

## O ESTADO DA ARTE DE DERIVADOS DA LAUSONA

Carlos Eduardo Rodrigues Aguiar<sup>1</sup>

Herbert Igor Rodrigues de Medeiros<sup>2</sup>

Bruna Barbosa Maia da Silva<sup>3</sup>

Juliano Carlo Rufino Freitas<sup>4</sup>

### RESUMO

A fitoterapia tem como base a utilização de plantas para a cura ou alívio de doenças. Sendo assim, as plantas contêm substâncias capazes de promover a saúde. Atualmente, devido a química sintética, o foco nos estudos de plantas aumentou, em busca de novos compostos. A lausona é uma substância extraída da *Lawsonia inermis*, pertence à classe das naftoquinonas, substâncias farmacologicamente ativas. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é investigar a aplicação farmacológica de derivados da lausona, que já possui atividade biológica comprovada, tomando como base o mecanismo de ação. Para isto, a metodologia adotada foi uma busca sistemática na plataforma do Periódicos Capes utilizando diferentes combinações entre palavras-chave correspondentes ao tema. A pesquisa revelou a relevância das naftoquinonas, como um derivado promissor para novos compostos bioativos. Dessa forma, há um grande interesse na lausona, principalmente devido a suas propriedades farmacológicas, revelando-se uma substância bastante promissora para o desenvolvimento de novos compostos.

**Palavras-chaves:** Química sintética, Naftoquinona, *Lawsonia inermis*, Lausona, Propriedades farmacológicas.

### INTRODUÇÃO

Muitas das drogas modernas possuem derivação fitoterápica, e esta se baseia na premissa de que as plantas contêm substâncias naturais que auxiliam na manutenção da saúde, bem como na cura de patologias. Dessa forma, os produtos naturais são uma fonte rica em agentes terapêuticos, tais como as ervas medicinais, tradicionais e as sintéticas, além disso, são o principal sistema de cuidados da saúde, por terem a sua eficácia farmacologicamente comprovada (PONUGOTI, 2018). Nos últimos anos, o foco na pesquisa de plantas aumentou consideravelmente e um grande conjunto de evidências foi coletado para demonstrar o imenso potencial das plantas medicinais, já que foi possível isolar princípios ativos, caracterizar quimicamente as substâncias e desvendar o mecanismo de ação das mesmas, além de ser

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina grande -UFCG, [educarlos214@gmail.com](mailto:educarlos214@gmail.com)

<sup>2</sup>Graduando do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina grande -UFCG, [igorpls\\_15@hotmail.com](mailto:igorpls_15@hotmail.com)

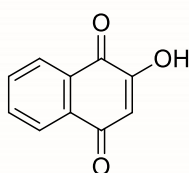
<sup>3</sup> Graduando do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina grande -UFCG, [bruninhamaiia5151@gmail.com](mailto:bruninhamaiia5151@gmail.com)

<sup>4</sup>Professor Orientador: Doutorado, Universidade Federal de Campina grande -UFCG, [julianocrf@gmail.com](mailto:julianocrf@gmail.com)

possível produzir novos derivados, através da química sintética (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018; JÚNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Um produto natural de extrema importância é a lausona (figura 01), substância obtida a partir do extrato de qualquer parte da planta *Lawsonia inermis* Linn, pertencente à família Lythraceae, uma planta perene comumente conhecida como Henna, encontrada principalmente em países tropicais e subtropicais (ELMANAMA; ALYAZJI; GHENEIMA, 2011).

Figura 01: Estrutura da lausona.



Fonte: Próprios autores, 2018.

A lausona pertence à classe das naftoquinonas, ou seja, grupamentos de quinonas relacionadas ao sistema naftalênico, sendo ela a naftoquinona estruturalmente mais simples. Essas substâncias possuem diversas atividades farmacológicas, e por isso têm sido alvo de vários estudos, incluindo a síntese de derivados e estudos sobre suas propriedades terapêuticas (KUMAR et al. 2016). As Naftoquinonas são metabólitos secundários altamente reativos, utilizados como corantes naturais ou sintéticos, cujas cores variam de amarelo para vermelho. Apresentam cadeia carbônica similar ao naftaleno e são caracterizadas por seus dois grupos carbonila na posição 1 e 4, e portanto, são nomeadas de 1,4-naftoquinonas. Adicionalmente, os grupos carbonila, também podem se apresentar na posição 1,2, mas com menor incidência (LOPÉZ et al., 2014).

