eficácia seja possível o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais.

### **INTRODUÇÃO**

O câncer é a segunda causa de morte no mundo. Caracteriza-se pela proliferação desordenada de células anormais que interferem em órgãos e tecidos, e podem se espalhar por todo o organismo. Isso resulta em danos que prejudicam, de forma grave, a vida do ser humano por formar tumores ou neoplasias malignas. Estima-se entre 2018-2019, 600 mil novos casos de câncer no Brasil, esses números são alarmantes, pois muitos casos ocorrem em consequência do local de residência, hábitos de vida e da hereditariedade (Inca, 2018).

O tratamento do câncer pode ser realizado por diferentes modalidades, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea (Inca, 2018). A quimioterapia é a principal forma de tratamento para o câncer, nela utilizam-se medicamentos com a finalidade de



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

destruir as células cancerígenas (Miller et al., 2016).

Na busca por novos medicamentos quimioterápicos emerge o interesse nas plantas medicinais. Há muitos anos que a sociedade tem interesse nas plantas e no seu cultivo pelo seu potencial terapêutico e cultural. Esse conhecimento, agregado durante décadas e transmitido de geração em geração, garante o estreitamento da relação entre o homem e as plantas (Rangel & Bragança, 2009). Atualmente, o interesse no desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas está presente tanto na sociedade pela busca de alternativas naturais de tratamento, quanto nas empresas farmacêuticas para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos ou substâncias isoladas de plantas (Turolla & Nascimento, 2006).

Novos investimentos em pesquisas, aprimoramento de laboratórios farmacêuticos e avanços na síntese de fármacos tornam-se, cada vez mais frequente com plantas e seus metabolitos (Turolla & Nascimento, 2006). Uma das espécies investigadas é *Tabebuia heptaphylla*, popularmente conhecida como Ipê-roxo. Espécie arbórea da família Bignoniaceae, encontrada em várias regiões do Brasil, é utilizada como árvore madeireira e de paisagismo, por possuir floração abundante tomando toda a copa (Gemaque et al., 2002).

Estudos tem demonstrado o potencial antineoplásico do Ipê-roxo, relacionado principalmente aos seus metabólitos secundários, presentes na casca, como as quinonas, naftoquinonas e flavonoides (Amorim et al., 2008). Dias et al. (2018) identificaram que a  $\beta$ -lapachona e seus derivados foram capazes de suprimir o crescimento de tumor *in vivo*, indicando que esses compostos podem ser novos candidatos a fármacos antitumorais. Além disso, Badu et al. (2018) verificaram que o lapachol pode interromper o ciclo de reprodução das células tumorais.

A partir dessas considerações, o presente estudo teve por objetivo avaliar os potenciais efeitos terapêuticos e colaterais do Ipê-roxo no tratamento de câncer.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa sobre as propriedades farmacológicas do Ipê-roxo no tratamento antitumoral. Esse método de pesquisa tem como finalidade reunir e sintetizar o conhecimento científico já produzido sobre o assunto abordado e permite avaliar essas evidências para sua incorporação na prática (Silveira & Galvão, 2005).

O interesse pela temática emergiu durante componente curricular de Farmacognosia, ao estudar os metabólitos secundários das plantas como as quinonas, verificou-se no material bibliográfico da disciplina o potencial antitumoral do Ipê-roxo (*Handroanthus heptaphyllus*) (Mart.) Mattos), com sinônimas científicas de *Tabebuia avallanadae*, *Tabebuia heptaphylla* e *Tabebuia impetiginosa* (Simões et al., 2017). A partir disso, elaborou-se como questão norteadora: O Ipê-roxo e seus metabólitos secundários tem atividade antitumoral?

A pesquisa foi realizada no mês de agosto de 2018, nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed), Literatura Latino-Americana e do



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados para a investigação dos artigos os descritores em português: handroanthus OR tabebuia OR lapachol AND antitumoral OR câncer; e em inglês: handroanthus OR tabebuia OR lapachol AND antitumoral OR câncer.

