

## Avaliação do espectro de bioatividade das estruturas encontradas na *tabebuia avellanedae* empregando ferramentas *in silico*

Evaluation of the bioactivity spectrum of structures found in *tabebuia avellanedae* using *in silico* tools

Eduardo Chaves Ferreira Coelho<sup>1</sup>

Ana Beatriz Ferro de Melo<sup>1</sup>

Leonardo Luiz Borges<sup>2</sup>

### Resumo

Desde a antiguidade, o plantio de ervas e plantas foi aliado dos seres humanos, uma vez que, além das questões alimentares e nutricionais, ele ofereceu mecanismos medicinais para a sociedade como na civilização egípcia, considerada berço da farmácia e medicina, por exemplo. Com o advento das técnicas *in silico*, a pesquisa de plantas medicinais e seus respectivos mecanismos terapêuticos tornaram-se mais acessíveis e elaboradas, fazendo com que os estudos na área sejam desenvolvidos com uma maior precisão e qualidade. O Brasil, por possuir uma vasta extensão territorial e abranger diferentes zonas climáticas, abriga inúmeras espécies de vegetais, contribuindo para que existam alternativas terapêuticas a partir do uso de substâncias encontradas em plantas nativas. A espécie *Tabebuia avellanedae*, conhecida popularmente como Ipê Roxo, é utilizada na medicina popular como antineoplásica, anti-inflamatória, analgésica, antimalárica e anti-infecciosa. O presente estudo foi elaborado com o intuito de elucidar, a partir de ferramentas *in silico*, as propriedades terapêuticas dos compostos majoritários encontradas na espécie citada, de modo a esclarecer seus mecanismos difundidos na medicina popular. Foi observado que a  $\beta$ -lapachona, presente na casca do vegetal, inverteu efeitos tumorais em camundongos portadores do tumor de Ehrlich, reduziu a viabilidade das células de melanoma em ratos, apresentou propriedades antiangiogênicas. Além disso, o extrato seco da casca da espécie em estudo apresentou efeito antibacteriano em cepas de *H. pylori*, apresentando resultados semelhantes à antimicrobianos como metronidazol e azitromicina. Foi evidenciado potencial antiparasitário contra a *L. amazonenses* e *L. infantum* e propriedades analgésicas e anti-inflamatórias por aumentar significativamente o limiar da dor em camundongos. Dessa forma, é possível perceber que a *T. avellanedae* possui grande capacidade terapêutica e, a partir de mais estudos envolvendo a espécie será possível testar suas substâncias *in vitro*, possivelmente *in vivo*, e a partir de então promover a triagem de fármacos.

**Palavras Chave:** *In Silico*; Plantas medicinais; *Tabebuia avellanedae*.

<sup>1</sup> Graduanda (o) em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

<sup>2</sup> Doutor em Ciências Farmacêuticas, professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) e da Universidade Estadual de Goiás (UEG).

## Abstract

Since ancient times, the planting of herbs and plants has been an ally of human beings, since, in addition to food and nutritional issues, it offered medicinal mechanisms for society as in the Egyptian civilization, considered the birthplace of pharmacy and medicine, for example. With the advent of *in silico* techniques, research into medicinal plants and their respective therapeutic mechanisms have become more accessible and elaborate, meaning that studies in the area are developed with greater precision and quality. Brazil, as it has a vast territorial extension and covers different climatic zones, is home to numerous species of plants, contributing to the existence of therapeutic alternatives based on the use of substances found in native plants. The species *Tabebuia avellanedae*, popularly known as Ipê Roxo, is used in popular medicine as an antineoplastic, anti-inflammatory, analgesic, anti-malarial and anti-infectious agent. The present study was designed with the aim of elucidating, using *in silico* tools, the therapeutic properties of the majority compounds found in the aforementioned species, in order to clarify their mechanisms widespread in popular medicine. It was observed that  $\beta$ -lapachone, present in the vegetable peel, reversed tumor effects in mice with Ehrlich tumor, reduced the viability of melanoma cells in rats, and presented antiangiogenic properties. Furthermore, the dry extract of the bark of the species under study showed an antibacterial effect on strains of *H. pylori*, presenting results similar to antimicrobials such as metronidazole and azithromycin. Antiparasitic potential against *L. amazonenses* and *L. infantum* and analgesic and anti-inflammatory properties were demonstrated by significantly increasing the pain threshold in mice. In this way, it is possible to see that *T. avellanedae* has great therapeutic capacity and, based on more studies involving the species, it will be possible to test its substances *in vitro*, possibly *in vivo*, and from then on, promote drug screening.

