

## Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica

Evani L. Araújo<sup>1,2\*</sup>; João Rui B. Alencar<sup>1</sup>; Pedro J. Rolim Neto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A, LAFEPE, Largo de Dois Irmãos, 1117, 52171-011, Recife, PE

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Av Prof. Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521, Recife, PE, Brasil  
lfevani@fisepe.pe.gov.br

---

### Resumo

O Lapachol é uma naftoquinona isolada de várias espécies de plantas da família Bignoniáceas, encontrado facilmente nas regiões norte e nordeste do Brasil. Conhecido por suas propriedades anticancerígenas, possui ainda antiinflamatória, analgésica, antibiótica, antimalária antitripanossoma, e antiulcerogênica. O LAFEPE® em parceria com o Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE disponibiliza o Lapachol na forma de cápsulas de 250 mg e pretende, com este trabalho, apresentar uma revisão bibliográfica sobre a segurança e eficácia do Lapachol na terapêutica de modo a proporcionar uma maior difusão de conhecimentos na sua prescrição e torná-lo medicamento de referência dentro da política de genéricos do país.

---

O lapachol é um produto natural, quimicamente identificado como uma naftoquinona, extraído do Ipê Rôxo, (*Tabebuia avellanae* Lor, Bignoniaceae), uma das mais belas árvores da flora brasileira, com reconhecida ação antiinflamatória, analgésica, antibiótica e anti-neoplásica. O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE® (Recife, Brasil), em parceria com Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (Recife, Brasil), disponibiliza o lapachol na forma de cápsulas de 250 mg, desde o ano de 1980. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sobre a segurança e eficácia do lapachol na terapêutica anti-cancerígena, de modo a proporcionar uma maior difusão de conhecimentos na sua prescrição.

### Revisão da literatura

O lapachol foi descrito pela primeira vez por Paternò, em 1882<sup>1</sup>, tendo sua estrutura química estabelecida desde 1896, por Hooker<sup>2</sup>, que o identificou como uma naftoquinona, a 2-hidroxi-3-(e-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona, de peso molecular

242,26, que sofrendo a ação controlada do calor, fornece em seqüência, a desidrolapachona (xiloidona) e os isômeros  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachona<sup>3</sup>.

Os detalhes químico-estruturais das naftoquinonas estão diretamente relacionados com a potência da atividade, seja como antimicrobiano, antineoplásico ou de toxicidade, podendo ser inativado pela simples retirada de um metileno da cadeia isoprenóide<sup>4</sup>. Este fato justifica as observações de que o lapachol purificado é menos ativo que o extrato bruto da planta, sugerindo um sinergismo de ações dos outros componentes, e depois, que seu derivado, a  $\beta$ -Lapachona, algumas vezes, apresenta uma maior atividade farmacológica, porém com maior grau de toxicidade<sup>5</sup>.

### Ação antiinflamatória/analgésica

Pioneiramente no Brasil, em 1970 Wanick<sup>6</sup>, testou na clínica médica a ação antiinflamatória com o lapachol, em portadoras de cervicites e cervicovaginites. Nos resultados, a eficácia foi semelhante ao grupo controle, apresentando como vantagens o baixo custo e a ausência de efeitos colaterais. Também apresentou índice de cura superior a 90% em sinusites e otites, com uso local<sup>7,8</sup> e ainda em bursites e tendinites<sup>9,10</sup>.

Outros ensaios realizados com o lapachol e seus derivados, têm surpreendido pela eficácia demonstrada. Assim, estudos de analgesia com modelos de resistência à chapa quente, mostraram uma melhor resposta com o lapachol, que chega a quase o dobro, quando comparado ao grupo controle<sup>11</sup>; enquanto para nos modelos de edema de pata e abscesso, foi mais eficaz do que a fenilbutazona, usada como referência<sup>12</sup>, se mantendo esta atividade quando em formulações para uso tópico. Ainda em ensaios pré-clínicos, existe a sugestão de ação antiulcerogênica, embora só tenha sido detectado nos ensaios, uma diminuição do conteúdo em proteínas do suco gástrico<sup>13</sup>.