Foram incluídos no estudo os artigos publicados em português, inglês ou espanhol, no período de 2008 a 2018, relacionados a questão norteadora. Excluíram-se os artigos que não atenderam a todos os critérios de inclusão descritos, embora com temática do estudo e que não foram acessados na íntegra. Para a seleção dos artigos inicialmente realizou-se a análise do título/resumo e após leitura do artigo completo conforme apresentado na Figura 1.

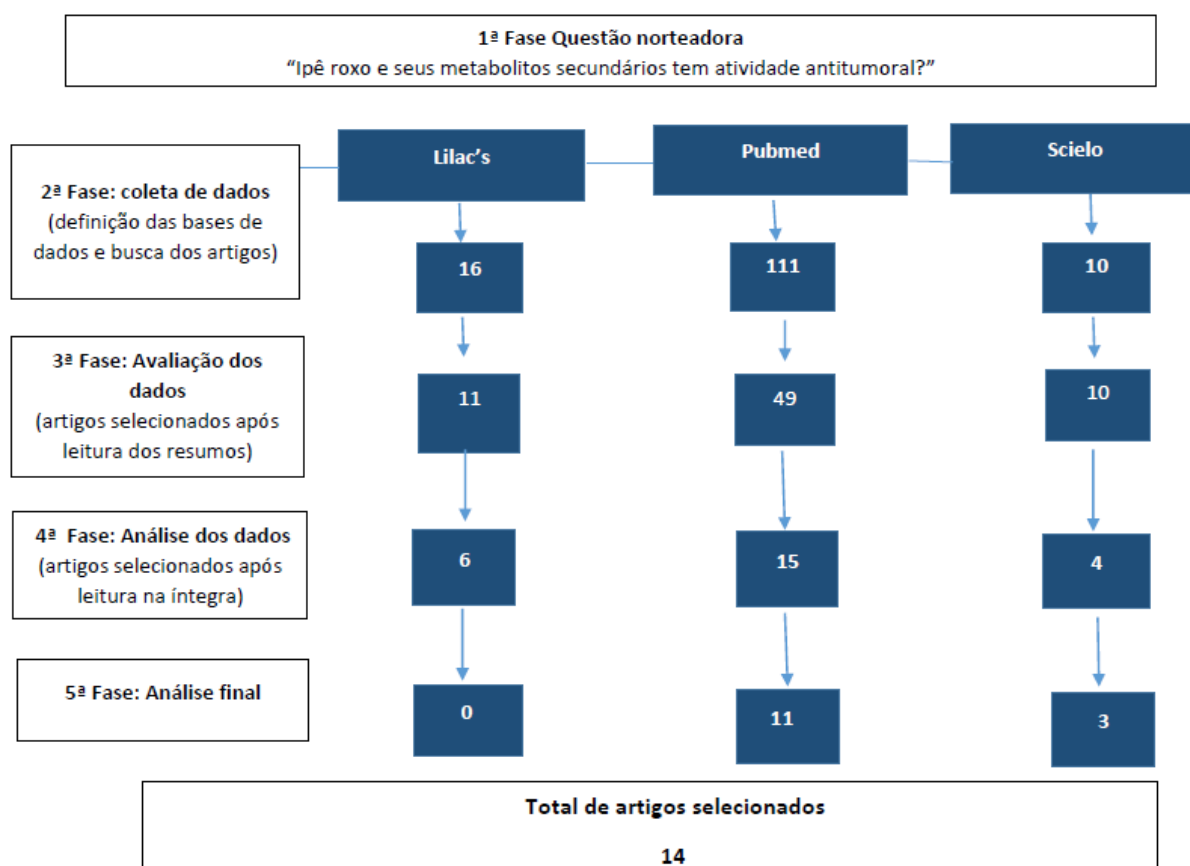


FIGURA 1: Resumo do processo de seleção dos artigos

## RESULTADOS

Entre os 14 estudos selecionados, verificou-se que a maioria foi publicado a partir de 2010, com delineamento experimental, realizado *in vitro* e *in vivo*, mas apenas com espécies animais. Para



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

avaliação da atividade antitumoral, os estudos utilizaram metabólitos secundários isolados, como lapachol e  $\beta$ -lapachona, ou substâncias derivadas, conforme apresentado na Tabela 1.