**Key Words:** *In Silico*; Medicinal plants; *Tabebuia avellanedae*.

## INTRODUÇÃO

Desde os primórdios das civilizações, a natureza ofereceu todo o necessário para o desenvolvimento e sobrevivência das diversas comunidades que, com o passar dos milênios originaram as diversas sociedades existentes no mundo contemporâneo. Delas, os referidos povos desenvolveram abrigos, meios de transporte e, principalmente, o plantio de espécies de vegetais capazes de nutrir toda sua população. Com o um maior desenvolvimento da agricultura, observaram que, além de possuírem propriedades nutricionais, muitas plantas possuíam características medicinais<sup>1</sup>. A civilização egípcia por volta de 3500 a.C. ficou conhecida como um dos berços da medicina, perfumaria e farmácia devido ao amplo conhecimento dos povos egípcios em relação às áreas citadas, em decorrência desse fator, no Egito, está localizado um dos herbários mais antigos do mundo, o de Herbs, que catalogou 125 plantas medicinais<sup>2</sup>. Posteriormente, Hipócrates em sua obra "*Corpos Hipocratium*", além de diversas informações médicas, indicou doenças e seus respectivos tratamentos a partir de vegetais<sup>3</sup>.

No século XXI, com o advento de novas técnicas *in silico*, foi possível observar, de forma precisa e detalhada, as informações coletadas pela comunidade científica a respeito de plantas medicinais, a partir do isolamento de moléculas e esclarecimento do seu possível efeito terapêutico. Em decorrência disso, houve um grande desenvolvimento nas áreas de produtos e remédios naturais, inclusive no Brasil<sup>4</sup>.

O Brasil, além de possuir vasta extensão territorial, possui sua fauna e flora significativamente diversificadas. O fato de possuir suas regiões em diferentes zonas climáticas faz



com que inúmeras espécies de plantas e lavouras possam ser cultivadas no país, fato que proporciona um amplo campo de estudo em relação às plantas medicinais e estudos *in silico*<sup>5</sup>.

Dentre as plantas com caráter terapêutico destaca-se: *Tabebuia avellanedae*, cujo nome é um sinônimo de *T. impetiginosa* e consiste em uma árvore nativa e uniformemente distribuída em toda a América Central e América do Sul, mas também é encontrada em algumas partes da porção norte do continente americano. Ela pode atingir até 30 metros e perde suas folhas durante as estações secas. Sua casca é utilizada popularmente no combate à malária, infecções, febre, distúrbios estomacais, antineoplásico, anti-inflamatório e analgésico<sup>6,7</sup>. Suas principais propriedades terapêuticas estão relacionadas a três principais moléculas: ácido cafeico, lapachol e  $\beta$ -lapachona que serão elucidadas ao decorrer do estudo.

## MÉTODOS

A busca por compostos químicos da espécie *Tabebuia avellanedae* foi efetuada a partir de uma revisão bibliográfica através de artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, tendo como operadores booleanos os seguintes termos: AND or NOT e as seguintes palavras chaves: *Tabebuia avellanedae*, *in silico* e *therapeutic*.

As moléculas majoritárias da espécie foram estudadas a partir de métodos *in silico* que permitem análises químicas e funcionais por meio de ferramentas computacionais das estruturas de modo a elucidar os possíveis efeitos que elas desencadeiam no organismo humano. Diante disso, é possível um maior entendimento dos seus efeitos terapêuticos e, possivelmente, triagem de novos medicamentos através dessas estruturas.