### Atividade biológica

Entre os primeiros estudos de atividade biológica estão os do Instituto de Antibióticos/UFPE, assinados pelo Prof. Oswaldo Gonçalves de Lima a partir de 1956<sup>14</sup>, que encontrou atividade antimicrobiana do ipê-roxo frente a cepas de *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *M. flavus*, *B anthracis*, *B. cereus* e *E. coli*. Já naquela ocasião ficando evidente uma certa diminuição desta atividade com o lapachol purificado. Um pouco mais tarde os experimentos repetidos mostraram também marcante atividade contra o gênero *Brucella*<sup>15</sup>. Foi evidenciada ainda uma inibição na replicação do RNA viral em até 90% contra vírus da pólio tipo I e da estomatite vesicular alagoas, com concentrações de 5 e 10 mg/ml, inibindo ainda a replicação de várias amostras de vírus influenza<sup>16</sup>. Contra o *Plasmodium berghei* resistente a cloroquina e quinina apresentou atividade bordeline<sup>17</sup>, sendo ativo contra o tripanossoma, bloqueando ainda a penetração de cercárias de *S. mansoni*, na pele, que neste caso, pode ser resultante do depósito do lapachol, prova-

velmente nas glândulas sebáceas<sup>18,19,1</sup>.

#### Ação antineoplásica

No que se refere à ação antineoplásica, é antiga a aceitação de relação com a capacidade das quinonas de inibir a oxidação e a fosforilação mitocondrial, como também de inibição da oxidase succínica<sup>20</sup>. No entanto, a maioria dos modelos para estudos de atividade antitumoral emprega culturas primárias de células tumorais humanas, utilizadas como teste de sensibilidade às drogas *in vitro*; ação esta, que nem sempre pode ser extrapolada para as condições *in vivo*, principalmente pela toxicidade das drogas anticancerígenas em geral. Ultimamente uma alternativa tem sido buscada entre os agentes de diferenciação induzida, que reduzem a resposta citotóxica geral. O lapachol mostrou claramente esta atividade diferenciada<sup>21</sup>, apresentando muito melhor índice terapêutico (IT), quando comparado com outras drogas antineoplásicas.

Esta atividade do lapachol foi constatada pelo CCNS (Cancer Chemotherapy National Service, dos Estados Unidos da América do Norte) em 1962<sup>2</sup>, que foi usado a partir daí, em vários modelos experimentais de neoplasias.

#### Indicações: prós e contras

Em qualquer terapia medicamentosa o bom senso sinaliza para a questão central que é a observação do IT da droga. No caso do lapachol, ele é considerado de moderado a alto, se comparado a outros agentes antineoplásicos<sup>22</sup>. Quando usado em animais, por exemplo, apresentou uma toxicidade aguda com níveis de DL<sub>50</sub> em 1.600 mg/kg de peso, via intraperitoneal, em ratos, enquanto a  $\beta$ -lapachona, teve dose letal em torno de 80 mg/kg<sup>20</sup>. Os principais sinais observados com doses altas de lapachol foram: depressão do SNC, exaustão física, dificuldades respiratória e epistaxis, por provável anemia hemolítica, sugerida pelo achado de depósito de ferro livre no fígado, bilirrubina urinária e normoblastose, além de trombocitopenia<sup>1</sup>. Apesar de bons estes resultados, achamos ainda reduzido o número de trabalhos reportando estudos de toxicidade, principalmente crônica. Assim, dos trabalhos consultados, apenas um, fez uso da droga por meses seguidos, denotando alterações histopatológicas hepáticas e renais nos animais utilizados<sup>23</sup>.

Outros distúrbios apresentados em animais, além de anemia e aumento do tempo de coagulação<sup>24</sup>, foram: diminuição temporária de peso, diarreia, apatia, eritema de pálpebras, enurese, palidez e urina escura, além de alterações de cabelos, que se tornaram ressecados e amarelados em humanos; todos porém, regredindo com a suspensão do tratamento<sup>18,1</sup>.

