

## AVALIAÇÃO DO EFEITO NEUROPROTETOR DO EXTRATO DA FOLHA DO ANACARDIUM OCCIDENTALE L. EM DROSOPHILA MELANOGASTER

Cauê Bugatti<sup>1</sup>  
Jeyson Césary Lopes<sup>2</sup>

**RESUMO:** O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa da qual não existe cura ou tratamento que evite sua história natural. Dessa forma, há a necessidade de busca por alternativas neuroprotetoras para essa patologia. Assim mostra-se necessárias a observação dos possíveis efeitos do extrato de folhas do *Anacardium occidentale* no modelo de *Drosophila melanogaster*. Por meio de uma revisão integrativa de literatura, foram selecionados 62 artigos e por meio da aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão foram selecionados 40 artigos para a elaboração final. Nela pôde ser observado que o extrato das folhas do *Anacardium occidentale* representa uma possibilidade válida para análise em modelos de *Drosophila melanogaster* pela presença de flavonoides em sua composição. Entretanto, são necessários mais estudos acerca dos efeitos desses metabólitos sobre modelos *in vivo*, assim como da realização de pesquisas para determinar dose correta, efeitos adversos e viabilidade real dessa terapêutica proposta.

377

**Palavras-Chave:** Alzheimer. Neuroproteção. *Drosophila melanogaster*. *Anacardium occidentale*.

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology for which there is no cure or treatment that prevents its natural history. Therefore, there is a need to search for neuroprotective alternatives for this pathology. Thus, it is necessary to observe the possible effects of the leaf extract of *Anacardium occidentale* in the *Drosophila melanogaster* model. Through an integrative literature review, 62 articles were selected and through the application of the inclusion and exclusion criteria, 40 articles were selected for the final elaboration. It was observed that the leaf extract of *Anacardium occidentale* represents a valid possibility for analysis in *Drosophila melanogaster* models due to the presence of flavonoids in its composition. However, there is a need for further studies on the effects of these metabolites on *in vivo* models, as well as research to determine the correct dose, adverse effects and real feasibility of this proposed therapy.

**Keywords:** Alzheimer. Neuroprotection. *Drosophila melanogaster*. *Anacardium occidentale*.

<sup>1</sup>Graduação em andamento (Medicina), autor principal, Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

<sup>2</sup>Doutorado completo (Genética), orientador, Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

## I. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2023), estima-se que os casos de demência afetam atualmente cerca de 55 milhões de pessoas, sendo que o Alzheimer representa entre 60% e 70% desses. Essa doença é considerada uma doença crônica do envelhecimento cuja incidência e prevalência aumenta com a idade.

Sua biopatologia está relacionada a placas amíaloïdes que são representadas por uma agregação dos neuropeptídos A  $\beta 40$  e A  $\beta 42$  e com emaranhados neuro fibrilares de proteínas tau desforiladas. Os sintomas provavelmente derivam de perda de sinapses seguida de redução neuronal franca (RONING; SMALL e MAYEUX 2018).

Aprovado pelo U.S. Food and Drugs Administration (FDA), o Leqembi pertence a uma nova categoria de medicamentos que visam o tratamento dessa doença considerada hoje irreversível, ele atua na cascata beta amíaloïde e é utilizado nos estágios iniciais da doença (ALZHEIMER ASSOCIATION 2023).

No Brasil, o tratamento é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e visa à estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades diárias com a redução de efeitos colaterais, e é composto pelos medicamentos inibidores da enzima colinesterase Donazepila, Galantamina, Rivastagmina e pelo antagonista de N-methyl D-aspartate (NMDA) e Memantina. 378

Os inibidores da colinesterase e os antagonistas de NMDA melhoram a memória e o estado de alerta, mas não previnem a progressão da neurodegeneração. Desse modo, é necessária a busca de alternativas visando uma melhor resposta com destaque para produtos da medicina tradicional (BREIJYEH; KARAMAN 2020).

De acordo com Junsathian e colaboradores (2018), as folhas de *Anacardium occidentale* L. apresentam uma alta concentração de flavonóides e polifenóis que apresentam propriedades contra a agregação de peptídeos A $\beta$ , que são importantes na prevenção do Alzheimer. Além das folhas, o extrato da casca da castanha do caju, não de seu pseudofruto carnoso, apresenta ácido anacárdico, cardamol, cardol, 2-metilcardol que apresentam importantes fatores inibidores da acetil colinesterase, além de atividade antioxidante (ULIASSI 2021).