A triagem das características farmacológicas dos compostos químicos e suas respectivas codificações foi obtida a partir do programa PubChem<sup>8</sup> (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). As análises de predição de atividade biológicas foram obtidas a partir do servidor Pass Prediction, no qual é possível acessar uma listagem das atividades biológicas das estruturas e evidenciar as moléculas com maiores potenciais terapêuticos. A triagem farmacocinética foi realizada por meio da utilização do servidor SwissADME<sup>9</sup> (<http://www.swissadme.ch/>) para elucidar características funcionais e moleculares dos compostos, entre os quais, forma estrutural, permeabilidade na barreira hematoencefálica, absorção pelo trato gastrointestinal, tipos de receptores envolvidos nas interações bioquímicas e se elas seguem os critérios Lipinski<sup>10</sup>.

Dessa forma, três principais substâncias químicas foram consideradas relevantes para o estudo: ácido cafeico, lapachol e  $\beta$ -lapachona.



## RESULTADOS

Inicialmente, vale ressaltar a importância de uma predição farmacodinâmica e farmacocinética dos compostos encontrados na planta em estudo para elucidar suas propriedades terapêuticas e, posteriormente, a produção de fármacos. Através de uma análise inicial, foram identificados os seguintes compostos no extrato etanólico da *T. avellanedae*: Lapachol,  $\alpha$ -lapachone and  $\beta$ -lapachone, coumaric acid, ácido phidroxibenzoico, ácido anísico, ácido veratríco (ácido 3,4-dimetoxibenzoico) e ácido cafeico. Assim, foi possível elucidar suas principais propriedades e, dessa forma, prever suas ações em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Os resultados presentes na tabela 1 indicam a probabilidade da molécula ser semelhante a estruturas que possuem a função estimada (Pa) e a probabilidade de existência de algum erro na predição da atividade biológica. Dessa forma, quanto maior for o Pa, maior a sua significância. Para o estudo, selecionamos somente propriedades com Pa maior que 0,700.

**Tabela 1.** Relação de Pa e Pi conforme as funções atribuídas às substâncias presentes no composto pelo servidor PASS Prediction.

Compostos	Atividade Biológica	Pa	Pi
Lapachol	Agonista da integridade da membrana	0,940	0,004
	Analeptico cardiovascular	0,900	0,003
	Agonista apoptótico	0,884	0,005
	Antineoplásico	0,813	0,010
	Protetor	0,770	0,027
Beta-lapachone	Agonista da integridade da membrana	0,835	0,028
	Potencializador da expressão do gene TP53	0,806	0,010
	Anti isquêmico cerebral	0,788	0,016
	Inibidor da permeabilidade da membrana	0,746	0,022
	Inibidor da enzima peroxidase	0,718	0,010
Alfa-lapachona	Agonista da integridade da membrana	0,834	0,008
	Inibidor da permeabilidade da membrana	0,786	0,012
	Potencializador da expressão do gene TP53	0,744	0,018
	Agonista apoptótico	0,721	0,013
	Inibidor da enzima peroxidase	0,717	0,010
Ácido Cafeico	Agonista da integridade da membrana	0,955	0,003
	Protetor mucomembranoso	0,945	0,003
	Tratamento de condições pré neoplásicas	0,861	0,002
	Antimutagênico	0,845	0,003
	Antisséptico	0,782	0,004

**Legenda:** Pa= Probabilidade do composto apresentar a atividade predita; Pi= probabilidade do composto não apresentar a atividade predita.



Após análises utilizando o servidor Pass Online, foi possível sugerir quatro principais moléculas da espécie *T. avellanedae*: lapachol, b lapachona, alfa lapachona e ácido cafeico com a atividade de interesse. Todas atendem ao objetivo do estudo e possuem maiores probabilidades biológicas. Dessa forma, foi possível evidenciar esses compostos na classificação Druglikeness. Essa classificação é utilizada para determinar as características farmacocinéticas de compostos e possui o intuito de avaliar a permeabilidade e solubilidade de fármacos administrados pela via oral. A regra é feita tendo como base o LogP(miLogP) que deve ser maior ou igual a 5, a massa molecular (MM) menor ou igual a 500 o número de aceptores de ligação de Hidrogênio (nOHNH) menor ou igual a 10 e os doadores de ligação de Hidrogênio (nON) menor ou igual a 5<sup>10</sup>. Assim, quando pelo menos 3 critérios são atendidos, existe uma probabilidade considerável da molécula ser absorvida por via oral. Além disso, a avaliação de outras características é importante para determinar se moléculas são possíveis candidatas a fármacos ou não, entre as quais: absorção pelo trato gastrointestinal e a permeabilidade à barreira hematoencefálica. Respeitando esses fatores, os compostos conseguem promover maiores efeitos no organismo humano e, conseqüentemente, atingir a farmacodinâmica desejada. Todos os compostos estudados seguem os critérios Lipinski, possuem absorção gastrointestinal e são permeáveis à barreira hematoencefálica, à exceção do ácido caféico.