A atividade biológica de quinonas está muitas vezes relacionada com o seu comportamento eletroquímico, ou seja, a propensão de sofrer reação química de oxirredução. A capacidade de aceitar um ou dois elétrons para formar o ânion radical correspondente ou dianion pode ser o motivo da indução da formação de espécies reativas de oxigênio, responsáveis pelo estresse oxidativo nas células (SILVEIRA, 2016). A extração da lausona é feita a partir de partes da planta previamente secas ou pulverizadas, utilizando solventes extratores, tais como o clorofórmio, água destilada e o etanol (WADEKAR, 2016).

Dentre as principais atividades farmacológicas das naftoquinonas, pode-se citar a anticancerígena e leishmanicida. A lausona ainda serve como base para a síntese de outras naftoquinonas (figura 02) como o lapachol,  $\beta$ -lapachona e atovaquona (KUMAR et al. 2016). Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é investigar a aplicação farmacológica de derivados da lausona, uma vez que a mesma tem demonstrada ser promissora, com atividade biológica comprovada, tomando como base o mecanismo de ação.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura sistemática, fundamentada em artigos científicos, incluindo artigos originais e de revisão, monografias, dissertações e teses, que compreendem as atividades farmacológicas de compostos derivados da naftoquinona.

O estudo foi realizado com base em pesquisas na internet, a partir de leituras de publicações nacionais e internacionais, nos idiomas português (Brasil) e inglês. As fontes utilizadas foram publicadas nos últimos 20 anos, as quais foram retiradas da base de dados Periódicos CAPES.

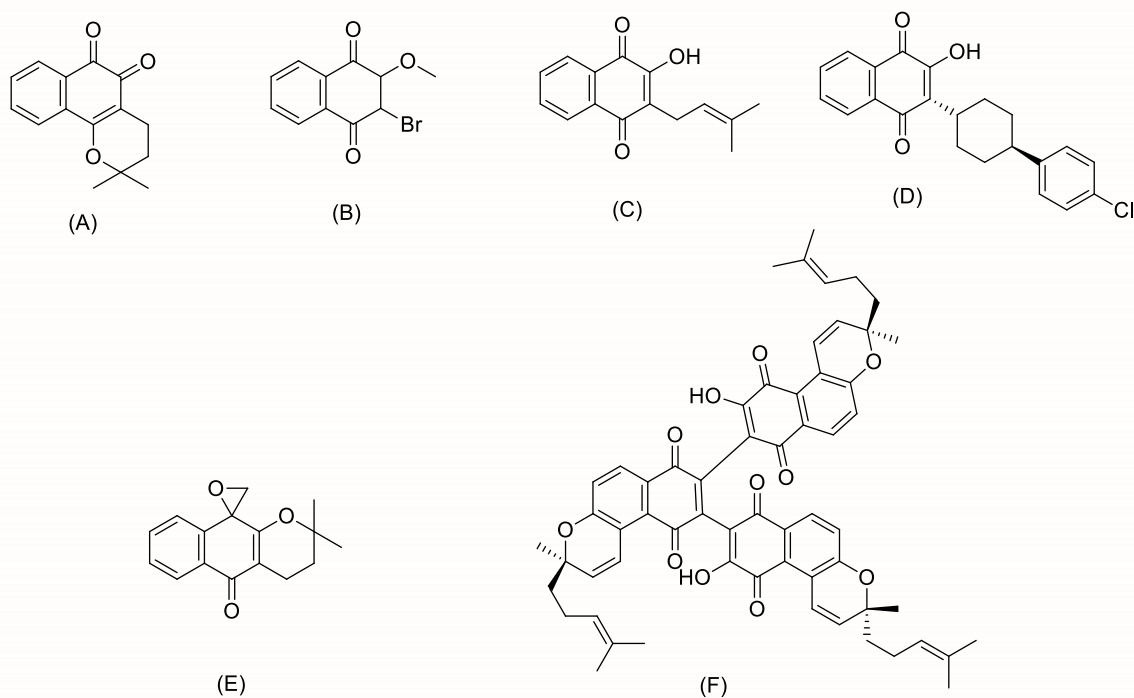
Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chaves: 1) propriedades farmacológicas da lausona, 2) bioatividade da lausona e 3) farmacologia das naftoquinonas. Com isso, foram pesquisados um total de 33 documentos, os quais foram avaliados e selecionados.