Em um estudo realizado por Trevisan e Macedo (2003), o extrato da casca de caju, não apresentou capacidade inibitória da enzima acetil colinesterase, contradizendo os achados de

outros autores, dessa forma, observa-se a necessidade de estudos mais detalhados sobre os potenciais efeitos dessa planta em modelos que simulam a neurodegeneração.

Diversos modelos para o estudo de doenças neurodegenerativas em humanos têm sido criados e destes, a *Drosophila melanogaster* tem se destacado como um eficaz modelo alternativo de estudos, pois apresenta uma forma estável para estudos de doenças neurodegenerativas de humanos com a possibilidade de elucidação dos possíveis mecanismos relacionados às patologias de interesse, além de apresentarem um custo relativamente baixo de manuseio (LENZ et al 2013; CONTRERAS e KLÄMT 2023).

De acordo com Nitta e Sugie (2022), modelos alternativos em doenças neurológicas representam um meio mais rápido de análise molecular e genética da patologia, visto a exploração em larga escala dos genes.

Nakak e Mishra (2022), em sua revisão de literatura, apresentam evidências de seu potencial para estudo de patologias neurodegenerativas, relatando um processo que simula doenças neurodegenerativas em *Drosophila melanogaster* por meio da ampliação da liberação de citocinas por estimulação das células da glia desses artrópodes resultando na elevação da deposição de proteínas como Tau, semelhantemente ao que acontece em seres humanos com a patologia.

379

## 2. METODOLOGIA

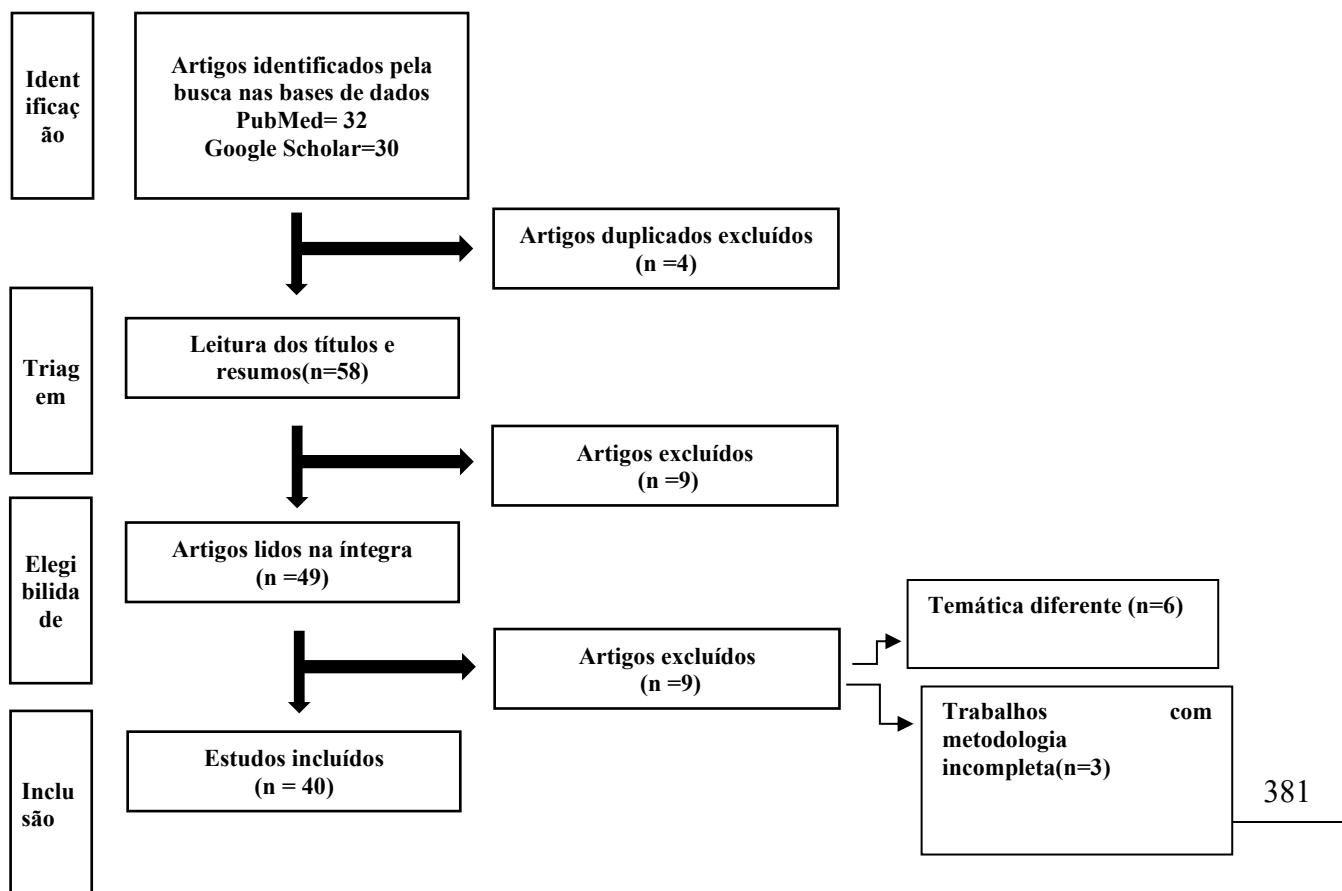
O estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A abordagem consiste em uma análise de diversos estudos e pesquisas publicados obtendo e elaborando correlações e conclusões acerca de determinado assunto com a manutenção do rigor metodológico (Galvão; Silveira e Mendes, 2008). A revisão integrativa foi realizada em seis etapas que são: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação dos textos e 6) confecção revisão de literatura. Na primeira etapa a definição da questão de pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO (Acrônimo de Patient, Intervention, Comparation e Outcome). (SANTOS; PIMENTA e NOBRE, 2007).