**Tabela 2.** Características farmacodinâmicas da moléculas selecionadas: critérios Lipinski, absorção pelo sistema gastrointestinal, permeabilidade à barreira hematoencefálica.

Compostos	Lipinski	Absorção GI	Permeável à BHE
Lapachol	Sim, 0 violação	Sim	Sim
B-lapachona	Sim, 0 violação	Sim	Sim
Alfa-lapachona	Sim, 0 violação	Sim	Sim
Ácido Caféico	Sim, 0 violação	Sim	Não

## DISCUSSÃO

Em relação aos mecanismos relatados na literatura, estudos prévios sugerem que a principal molécula da *T.avellanedae* seja a B-lapachona. Foi evidenciado que a referida substância induziu a morte de células endoteliais, diminuiu os níveis intracelulares de cGMP, do potencial de membrana mitocondrial e que a calpaina e caspases, sugerindo que essa substância possa ter potencial antiangiogênico, fator determinante para o desenvolvimento e metástases tumorais. Além disso, um ensaio foi realizado por meio da utilização de células derivadas do carcinoma de mama



humano e do extrato aquoso obtido da parte interna da casca da espécie *Tabebuia avellaneda*. Os parâmetros quantitativos do estudo foram: análise do ciclo celular, perfis globais de expressão gênica e ensaio clonogênico. Ao serem administradas, as doses do extrato aquoso foram capazes de inibir o crescimento celular e promoção do apoptose celular<sup>11</sup>.

A atividade antitumoral de  $\beta$ -Lapachona do extrato etanólico da *T. avellaneda* em camundongos portadores de tumor de Ehrlich. Doses de 13, 120 e 500mg/Kg com o extrato etanólico foram administradas por gavagem no período de 7 dias em cada grupo. Ao mesmo tempo, foram administradas doses de  $\beta$ -Lapachona de 1-5mg/Kg. O tratamento inverteu os efeitos do tumor de maneira dose-dependente nas dosagens de 30-500mg/Kg de solução etanólica e de 1-5mg/Kg de  $\beta$ -Lapachona. As doses biologicamente ativas de 120mg/Kg de extrato e 1 mg;Kg de  $\beta$ -Lapachona pura prolongaram de forma significativa o tempo de vida dos camundongos portadores do tumor em questão<sup>12</sup>.

A  $\beta$ -Lapachona mostrou-se capaz de reduzir a viabilidade de células de melanoma devido a citotoxicidade expressa em células B16F10 e B16BL6 com efeito dose dependente. A substância também sugeriu regular o ciclo celular das células estudadas por meio da redução de ciclina D1 e CDK4, induzindo a parada na fase G0/G1. O estudo concluiu também que a  $\beta$ -Lapachona induz apoptose pela via MAPK nas células de melanoma, inibe a migração e proliferação celular por meio da atividade de metaloproteinases da matriz e, por fim, o houve redução significativa de metástase pulmonar em ratos que receberam doses de  $\beta$ -Lapachona em relação ao grupo controle<sup>13</sup>.