TABELA 1: Características de publicação, delineamento dos estudos e metabólitos utilizados nas pesquisas selecionadas

Ano	Autores	Revista	Tipo de estudo	População	Planta ou metabólito
2008	Queiroz et al.	Journal of Ethnopharmacology	Estudo experimental	<i>In vivo</i>	$\beta$ -Lapachona
2009	Yamashita et al.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	Estudo experimental	<i>In vitro e in vivo</i>	Naftoquinonas
2010	Moon et al.	Journal of Medicinal Food	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	$\beta$ -lapachona
2011	Higa et al.	Acta Cirúrgica Brasileira	Ensaio clínico randomizado	<i>In vivo</i>	$\beta$ -lapachona
2013	Inagaki et al.	Chemical And Pharmaceutical Bulletin	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	Furonaftoquinonas
2013	Sunasse et al.	European Journal Of Medicinal Chemistry	Estudo Experimental	<i>In vitro</i>	Lapachol, $\alpha$ e $\beta$ -lapachona e naftoquinona sintética
2014	Kung et al.	Plos One	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	$\beta$ -lapachona
2016	Xu et al.	Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research	Estudo experimental	<i>In vitro e in vivo</i>	Lapachol
2016	Costa et al.	Molecules	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	Micro capsulas de $\beta$ -lapachona
2016	Bang et al.	Oncology Reports	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	$\beta$ -lapachona
2017	Kee et al.	Integrative Cancer Therapies	Ensaio clínico randomizado	<i>In vivo</i>	$\beta$ -lapachona
2018	Dias et al.	Free Radical Biology And Medicine	Estudo experimental	<i>In vitro e in vivo</i>	$\beta$ -lapachona, $\alpha$ -3-iodo-lapachona e $\beta$ -3-iodo-lapachona
2018	Babu et al.	Plos One	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	Lapachol
2018	Romão et al.	Anti-Cancer Drugs	Estudo experimental	<i>In vitro</i>	Derivados do lapachol

Entre os artigos selecionados (Tabela 2), a maioria identificou que o uso dos metabólitos do Ipê-roxo reduziram a proliferação de células cancerígenas, em cinco artigos foram apresentadas informações sobre efeitos adversos, os demais artigos não apresentaram informações sobre esses efeitos do Ipê-roxo.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

TABELA 2: Síntese do objetivo, principais resultados e efeitos adversos dos estudos selecionados