## **O ESTADO DA ARTE DAS NAFTOQUINONAS**

O principal interesse nas naftoquinonas nos dias atuais, é em relação as suas propriedades farmacológicas, e estas fundamentalmente advém do ciclo redox, que é a capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas do oxigênio (EROS), como o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o ânion-radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o radical hidroxila ( $HO^{\bullet}$ ), e entre outras EROS. Estas espécies podem danificar alguns componentes celulares importantes, tanto de células normais como de malignas (MELLO; LANZMASTER, 2015).

Dessa forma dentre suas ações farmacológicas cabe destacar: anticancerígena, moluscicida, leishmanicida, antifúngica, antimalárica, tripanocida e inibidoras da enzima integrase do HIV-1. Os compostos que apresentam essas atividade são representados pela figura 02.

Figura 02: Compostos naftoquinônicos com atividade farmacológica.



Fonte: Próprios autores, 2018.

### Anticancerígeno

As enzimas nucleares topoisomerases I e II são críticas para o funcionamento normal de qualquer célula. Elas estão envolvidas no grau de enrolamento do DNA e mantêm a integridade do DNA de células normais ou anormais, reparando-o quando danificado, além de permitir as funções como a de estruturação, transcrição e replicação (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

Tendo isso em vista, um estudo realizado por Ferreira e colaboradores no ano de 2010, revela que a  $\beta$ -lapachona (figura 02 a) exibe atividade contra diferentes linhagens de células cancerígenas, na qual, a incubação direta desta substância com a topoisomerase I, leva a ligação direta da  $\beta$ -lapachona com a topoisomerases I, inibindo-a, e impedindo o crescimento

dessas células, também ocorre com a topoisomerase II, mas o sítio de ligação é diferente.

### **Moluscicida**

Entre as doenças parasitárias humanas, a esquistossomose continua sendo uma das mais prevalentes, causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, parasita este que tem em seu ciclo de vida um hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria glabrata*, que é de extrema importância para a vida do *S. mansoni* (BARBOSA et al. 2005). Com o intuito de combater o *S. mansoni*, Camara e colaboradores, em 2008, sintetizaram compostos contendo o grupo das naftoquinonas, no qual o composto que apresentou melhor concentração letal ( $CL_{50}$ ) para o caramujo *B. glabrata*, foi o composto representado pela figura 02 B, com a  $CL_{50}=2,1 \mu\text{g/mL}$ , ocasionada pelo metabolismo do ciclo redox, além da presença de um halogênio que potencializou a ação tóxica.

### **Leishmanicida**

Leishmaniose cutânea (LC) é uma doença endêmica predominante em muitas partes do mundo, caracterizado por úlceras cutâneas crônicas no local da picada pelo flebotomíneo (*Psychodidae*). Ela é causada pelo protozoário *Leishmania (Viannia) braziliensis* (LVb) e transmitida pelo flebotomíneo (TEIXEIRA et al. 2001). Desse modo, Teixeira e colaboradores (2001) realizaram experimentos na forma evolutiva amastigota da LVb, que está presente dentro de macrófagos, e por meio do seu ciclo redox, causam a peroxidação da membrana desses macrófagos infectados. Neste estudo consistiu avaliar a toxicidade do lapachol (figura 02 C) comparando com o medicamento de referência Pentostam<sup>®</sup>, no qual, olapachol em uma concentração de 0,2 mg/mL, apresentou 96,8%, enquanto que o Pentostam<sup>®</sup> em 0,25 mg/mL possui 64%, mas a citotoxicidade em macrófagos é maior no lapachol com 32,8%, do que o Pentostam<sup>®</sup> com 5,7%, nas respectivas concentrações.

### **Antifúngica**

O complexo citocromo bc1 é uma enzima responsável pela respiração celular e está presente no complexo interno da membrana mitocondrial de organismos eucarióticos. Este complexo catalisa a transferência de elétrons por meio do citocromo c e concomitantemente



transloca prótons através das membranas produzindo energia (KESSL et al. 2003). Dessa forma, um estudo realizado por Kessl e colaboradores (2003), revelou que a atovaquona (figura 02 D) pode causar mutação no gene do citocromo b, principalmente de células fúngicas, impedindo a transferência de elétrons e causando a morte da célula. Neste estudo ainda mostrou a comparação da inibição do complexo b de enzimas bovinas e de leveduras, na qual a concentração inibitória ( $IC_{50}$ ) foi de 400 nM e 50 nM, respectivamente, sendo mais sensível para leveduras do que enzimas bovinas.