Dessa forma, definiu-se a questão central do estudo: "as folhas de *Anacardium Occidentale* apresentam efeito neuroprotetor em modelos com *Drosophilas Melanogaster*?", nela observa-se P: *Drosophila Melanogaster*, I: contato com extrato da folha do *Anacardium occidentale*, C: não se aplica e O: Efeito neuroprotetor da folha do *Anacardium Occidentale*. Para responder essa pergunta buscou-se realizar uma fundamentação teórica com a busca por artigos utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permitiu o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: "Alzheimer disease", "Anacardium occidentale", "leaves" é "Drosophila Melanogaster", "Neurodegeneration", "Neurodegenerative" e "Doença de Alzheimer". Para o cruzamento das palavras-chaves utilizou-se os operadores booleano "and", "or" e/ou "not". Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas bases de dados: Google Scholar, National Library of Medicine (PubMed) e Science Electronic Library Online (SciElo). A busca foi realizada durante os anos de 2024 e 2025. Foram incluídos estudos que fossem artigos revisados por pares, revisões ou meta-análises com foco em doenças neurodegenerativas, *Drosophilas* e flavonoides. Os critérios de exclusão foram editoriais, resumos, artigos não disponíveis de forma integral e gratuita online e artigos não revisados por pares.

380

Após essa etapa foram escolhidos 62 artigos sendo realizada a leitura do título e resumo da publicação. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações observando se os artigos respeitavam os critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos, dos quais. Não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Por fim, foram selecionados. Artigos para a análise final e elaboração da revisão de literatura. A figura 1 revela o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão já abordados na metodologia. O fluxograma está baseado na estratégia PRISMA.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta- Analyses (PRISMA) Page (2021)



**Fonte:** Adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta- Analyses (Prisma). Page, (2021).

### 3. RESULTADOS

**Tabela 1-Estudost utilizados na revisão integrativa e achados principais.**

AUTOR	ANO	NOME DO ARTIGO	PRINCIPAIS ACHADOS
LIPTON	2005	The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism	Alteração dos receptores de NMDA e a neurodegeneração
CHAKRABORT Y, et al.	2011	Characterization of a <i>Drosophila</i> Alzheimer's disease model: pharmacological rescue of cognitive defects	Vantagens do uso do modelo de <i>Drosophila melanogaster</i>