<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Efeitos adversos</b>
Queiroz et al. (2008)	Comprovar os efeitos do extrato da casca de <i>Tabebuia avellanedae</i> e $\beta$ -lapachona na resposta hematopoiética de camundongos portadores de tumor.	Os achados sugerem que o efeito antitumoral da <i>Tabebuia avellanedae</i> e da $\beta$ -lapachona, atuando sinergicamente com outros fatores, como citocinas específicas, pode resultar na ativação aumentada de macrófagos melhorada contra células tumorais. Também apresentam que distúrbios hematopoiéticos produzidos por tumores são uma condição patológica importante que deve ser considerada no desenvolvimento de medicamentos.	Manifestações tóxicas foram produzidas pelas doses mais elevadas de $\beta$ -lapachona em camundongos normais e portadores de tumor.
Yamashita et al. (2009)	Sintetizar e avaliar as propriedades bioativas das naftoquinonas.	Verificou-se efeito antiproliferativo potente <i>in vitro</i> e atividade quimiopreventiva do câncer <i>in vivo</i> .	Não investigado.
Moon et al. (2010)	Investigar se a $\beta$ -lapachona induz apoptose e repressão da atividade da telomerase em células leucêmicas.	A lapachona teve efeito citotóxico direto e a perda da atividade da telomerase em células de leucemia.	Não investigado.
Higa et al. (2011)	Estudar a ação antitumoral da <i>Tabebuia avellanedae</i> (Ipê-roxo) na carcinogênese colônica induzida experimentalmente pelo azoximetano em camundongos.	A $\beta$ -lapachona extraída da <i>Tabebuia avellanedae</i> não apresentou efeito protetor das lesões induzidas pelo azoximetano em cólon de camundongos.	Elevação de toxicidade com aumento de dose de $\beta$ -lapachona.
Inagaki et al. (2013)	Detalhar a síntese de furonaftoquinonas e sua atividade antileucêmica.	Todos os componentes investigaram e inibiram a proliferação, dependendo da concentração. Identificou-se que <i>in vitro</i> as furonaftoquinonas tem ação antileucêmica, mas sugere-se novas investigações para a identificação do furonaftoquinonas mais potentes contra a leucemia.	Não investigado.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Sunassee et al. (2013)	Avaliar a citotoxicidade do lapachol, $\beta$ -lapachona e 1,4-naftoquinonas sintéticas contra células cancerosas do esôfago.	Após as modificações estruturais, a maioria apresentou atividade citotóxica aumentada em comparação a cisplatina, fármaco de escolha para o tratamento.	Não investigado.
Kung et al. (2014)	Investigar a relação entre a toxicidade da $\beta$ -lapachona e os níveis da quinona oxireductase em linhas celulares de câncer de pulmão. Em seguida determinar a via de sinalização envolvida na morte celular causada por altas concentrações de $\beta$ -lapachona.	A associação com sulindaco (anti-inflamatório não esteroideal) aumentou a citotoxicidade da $\beta$ -lapachona contra câncer de pulmão.	Não investigado.
Bang et al. (2016)	Investigar se $\beta$ -lapachona exibe efeitos antiproliferativos em duas linhas celulares de melanoma maligno humano.	$\beta$ -lapachona, inibiu a viabilidade das células do melanoma maligno humano, por induzir a parada do ciclo celular e apoptose.	Não investigado.
Costa et al. (2016)	Avaliar a liberação controlada por micropartículas da norlapachona e sua citotoxicidade contra células de câncer de próstata.	A atividade citotóxica de norlapachona contra células de câncer de próstata humana demonstrou ser significativamente melhor em microcápsulas do que em droga livre.	Não investigado.
Xu et al. (2016)	Investigar os efeitos inibitórios do lapachol no glioma maligno e mecanismos potenciais.	A dose elevada de lapachol mostrou efeito inibitório significativo sobre o glioma em ratos. Isso foi mostrando que o lapachol inibiu a proliferação e induziu apoptose e causa danos no DNA de células tumorais.	Não investigado.
Kee et al. (2017)	Investigar os efeitos antimetastáticas e mecanismo de ação da $\beta$ -lapachona em linhagens de câncer de cólon e modelo experimental de metástase em ratos.	A $\beta$ -lapachona inibiu a proliferação de linhagens de câncer de cólon em <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> , pela indução da apoptose e parada do ciclo celular, também identificou-se efeito antimetastático nesse tipo de câncer.	O peso corporal foi utilizado como indicador de toxicidade, mas não apresentou alteração durante o experimento.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Babu et al. (2018)	Investigar a inibição do Lapachol na atividade de (piruvato quinase) PKM2.	Estes resultados apresentam lapachol como um inibidor de piruvato quinase (PKM2) para interrogar plasticidade metabólica em células tumorais.	Não investigado.
Dias et al. (2018)	Examinar os efeitos da $\beta$ -lapachona e seus derivados 3-iodo (3-I- $\alpha$ -lapachona e 3-I- $\beta$ -lapachon a) na proliferação celular, morte celular e expressão gênica relacionada ao carcinoma de células escamosas da cavidade oral.	<i>In vitro</i> os compostos analisados induziram para do ciclo celular na fase G2/M. <i>In vivo</i> a $\beta$ -Lapachona e seus derivados de 3-iodo reduziram significativamente carga tumoral.	Não foram observadas alterações bioquímicas, hematológicas ou histológicas nos animais.
Romão et al. (2018)	Avaliar o efeito da conjugação de poliamina com naftoquinonas contra células de glioblastoma humano.	Os resultados indicam que a conjugação de poliamina e naftoquinonas mostrou maior atividade antitumoral quando associadas, e destacam que esse conjugado podem representar moléculas potenciais no desenvolvimento de novos fármacos em quimioterapia para tumores cerebrais malignos.	Aumento da toxicidade quando conjugados.