Alguns estudos se referem a embriotoxicidade, demonstrando grande aumento de incidência de blastocistotoxicidade antizigotal, como também de abortos e malformações congênitas<sup>25</sup>. Quando utilizado no homem doses acima de 1,5 g/dia apresentam o inconveniente de náuseas e vômitos. Também não foram observadas com esta dosagem

alterações nas esferas hematológica ou renal, apesar da coloração escura da urina. Também se mantiveram normais as provas de função hepática. Com doses a partir de 2 g/dia se observam aumento do tempo de protrombina, que pôde ser corrigido pelo uso da vitamina K, também voltando ao normal com a suspensão da droga<sup>26</sup>.

#### Conclusões

Considerando as evidências do largo espectro de utilização do lapachol na terapêutica, principalmente como coadjuvante contra vários tipo de câncer, a presente comunicação sugere aos investigadores da área, contribui certamente contribuirá para uma maior difusão de conhecimentos na sua prescrição. A farta literatura assegura a sua eficácia e a longa história da produção do medicamento produzido pelo LAFEPE e UFPE permite torná-lo medicamento de referência, dentro da política de medicamentos genéricos do Brasil.

#### Referências

- <sup>1</sup>Morrison, R. K.; Brown, D. E.; Oleson, J. J. Cooney, D. A. Oral toxicology studies with lapachol. *Toxicology Applied Pharmacology*, 17: 01 – 11. 1970
- <sup>2</sup>Rao, K.V.; McBride, T.J. Oleson, J.J. Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor Agent. *Cancer Research*. 28: 1952 – 1954. Oct. 1968
- <sup>3</sup>D'Albuquerque, I.L. Termoreação da 2-hidróxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona. *Revista do Instituto de Antibióticos. Recife/UFPE*. 8 (1/2): 73 – 87. dez 1968
- <sup>4</sup>Lagrotta, M.H.C. et al. Antiviral activity of naphthoquinones. I. lapachol derivatives against enteroviruses. *Revista Latinoamericana de Microbiologia*. 29: 15-20, 1987
- <sup>5</sup>Guiraud, P. et al. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and  $\beta$ -Lapachone. *Letters. Planta Medica*. 60: 373 – 374. 1994
- <sup>6</sup>Wanick, M.C.; Bandeira, J.A. Fernandes, R.V. Ação antiinflamatória e cicatrizante do extrato hidroalcoólico do líber do pau d'arco rôxo (*Tabebuia avellanae*) em pacientes portadoras de cervicites e cérvico-vaginites. *Revista do Instituto de Antibióticos. Recife / UFPE*. 10 (1/2): 41 – 46. Dez, 1970
- <sup>7</sup>Lopes, C.A. C. e Silva F<sup>o</sup>, A. A. Primeiras observações com o emprego do Lapachol em Gotas em pacientes portadores de otites agudas e crônicas. *Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo*. 1988
- <sup>8</sup>Lopes, C.A. C. e Silva F<sup>o</sup>, A.A. Primeiras observações utilizando o lapachol em gotas em pacientes portadores de sinusites agudas e crônicas. *Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo*. 1988
- <sup>9</sup>Lopes, C.A. C. e Silva F<sup>o</sup>, A.A. Primeiros informes na utilização do lapachol em pacientes portadores de tendinites. *Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo*. 1988
- <sup>10</sup>Lopes, C.A. C. e Silva F<sup>o</sup>, A.A. Primeiros ensaios utilizando o Lapachol em pacientes portadores de bursites na fase aguda.

- Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. São Paulo. 1988
- <sup>11</sup> Grazziotin, J.D.; Schapoval, E.E.S.; Chaves, C.G.; Gleye, J. Henriques, A.T. Phytochemical and analgesic investigation of *Tabebuia chrysotricha*. *Journal of Ethnopharmacology*. 36: 249–251. 1992
- <sup>12</sup> Almeida, E.R.; Silva F<sup>o</sup>, A.A.; Santos, E.R; Lopes, C.A.C. Antiinflammatory action of lapachol. *Journal of Ethnopharmacology*. 29: 239–241. 1990
- <sup>13</sup> Goel, R.K.; Pathak, N.K.R.; Biswas, M.; Pandey, V.B.; Sanyal, A.K. Effect of lapachol, a naphthoquinone isolated from *Tectona grandis*, on experimental peptic ulcer and gastric secretion. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 39: 138–140. 1987
- <sup>14</sup> Lima, O.G.; D'Albuquerque, I.L.; Machado, M.P. Silva, E. & Pinto, G.P. Primeiras observações sobre a ação antimicrobiana do lapachol. *Separata dos Anais da Sociedade de Biologia de Pernambuco*. 14(1/2): 129–135. 1956
- <sup>15</sup> Lima, O.G.; D'Albuquerque, I.L.; Lima, C.G.; Maia, M.H.D. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores - Comunicação XX: atividade antimicrobiana de alguns derivados do lapachol em comparação com a xiloidona, nova orto-naftoquinona natural isolada de extratos do cerne do Pau d'Arco rôxo, *Tabebuia avellanedae* Lor. Ex Griseb. *Revista do Instituto de Antibióticos. Recife/UFPE*. 4 (1/2): 03–17. Dez, 1962
- <sup>16</sup> Lagrota, M.H.C. Atividade Antivirótica do Lapachol. *Revista de Microbiologia. São Paulo* 14(1): 21–26. Jan/mar, 1983
- <sup>17</sup> Carvalho, L.H.; Rocha, E.M.M.; Raslan, D.S.; Oliveira, A.B.; Krettli, A.U. *In vitro* activity of natural and synthetic naphthoquinones against erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. *Brasilian Journal of Medicine and Biology Research*. 21: 485–487. 1988
- <sup>18</sup> Austin, F.G. *Schistosoma mansoni* chemoprophylaxis with dietary lapachol. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 23(3): 412–419. 1974
- <sup>19</sup> Boveris, A.; Stoppani, A.O.M. Docampo, R. Cruz, F. Superoxide anion production and trypanocidal action of naphthoquinones on *Trypanosoma cruzi*. *Comp. Biochemistry and Physiology*. 61C: 327–329. 1978
- <sup>20</sup> Santana, C. F.; Lima, O.G. D'Albuquerque, I.L.; Lacerda, A.L.; Martins, D.G. Observações sobre as propriedades antitumorais e toxicológicas do extrato do líber e de alguns componentes do cerne do Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*). *Revista do Instituto de Antibióticos, Recife/UFPE*. 8 (1/2): 89–94. Dez, 1968
- <sup>21</sup> Dinnen, R.D.; Ebisuzaki, K. The search of novel anticancer agents: a differentiation – based assay and analysis of a folklore product. *Anticancer Research*. 17: 1027–1034, 1997
- <sup>22</sup> Sieber, S. M; Mead, J.A. R. Adamson, R. H. Pharmacology of antitumor agents from higher plants cancer treatment reports 60 (8): 1127–1139. Aug, 1976
- <sup>23</sup> Sandoval, N.A.; Rodrigues, C.; Poch, M. Martinez, N.R. Tumores provocados por metilcolantreno y lapachol: seguimiento del desarrollo mediante citología. *APPTLA*. 46: 257–264, 1996
- <sup>24</sup> Rao, K.V. Quinone natural products: srteptonigrin (NSC-45383) and lapachol (NSC-11905) structure-activity relationships. *Cancer Chemotherapie Reports*. 4 (4): 11–17. 1974
- <sup>25</sup> Almeida, E.R.; Mello, A.C.; Santana, C.F.; Silva F<sup>o</sup>, A.A. Santos E.R. The Action of 2-hydroxy-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naphthoquinone (lapachol) in pregnant rats. *Revista Portuguesa de Farmácia*. 38(3): 21–23. 1988
- <sup>26</sup> Block, J.B. Serpick, A.A.; Miller, W. Wiernik, P.H. Early clinical studies with lapachol (NSC-11905). *Cancer Chemotherapie Reports* 2. 4 (4): 27-28, 1974