Estudos na literatura notaram efeito antibacteriano através do uso de extrato seco da *T. avellaneda* sobre a cepa *Helicobacter pylori* ATCC 43504, utilizando-se a técnica de difusão em disco. No trabalho, a atividade dos compostos extraídos da árvore foi comparada a substâncias de uso comercial como a amoxicilina, metronidazol e tetraciclina. O lapachol apresentou efeitos similares aos dos fármacos citados. Outro trabalho utilizou um ensaio de crescimento microbiano da *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv no meio de Lowenstein-Jensen. No período de meia a uma hora de contato com o extrato hidroalcoólico da *T. avellaneda*, o crescimento bacteriano foi reduzido por duas ordens de grandeza em UFC/mL. A proliferação bacteriana ficou ausente após 3 horas. Fernandes e colaboradores (2017) concluíram que a  $\beta$ -Lapachona apresentou atividade antibacteriana contra o *Staphylococcus aureus* com concentração bactericida mínima de 15,62  $\mu$ g/m, responsável por matar 99,9% de bactéria<sup>14</sup>.

Além das possibilidades terapêuticas citadas, o extrato etanólico da *T. avellaneda* mostrou potencial analgésico e antiinflamatório em vários modelos animais. Nos testes in vivo, uma dose de 200mg/Kg do extrato fez com que ocorresse um efeito anti-nociceptivo, aumento significativo do limiar de dor e significativo efeito anti-inflamatório em cerca de 30-50% em relação ao grupo controle<sup>15</sup>.





Notou-se em um teste com camundongos que  $\beta$ -Lapachona aumenta a taxa de cicatrização de feridas em uma baixa concentração de 0,05% pelo fato de aumentar as proteínas responsáveis pela migração de células que irão atuar no processo cicatricial de lesões e regeneração dermatológica<sup>16</sup>. Lipinski analisou o efeito cicatricial de três espécies: *Tabebuia avellanedae* (purple Ipê), *Casearia sylvestris* Sw. (Guaçatonga) and *Schinus terebinthifolius*. Resultados satisfatórios envolvendo a espécie *T. avellanedae* foram obtidos no tratamento tópico de feridas dermatológicas em bovinos, maiores inclusive, que as outras duas espécies analisadas, fazendo com que os autores correlacionassem esse efeito com o potencial antibacteriano, anti-inflamatório e cicatricial da espécie. Foi detectado efeito antiulcerogênico no extrato etanólico da espécie *T. avellanedae*. A solução da casca da árvore acelerou o processo de cura da mucosa gástrica e estimulou a proliferação celular durante o processo cicatricial, conseqüentemente, contribuindo para o tratamento de úlceras gástricas<sup>17</sup>.

A espécie apresentou potencial antiparasitário do lapachol *in vitro* contra *Leishmania amazonensis* e *L. infantum* com baixos valores do IC50 79,84 $\mu$ M e 135,79  $\mu$ M, respectivamente e altos valores da concentração citotóxica (CC50) 197,95  $\mu$ M para *L. amazonensis* e 171,26  $\mu$ M para *L. infantum*. Esse efeito, por sua vez, reduz a carga parasitária no fígado, pele e baço dos camundongos testados. Concluiu-se que tanto o lapachol quanto a  $\beta$ -Lapachona possuem ação anti-leishmania, possuindo baixa toxicidade para as células humanas (peritoneais murinas, células de linhagem e eritrócitos humanos), porém alto poder de alteração na morfologia celular e nuclear dos parasitas<sup>18</sup>.

Diante dos mecanismos evidenciados, nota-se que a  $\beta$ -Lapachona potencializa a expressão do gene TP53 que é conhecido como gene supressor de tumor. Ele codifica uma fosfoproteína que se liga especificamente ao DNA e age como fator de transcrição. Mutações e baixa expressões do gene estão associados ao câncer de mama. Além disso, a molécula inibe a enzima aspulvinona dimetilaliltransferase sobre a aspulvinona que possui efeito antioxidante, antiviral e antineoplásico em humanos. Dessa forma é possível evidenciar que a  $\beta$ -Lapachona está relacionada à atividade antineoplásica evidenciada anteriormente<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