## DISCUSSÃO

Os artigos selecionados evidenciam a potencial atividade antitumoral do Ipê-roxo, testados em diferentes células cancerígenas como do câncer de mama, próstata e pulmão, entre outros. Essa atividade foi avaliada através do uso isolado de metabólitos secundários dessa planta, nove estudos investigaram a  $\beta$ -lapachona e três deles usaram o lapachol. O lapachol pertence ao grupo de metabólitos secundários das quinonas, classificado quimicamente como naftoquinona, assim como a  $\beta$ -lapachona que é uma substância natural obtida do lapachol. Esses compostos são reconhecidos pela sua potencial atividade biológicas entre as quais se destaca atividade antitumoral (Ferreira et al., 2010; Simões et al., 2017).

Conforme os resultados apresentados na Tabela 1, os estudos foram realizados *in vitro* e *in vivo*, sendo oito estudos apenas *in vitro*, três *in vitro* e *in vivo* e somente dois *in vivo*. Isso destaca a necessidade de novos estudos inicialmente em animais para comprovação da segurança do Ipê-roxo, para após testes em seres humanos, com vistas a comprovar a eficácia da atividade tumoral.

Entre os estudos selecionados identificou-se que nenhum deles utilizou infusão nos testes, forma popular de consumo dessa planta. Essa característica pode demonstrar o interesse nas plantas para o desenvolvimento de fitofármacos, ou seja, substância purificada e isolada a partir de uma planta com estrutura química e atividade farmacológica definidas, utilizada como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa (Anvisa, 2018). Além disso, a



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

obtenção dos metabólitos de interesses, como as quinonas não é possível pelo método de infusão, mas por maceração ou percolação, utilizando como solventes acetona ou clorofórmio (Simões et al. 2017), e instiga para novas pesquisas para a avaliação de quais os componentes presentes na infusão podem atuar contra células cancerígenas.

Infere-se que em pesquisas realizadas com pacientes oncológicos, o Ipê-roxo é referido pelos pacientes, Januário & Silvério-Lopes (2014) identificaram o uso dessa planta entre pacientes oncológicos, principalmente na forma de chá, feito por infusão da casca seca e pulverizada, também o uso de extrato líquido, extrato seco e tintura

Vanini et al. (2011) também identificaram o uso do ipê-roxo entre pacientes oncológicos concomitante ao tratamento convencional quimioterápico em pessoas com câncer, pois os pacientes buscam através delas uma terapia complementar, acreditando que o seu uso potencializa o tratamento, assim podendo chegar a cura. No entanto, também foi identificado que os pacientes acreditam que por ser natural a planta não trará nenhum malefício. Por esse motivo, a importância dos profissionais de saúde orientarem os pacientes sobre os potenciais benefícios e riscos das plantas medicinais.

A realização dos estudos apenas *in vitro* ou por meio de experimentos animais é um achado importante do presente estudo, demonstrando a necessidade de novas pesquisas para a comprovação da segurança nos seres humanos e posteriormente sua eficácia antitumoral. Efeitos adversos com esses metabólitos foram apresentados por Higa et al. (2011), devido ao aumento da dose de lapachol, foram identificados alguns efeitos entre eles náuseas e vômitos, mas sendo estes efeitos reversíveis. De acordo com Simões et al. (2017), na década de 90 o lapachol foi testado clinicamente nos Estados Unidos, pois apresentou atividade antitumoral *in vivo*, porém as investigações foram suspensas devido à baixa disponibilidade da substância, que era necessário o uso de altas doses para poder atingir concentrações terapêuticas no plasma, no entanto doses ocasionaram potenciais efeitos adversos. Assim o uso de cascas do Ipê no tratamento de câncer não é considerado validado cientificamente. Apesar de efeitos adversos anteriormente relatados, Babu et al. (2018) descreveram em seu estudo a importância da sua continuidade, pois os obstáculos encontrados devem servir como uma estratégia para usar no tratamento do câncer, porque o lapachol se mostrou inibidor eficaz da glicólise em células de melanoma.

Além disso, as pesquisas de Dias et al. (2018) e Kee et al. (2016) sugerem que o lapachol e seus metabólitos devem ser mais explorados devido ao seu potencial farmacológico, tendo como principal objetivo o desenvolvimento de novos fármacos quimioterápicos.