### **Antimalárica**

A malária é causada por um parasita da família *Plasmodiidae*, destacando-se o *Plasmodium falciparum*. Esta é uma das infecções parasitárias mais preocupante para os humanos, devido a sua alta taxa de morbidade e mortalidade, além disso, este protozoário tem fácil adaptabilidade a vários tipos de drogas antimaláricas, graças as mutações sofridas (ANDRADE-NETO et al. 2004). Tendo isso em vista, Andrade-Neto, em 2004, demonstraram que o lapachol (figura 02 C) também pode atuar como antimalárico, pois este interfere nas hemácias parasitadas pelas formas evolutivas do *P. falciparum*, destruindo-as e impedindo que seu ciclo biológico se complete.

Outro composto que também tem atividade contra a malária é a atovaquona (figura 02D), como é relatado por Souza, em 2015, o qual este composto vai inibir o transporte de elétrons no citocromo bc1 do *P. falciparum*, resultando na perda do potencial de membrana e disfunção da organela, comprometendo o fornecimento de intermediários para a síntese de piridina, que por sua vez é importante para sobrevivência do parasita.

### **Tripanocida**

A doença de Chagas tem como seu agente etiológico o *Trypanosoma cruzi*, um protozoário hemoflagelado da família *Trypanosomatidae*, cujo ciclo de vida envolve obrigatoriamente o parasitismo em animais vertebrados (mamíferos, incluindo o homem) e animais invertebrados (triatomíneos hematófagos). Tendo o seu ciclo biológico a forma tripomastigotas metacíclicos, que invadem as células hospedeiras de vertebrados, sofre diferenciação em amastigotas, e estes se multiplicam até danificarem as células (MOURA et al. 2001). Com base nisso, Ferreira e colaboradores (2010) realizaram levantamento, em que mostra a  $\beta$ -lapachona (figura 02A) e o derivado oxirânico da  $\beta$ -lapachona (figura 02E)

apresentaram excelente atividade tripanocida, ao provocarem a destruição deste protozoário, com  $CL_{50}$  de 0,9 e 1,3 $\mu$ m. Porém, a  $\beta$ -lapachona também apresenta alta citotoxicidade, enquanto que o derivado oxirânico possui menos citotoxicidade para células de mamíferos.

### **Inibidoras da enzima integrase do HIV-1**

A integrase é essencial para a replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), pois ela está envolvida processo de transferência de cadeia de DNA, na qual ocorre a integração da cadeia de DNA viral na cadeia de DNA da célula do hospedeiro (STAGLIANO et al. 2006). Tendo isto em vista, Stagliano e colaboradores, em 2006, isolaram a conocurvone (figura 02 F) do arbusto *Conospermum triplinervium*, e realizaram testes de inibição da enzima integrase, juntamente com compostos naftoquinônicos sintéticos. Os resultados obtidos foram que a conocurvone apresenta potente atividade inibitória desta enzima com o  $CL_{50}$  de 1,35  $\mu$ m, principalmente na presença de íons magnésio, e baixa toxicidade em células não infectadas.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que as naftoquinonas já possui a sua atividade terapêutica comprovada, atuando principalmente como atiprotozoária. É um composto bastante promissor, devido ao seu principal mecanismo de ação, que é por meio de reações de oxirredução. A lausona é facilmente obtido através da extração da *Lawsonia spp.*, e é possível sintetizar seus derivados em laboratório. Desta maneira, vê-se a importância deste composto, já que o mesmo vem sendo estudado a bastante frequência por pesquisadores, este ainda se mostra promissor para a formação de novos compostos, devido a sua diversidade de ações farmacológicas. Esperamos que este trabalho sirva de ponto de partida para futuros estudos experimentais.

### **REFERÊNCIAS**

ALMEIDA, M. R.; MARTINEZ, S. T.; PINTO, A. C. Química de Produtos Naturais: Plantas que Testemunham Histórias. **Revista Virtual de Química**. v. 9, n. 3, p. 1117-1153, 2017.

ANDRADE-NETO, V. F.; GOULART, M. O. F.; FILHO, J. F. S.; SILVA, M. J.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V.; ZALIS, M. G.; CARVALHO, L. H.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of phenazines from lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* *in vitro* and *Plasmodium berghei* *in vivo*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 14, p. 1145-1149, 2004.