JENNINGS	2011	Versatile model in biology & medicine	Benefícios do uso das <i>Drosophila melanogaster</i>
PODTEZHNIKOV, et al.	2011	Moleculares insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease and its relationship to normal aging	Envelhecimento e o Alzheimer
TSUDA; LIM	2011	Alzheimer's disease model system using <i>Drosophila</i>	Modelo de estudo de Alzheimer
MARTÍNEZ	2012	Secondary metabolites and in vitro antibacterial activity of extracts from <i>Anacardium occidentale</i>	Obtenção de substâncias do caju
MUCURK; BERSON e BONINI	e 2015	<i>Drosophila</i> as an in vivo model for human neurodegenerative disease.	Neurodegeneração e Drosófilas
FALCO, et al.	2015	Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento	Hipóteses colinérgica e glutaminérgica do Alzheimer
HALES, et al.	2015	Genetics on the fly: a primer on the <i>Drosophila</i> model system	Ciclo de vida da <i>Drosophila</i>
BRIGGS; KENNLY e O'NEILL	e 2016	Drug treatments in Alzheimer's disease	Tratamento atual da doença de Alzheimer
BELFIORI-CARRASCO, et al	2017	A novel genetic screen identifies modifiers of age-dependent amyloid $\beta$ toxicity in the <i>Drosophila</i> brain	<i>Drosophila melanogaster</i> com alterações na expressão de A $\beta$ 42
TAPPA; CARROLL	2017	Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease	Dieta com antioxidante é benefícios para o Alzheimer
KATSUNO, et al	2018	Preclinical progression of neurodegenerative diseases	Fases pré-clínicas das doenças neurodegenerativas
LIU, et al	2019	History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease.	Hipótese proteolítica da doença de Alzheimer
TIWARI	2019	Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics	Hipótese proteolítica
SALEHI	2019	<i>Anacardium</i> plants: chemical, nutritional composition and biotechnological applications	Ações do Líquido da castanha de caju
BOULUS, et al.	2020	Modeling neurodegenerative disorders in <i>Drosophila melanogaster</i> .	Modelo de estudo de regeneração neuronal
BRENMAN-SUTTNER	2020	Social behavior and aging: A fly model	Modelo de estudo para o envelhecimento
CHENG, et al	2020	Pharmacological treatment of alzheimer's disease: insights from <i>drosophila melanogaster</i>	Modelo de estudo com <i>Drosophila melanogaster</i>

PANCHAL; TIWARI	2020	Miro, a Rho GTPase genetically interacts with Alzheimer's disease-associated genes (Tau, A $\beta$ 42 and Appl) in <i>Drosophila melanogaster</i>	Modelos de estudo específicos da doença de Alzheimer
SALEHI, et al.	2020	Antioxidant, antimicrobial, and anticancer effects of anacardium plants: an ethnopharmacological perspective	Efeitos farmacológicos do <i>Anacardium occidentale</i>
UDDIN	2020	Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease.	Flavonoides atuam na via do Alzheimer
DUANGJAN, et al.	2021	Anacardium occidentale leaf extracts protect against Glutamate/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced oxidative toxicity and induce neurite outgrowth: The involvement of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and teneurin transmembrane protein	Extrato de folhas de caju com capacidade de neuritogênese e neuroproteção
NOVAES; NOVAES	2021	Análise dos potenciais medicinais do cajueiro ( <i>Anacardium occidentale</i> Linn): uma breve revisão	<i>Anacardium occidentale</i> utilizado na medicina tradicional
SCHELTONS, et al.	2021	Alzheimer's disease.	Tratamento da doença de Alzheimer
Srichomphu, et al.	2021	Anxiety, insomnia, and memory impairment in metabolic syndrome rats are alleviated by the novel functional ingredients from <i>Anacardium occidentale</i> .	Ação do extrato de <i>Anacardium occidentale</i>
AL-KHAYRI, et al.	2022	Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review.	Benefícios do consumo de flavonoides
CUMMINGS, et al.	2022	Cummings, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022.	Ação do Leqembi ou Lecanemab
DAKUYO, et al.	2022	Correlating the morphology of <i>Anacardium occidentale</i> L. fruits from 30 orchards with their physicochemical and nutritional properties.	Composição do <i>Anacardium occidentale</i>
LI, et al.	2022	Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease: Pathological hypothesis, potential targets, and structure-activity relationship	Bloqueio de vias da patogênese do Alzheimer por flavonoides
MINOCHA	2022	Flavonoids as promising neuroprotectants and their therapeutic potential against Alzheimer's disease.	Flavonoides são metabólitos secundários
SHI, et al.	2022	Impact of anti-amyloid- $\beta$ monoclonal antibodies on the pathology and clinical profile of Alzheimer's disease: a focus on aducanumab and lecanemab.	Tratamento da doença de Alzheimer
TELLO, et al.	2022	Animal models of neurodegenerative disease: recent advances in fly highlight innovative approaches to drug discovery.	Vantagens do uso de drosófilas
HASSAN, et al.	2023	Neuroprotective potential of flavonoids in brain disorders.	Ingesta de flavonoides