Contraopondo aos potenciais efeitos adversos dos metabólitos do Ipê-roxo infere-se que o tratamento oncológico, de modo geral, apresenta efeitos adversos. O tratamento quimioterápico constitui-se, até o momento, na principal opção terapêutica no tratamento do câncer, apesar de terem seus efeitos colaterais abrasivos e persistentes durante todo o tratamento. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca, 2018), cada pessoa reage de forma diferente, mas os efeitos colaterais são quase presentes em todos os tratamentos, entre eles cansaço, a perda de apetite e as reações na pele, sendo que alguns dos tratamentos ainda mais agressivos provocam náusea, vômito, diarreia, mal-estar e alguns deles podem ocorrer após alguns anos ou meses, podendo





**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

causar infertilidade, distúrbio do crescimento em crianças e sequelas no sistema nervoso central.

Lourenço et al. (2010) apresentam que novos estudos com a Tabebuia e seus efeitos biológicos se tornam importante, pois é necessário aprofundar sobre os seus efeitos no organismo. Pesquisa de Xu et al. (2016) sugerem também que o lapachol deve ser mais estudado e explorado, pois consideram esse metabólito com potencial para uso em terapias de câncer. Os achados demonstram que o interesse pelos metabólitos do Ipê-roxo mantêm-se presente na comunidade científica entre os quais, foram identificados muitos estudos publicados nos últimos cinco anos além disso, essa planta desperta o interesse de pesquisadores de diferentes nacionalidades, com pesquisas realizadas em países diferentes do Brasil e quase em sua totalidade apresentaram efeitos que demonstram a eficácia contra células cancerígenas, destacando a potencialidade desses metabólitos para o desenvolvimento de fármacos quimioterápicos.

## CONCLUSÃO

Evidencia-se no presente estudo o interesse científico na potencial atividade antitumoral do Ipê-roxo, principalmente em relação aos seus metabólitos, com destaque para o lapachol e a  $\beta$ -lapachona, os quais apresentaram resultados positivos no controle de diferentes células tumorais *in vivo* e *in vitro*, mas não identificamos pesquisas com seres humanos.

Identificou-se o uso isolado dos metabólitos secundários, o que sugere o potencial para produção de fitofármacos, no entanto, entre os estudos selecionados verificou-se a avaliação da atividade antitumoral, sem explorar a segurança do uso dessas substâncias, o que é essencial para o uso em humanos. É de suma importância a realização de novos estudos com o Ipê-roxo e seus metabólitos, pois verifica-se entre os estudos selecionados, que essa planta apresentou efeitos antitumorais *in vivo* e *in vivo*. Além disso, verifica-se a necessidade de novos estudos para a avaliação da toxicidade dos mesmos para que a partir do estabelecimento de segurança e eficácia seja possível o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais, uma vez que, ainda, são necessários novos tratamentos na área da oncologia.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais; Tabebuia; Antineoplásicos.

## REFERÊNCIAS

AMORIM, E.L.C. et al. A simple and accurate procedure for the determination of tannin and flavonoid levels and some applications in ethnobotany and ethnopharmacology. **Functional Ecosystems and Communities**, (special issue 1), p. 88-94, 2008. Disponível em: <[http://www.globalsciencebooks.info/Online/GSBOonline/images/0812/FEC\\_2\\_\(SI1\)/FEC\\_2\\_\(SI1\)88-94o.pdf](http://www.globalsciencebooks.info/Online/GSBOonline/images/0812/FEC_2_(SI1)/FEC_2_(SI1)88-94o.pdf)>. Acesso em: set. 2018.

ARAÚJO, E.L.; ALENCAR, J.R.B.; ROLIM NETO, P.J. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

**Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, supl., p. 57-59, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12s1/a28v12s1.pdf>>. Acesso em: set. 2018.

BABU, M.S. et al. Lapachol inhibits glycolysis in cancer cells by targeting pyruvate kinase M2. **Plos One**, v. 13, n. 2, e0191419, 2018. Disponível em: . Acesso em: set. 2018.

BANG, W. et al.  $\beta$ -lapachone suppresses the proliferation of human malignant melanoma cells by targeting specificity protein 1. **Oncology Reports**, v. 35, p. 1109-1116, 2016.