BARBOSA, T. P.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; MARTINS, R. M.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 13, p. 6464–6469, 2005.

CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. M.; BARBOSA, T. P.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4] naphthoquinone and derivatives. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. v. 80, n. 2, p. 329-334, 2008.

ELMANAMA, A. A.; ALYAZJI, A. A.; GHENEIMA, N. A. A. Antibacterial, Antifungal and Synergistic Effect of *Lawsonia inermis*, *Punica granatum* and *Hibiscus sabdariffa*. **Annals of Alquds Medicine**. v. 7, p. 33-41, 2011.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G. L.; FERREIRA, V. F.  $\beta$ -lapachona: Sua Importância em Química Medicinal e Modificações Estruturais. **Revista Virtual de Química**. v. 2, n. 2, p. 140-160, 2010.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of Herbmed Pharmacology**. v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018.

JÚNIOR, C. V.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**. v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

KESSL J J, LANGE B B, MERBITZ-ZAHRADNIK T, ZWICKER K, HILL P, MEUNIER B, PALSDOTTIR H, HUNTE C, MESHNICK S, TRUMPOWER B L. Molecular basis for Atovaquone binding to the cytochrome bc1 complex. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 278, n. 33, p.31312-31318, 2003.

KUMAR, B.S.; RAVI, K.; VERMA, A.K.; FATIMA, K.; HASANAIN, M.; SINGH, A.; SARKAR, J.; LUQMAN, S.; CHANDA, D.; NEGI, A. S. Synthesis of pharmacological ly important naphthoquinones and anticancer activity of 2-benzyl lawsone through DNA



topoisomerase-II inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 25, n. 4, p. 1364-1373, 2016.

LÓPEZ, L. I. L.; FLORES, Q. F. B.; BELMARES, S. Y. S.; GALINDO, A. S. Naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivatives-a structure dreview. **Vitae**. v.21, n. 3, p.248-258, 2014.

MELLO, M. V. P.; LANZNASTER, M. Ativação Redox como Estratégia para o Desenvolvimento de Novos Fármacos Aplicados ao Tratamento de Câncer. **Revista Virtual Química**. v. 7, n. 5, p. 1810-1829, 2015.

MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V. Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from *Tabebuia* and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from na Interdisciplinary Study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 12, n. 3, p. 325-338, 2001.

PONUGOTI, M. A pharmacological and toxicological review of *Lawsonia inermis*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. v. 9, n. 3, p. 902-915, 2018.

SILVEIRA, P. F. *Análise da atividade antiviral de compostos derivados de naftoquinonas naturais e sintéticas sobre a replicação de Dengue virusem modelo in vitro*. 2016. 52f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Instituto de ciências exatas e biológicas. Ouro Preto, 2016.

SOUZA, N. B. *Antimaláricos a partir de moléculas obtidas por síntese como análogos de cloroquina e compostos naftoquinoidais*. 2015. 98f. Tese (Doutorado em Ciências). Fundação Oswaldo Cruz. Centro de pesquisa René Rachou. Belo Horizonte, 2015.

STAGLIANO, K. W.; EMADI, A.; LU, Z.; MALINAKOVA, H. C.; TWENTER, B.; YU, M.; HOLLAND, L. E.; ROM, A. M.; HARWOOD, J. S.; AMIN, R.; JOHNSON, A.; YVES, P. Regiocontrolled synthesis and HIV inhibitory activity of unsymmetrical binaphthoquinone and trimeric naphthoquinone derivatives of conocurvone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 14, p. 5651-5665, 2006.

TEIXEIRA, M. J.; ALMEIDA, Y. M.; VIANA, J. R.; FILHA, J. G. H.; RODRIGUES, T. P.; PRATA, J. R. C. JR.; COELHO, I. C. B.; RAO, V. S. POMPEU, M. M. L. *In vitro* and *in vivo* Leishmanicidal Activity of 2-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (Lapachol). **Phytotherapy Research**. v. 15, p. 44-48, 2001.

WADEKAR, J. B.; PAWAR, P. Y.; NIMBALKAR, V. V.; HONDE, B. S.; JADHAV, P. R.; NALE, S. B. Anticonvulsant, Anthelmintic and Antibacterial activity of *Lawson iainermis*. **The Journal of Phytopharmacology**. v. 5, n. 2, p. 53-55, 2016.