A espécie *T. avellanedae*, através do emprego dos métodos *in silico* referido anteriormente, mostrou-se muito promissora na terapêutica de uma série de quadros fisiológicos entre as quais: antineoplásico, antiparasitário, anti-inflamatório e cicatricial. Dentre as substâncias encontradas no extrato etanólico do vegetal, a B- lapachona apresentou-se como a maior responsável por promover os efeitos terapêuticos anteriormente conhecidos pela cultura popular. Contudo, apesar da farmacodinâmica do composto ser citada em certas literaturas e bancos de dados científicos,



estudos tendo extrato da árvore como objeto de estudo ainda são escassos. Através de mais pesquisas científicas da espécie será possível realizar experimentos *in vitro* e, posteriormente, *in vivo* de modo a fazer com que a molécula seja avaliada como fármaco e torne-se uma opção terapêutica na medicina para o tratamento das enfermidades citadas, em destaque ao câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues T de A, Leandro Neto J, Carvalho T de AR, Barbosa ME, Guedes JC, Carvalho AV de. A valorização das plantas medicinais como alternativa à saúde: um estudo etnobotânico. Rev Ibero-Americana Ciências Ambient. 2020;11(1):411–28.
2. Almeida MZ. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea In: Plantas medicinais. 3rd ed. Salvador: EDUFBA, 2011, p. 34-66.
3. Braga CM. Histórico da utilização de plantas medicinais. 2011;24.
4. Zeni ALB, Parisotto AV, Mattos G, Helena ET de S. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. Cien Saude Colet. 2017;22(8):2703–12.
5. Fernandes TM. Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil. Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil. 2003.
6. Tahara T, Watanabe A, Yutani M, Yamano Y, Sagara M, Nagai S, et al. STAT3 inhibitory activity of naphthoquinones isolated from *Tabebuia avellanedae*. Bioorg Med Chem. 2020;28(6):115347.
7. Zhang J, Hunto ST, Yang Y, Lee J, Cho JY. *Tabebuia impetiginosa*: A Comprehensive Review on Traditional Uses, Phytochemistry, and Immunopharmacological Properties. Molecules. 2020;25(18):4294.
8. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D1388–95.
9. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017;7(1):42717.
10. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Toxicol Methods. 2000;44(1):235–49.
11. Kung H-N, Chien C-L, Chau G-Y, Don M-J, Lu K-S, Chau Y-P. Involvement of NO/cGMP signaling in the apoptotic and anti-angiogenic effects of  $\beta$ -lapachone on endothelial cells *in vitro*. J Cell Physiol. 2007;211(2):522–32.
12. Higa RA, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Souza AS de. Study of the antineoplastic action of *Tabebuia avellanedae* in carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. Acta Cir Bras. 2011;26(2):125–8.
13. Kee J-Y, Han Y-H, Kim D-S, Mun J-G, Park S-H, So H-S, et al.  $\beta$ -Lapachone suppresses the lung metastasis of melanoma via the MAPK signaling pathway. Ahmad A, organizador. PLoS One. 2017;12(5):e0176937.





14. Oliveira DG, Prince KA, Higuchi CT, Santos ACB, Lopes LMX, Simões MJS, et al. Antimycobacterial activity of some Brazilian indigenous medicinal drinks. Rev cienc farm basica apl. 2007;28(2):165-9.
15. Lee MH, Choi HM, Hahm DH, Her E, Yang HI, Yoo MC, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects in animal models of an ethanolic extract of Taheebo, the inner bark of *Tabebuia avellanedae*. Mol Med Rep. 2012;6(4):791–6.
16. Ahmad F, Bibi S, Kang M, Anees M, Ansar M, Alam MR, et al. Naphthoquinones from *Handroanthus impetiginosus* promote skin wound healing through Sirt3 regulation. Iran J Basic Med Sci. 2020;23(9):1139–45.
17. Pereira IT, Burci LM, da Silva LM, Baggio CH, Heller M, Micke GA, et al. Antiulcer Effect of Bark Extract of *Tabebuia avellanedae* : Activation of Cell Proliferation in Gastric Mucosa During the Healing Process. Phyther Res. 2013;27(7):1067–73.
18. Araújo IAC, de Paula RC, Alves CL, Faria KF, Oliveira MM de, Mendes GG, et al. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. Exp Parasitol. 2019;199:67–73.
19. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. Trends in Cancer. 2020;6(2):98–110.

**Contato para correspondência:**

Eduardo Chaves Ferreira Coelho

**E-mail:**

eduardoccoe@gmail.com

**Conflito de interesse:** Não

**Financiamento:** Recursos próprios