BRASIL. **RDC nº 24, de 14 de junho de 2011**. Disponível em: . Acesso em: set. 2018.

CORETTE PASA, M. Saber local e medicina popular: a etnobotânica em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 6, n. 1, jan./abr. 2011. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/3940/394034992011.pdf>>. Acesso em: set. 2018.

COSTA, M.P. et al. Controlled release of nor-b-lapachone by PLGA microparticles: a strategy for improving cytotoxicity against prostate cancer cells. **Molecules**, v. 21, n. 873, 2016.

DIAS, R.B. et al.  $\beta$ -lapachone and its iodine derivatives cause cell cycle arrest at G2/M phase and reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 126, p. 87-100, 2018.

GEMAQUE, R.C.R.; DAVIDE, A.C.; FARIA, J.M.R. Indicadores de maturidade fisiológica

de sementes de ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa* (Mart.) Standl.). **CERNE**, v. 8, n. 2, p. 84-91, 2002. Disponível em: . Acesso em: set. 2018.

HIGA, R.A. et al. Study of the antineoplastic action of *Tabebuia avellaneda* in carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, n. 2, 2011.

INAGAKI, R. et al. Synthesis and cytotoxicity on human leukemia cells of furonaphthoquinones isolated from *Tabebuia* plants. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 61, n. 6, p. 670-673, 2013.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?** 2018. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>. Acesso em: out. 2018.

JANUÁRIO, S.R.; SILVÉRIO-LOPES, S. O poder terapêutico do ipê roxo e seu uso na terapia



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

complementar ao tratamento de neoplasias. **Rev Bras Terap e Saúde**, v. 5, n. 1, p. 9-14, 2014. Disponível em: . Acesso em: set. 2018.

KEE, J.Y. et al.  $\beta$ -lapachone inhibits lung metastasis of colorectal cancer by inducing apoptosis of CT26 cells. **Integrative Cancer Therapies**, v. 16, n. 4, p. 585-596, 2016.

KUNG, H.N. et al. Sulindac compounds facilitate the cytotoxicity of  $\beta$ -lapachone by up-regulation of NAD(P)H quinone oxidoreductase in human lung cancer cells. **Plos One**, v. 9, issue 2, e88122, feb. 2014.

LOURENÇO, J.A. et al. Ausência de mutagenicidade e antimutagenicidade do extrato obtido das flores do ipê roxo [*Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standl.]. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 4, out./dez. 2010. Disponível em: . Acesso em: set. 2018.

MILLER, K.D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA Cancer J Clin**, v. 66, p. 271-289, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21349>>. Acesso em: out. 2018.

MOON, D.O. et al.  $\beta$ -lapachone (LAPA) decreases cell viability and telomerase activity in leukemia cells: suppression of telomerase activity by LAPA. **J Med Food**, v. 13, n. 3, p. 481-488, 2010.

QUEIROZ, M.L.S. et al. Comparative studies of the effects of *Tabebuia avellanedae* bark extract and  $\beta$ -lapachone on the hematopoietic response of tumour-bearing mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 117, p. 228-235, 2008.

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F.C.R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 1, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722009000100016](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722009000100016)>. Acesso em: out. 2018.

ROMÃO, L. et al. Conjugation with polyamines enhances the antitumor activity of naphthoquinones against human glioblastoma cells. **Anti-Cancer Drugs**, v. 00, n. 00, 2018.

SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SUNASSEE, S.N. et al. Cytotoxicity of lapachol,  $\beta$ -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**,



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

v. 62, p. 98-110, 2013.

TUROLLA, M.S.R.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 42, n. 2, abr./jun. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322006000200015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000200015)>. Acesso em: out. 2018.

VANINI, M. et al. Utilização de plantas medicinais por pacientes oncológicos e familiares num centro de radioterapia. **Enfermería Global**, n. 21, jan. 2011. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v10n21/clinica5.pdf>>. Acesso em: set. 2018.

XU, H. et al. Inhibitory effects of lapachol on rat C6 glioma in vitro and in vivo by targeting DNA topoisomerase I and topoisomerase II. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, p. 178, 2016.

YAMASHITA, M. et al. Synthesis and evaluation of bioactive naphthoquinones from the Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 6286-6291, 2009.