JIANG; MACNEIL	2023	Simple model systems reveal conserved mechanisms of Alzheimer's disease and related tauopathies.	<i>Drosophila melanogaster</i> para o estudo de tautopatias
LI; Yang	2024	Pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutic strategies involving traditional Chinese medicine.	Definição de flavonóides
PERLUIGI; BUTERFIELD	2024	Oxidative damage in neurodegeneration: roles in the pathogenesis and progression of Alzheimer disease.	Fisiopatologia da doença de Alzheimer
POLYIAM; THUKHAMME E	2024	A Comparasion of Phenolic, Flavonoid and Amino Acid, Compositions and In Vitro Antioxidant and Neuroprotective ativities in Thai Plant Protein Extracts	Mecanismos dos flavonoides
SAFIRI, et al.	2024	Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factores, symptoms diagnosis, managent, caregiving, advanced treatments and associated challenges	Alterações anatômicas da doença Alzheimer
Zheng	2025	Alzheimer's disease; insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy	Fatores de risco para o Alzheimer

**Fonte:** Autores (2025).

#### 4. DISCUSSÃO

As doenças neurodegenerativas podem levar a danos neurofuncionais cujos sintomas aparecem após uma fase pré-clínica assintomática inicial onde há o colapso da tentativa neurobiológica de manutenção da funcionalidade, que ocorre por certo tempo (KATSUNO, et al., 2018).

Estudos realizados por Podtelezhnikov e colaboradores (2021), demonstraram que o Alzheimer é um processo patológico diferente do envelhecimento normal. Nessa doença podem ser observados alterações e efeitos que estariam presentes em estágios extremamente avançados do envelhecimento normal assim como a saúde cerebral, a qual piora a níveis incompatíveis com a vida. Macroscopicamente essa patologia cursa com alterações no volume, peso e, principalmente, com atrofia de regiões cerebrais decorrente da morte neuronal (SAFIRI, et al., 2024).

As bases moleculares da Doença de Alzheimer geraram várias hipóteses dentre elas a Colinérgica que é a mais antiga e aborda que os indivíduos apresentam baixos níveis de acetilcolina que é um neurotransmissor, a da disfunção glutaminérgica (FALCO, et al., 2015). Também vale ressaltar a hipótese das alterações nos receptores de N-Metil D-Aspartato

(NMDA) que também podem estar relacionados à doença por provocarem morte neuronal (LIPTON, 2005).

As hipóteses da cascata proteolítica da proteína precursora amiloide sugerem que falhas na ação das alfa, gama e beta secretases; outra hipótese aborda a proteína Tau que, por meio da sua desforilação resulta em alterações morfológicas e funcionais de neurônios com a formação de agregados neurofibrilares derivados de alterações de quinases GSK3 e GSK5 que normalmente fosforilam essa proteína. Por fim, vale ressaltar, uma hipótese que associa a perda da função mitocondrial derivada do estresse oxidativo ao Alzheimer (LIU, *et al.*, 2019; TIWARI, 2019).

O estudo de Perluigi, Di Domenico e Buterfield (2024) propôs uma visão integrada da fisiopatologia da doença de Alzheimer na qual, o acúmulo de placas senis, compostas em sua maioria de depósitos de emaranhados neurofibrilares, em que estão presentes principalmente a proteína Tau hiperfosforilada e as proteínas beta amilóides, Apresenta uma correlação com alterações nos mecanismos de oxidação-redução, considerando que modificações oxidativas cerebrais podem afetar funções enzimáticas e gliais nessa região, principalmente por interferir no processo de modificação pós-transcricional das proteínas por meio da peroxidação lipídica é da oxidação proteica.

A fisiopatologia sofre influência também de características genéticas do envelhecimento natural, da inflamação sistêmica, do estilo de vida como padrões de sono e de doenças crônicas concomitantes a essa doença neurodegenerativa (ZHENG; WANG, 2025).

As drogas utilizadas no tratamento abordam os inibidores de colinesterase sendo Donazepila, Galantina e rivastigamina os mais utilizados. Elas representam um ganho modesto de melhora e comportamento avaliada com testes de memória. Os efeitos colaterais podem incluir alterações gastrointestinais, fadiga e cerca de um terço dos pacientes pode não tolerar essa medicação. Já Memantina bloqueia de forma não competitiva os receptores MNDA e pode reduzir a perda neuronal ela é geralmente bem tolerada e é geralmente utilizada nos estágios moderado e avançado da doença (BRIGGS; KENNLY; O'NEILL, 2016).

De acordo com o Shi e colaboradores (2022) os novos medicamentos que atuam como terapias modificadoras da doença os Mabs que atuam reduzindo as concentrações de A $\beta$  e que apresentam efeitos moderados nessa ação sendo relativamente seguros para humanos. Como exemplos de Mabs podemos observar aqueles que atuam sobre o depósito amiloide como o

Leqembi ou Lecanemab que é um anticorpo monoclonal que atua nas placas alfa beta amiloïdes reduzindo assim o dano neurológico (CUMMINGS, 2022).

A mesma revisão também aborda a existência de diversas drogas que estão em diferentes fases de desenvolvimento com diferentes mecanismos de ação dentre eles alguns que atuam em mecanismos epigenéticos, inflamatórios, vasculares, metabólicas e neurotransmissores (SCHELTONS, et al., 2021), também, cita que os novos fármacos promissores envolvem o anti beta amiloide, o anti-Tau é estratégias anti-inflamatórias.

São uma classe de compostos orgânicos cuja concentração e conteúdo de acordo com a espécie de planta analisada (LI; YANG, 2024). Atualmente foram documentados mais de 10.000 desses compostos; os representantes dessa classe são considerados metabólitos secundários por muitas vezes não estarem relacionados ao desenvolvimento ou crescimento das plantas (MINOCHA, et al., 2022).

Podem ser considerados compostos interessantes no que tange a busca por um melhor manejo clínico do paciente que cursam com neurodegeneração, visto a capacidade de bloquear várias vias da patogênese do Alzheimer e os seus efeitos comprovados na capacidade de diminuir doenças relacionadas envelhecimento (LI, et al., 2022)

O *Anacardium occidentale*, popularmente conhecido como cajueiro, é amplamente utilizado na medicina tradicional em processos infecciosos inflamatórios e cicatrizante, que usam as folhas, casca, fruto e pseudofruto para a obtenção de efeitos curativos (NOVAES; NOVAES, 2021). De acordo com Salehi et al (2020), além dos efeitos citados apresenta, o caju também apresenta efeitos anticancerígenos, antibacteriano, antifúngico, antidepressivos, anticonvulsivantes e atuam inibindo a enzima acetil colinesterase. Vale ressaltar, o potencial do extrato de folhas de *Anacardium occidentale* L. contra doenças neurodegenerativas obtido após a extração com hexano, diclorometano e metanol, utilizando o método Soxhlet, de promover a neuritogênese e a neuroproteção contra a toxicidade celular mediada por glutamato/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (DUANGJAN, et al., 2021). Assim como nota-se que a associação do extrato das folhas com o bagaço da fruta parece melhorar as funções dos neurotransmissores acetilcolina, monoamina e gaba e ampliar a plasticidade cerebral (SRICHOMPHU, 2022).

A obtenção de substâncias da folha dessa espécie varia de acordo com o método utilizado sendo, por exemplo, uma extração utilizando éter não observou a presença de curcuminas e os

estratos etanoicos apresentaram quantidades relativas de taninos, esteroides, flavonoides e saponinas (MARTINEZ, 2012).

Essa planta é composta por um fruto que possui duas partes com características morfológicas distintas. A parte carnosa contém mais água é de tamanho maior e rica em gordura e proteína. Já a castanha é rica em compostos fenólicos (DAKUYO, *et al.*, 2022). Vale destacar o líquido da castanha do caju que possui propriedades sabiamente antimicrobianas e antioxidantes derivadas de sua composição que são em flavonóides, taninos e ácido anacárdico (SALEHI, *et al.* 2019).

O uso de frutas e verduras que contém em sua composição flavonoides estando ligados à redução da inflamação e diminuição de citocinas inflamatórias, atuam no apoptose e na viabilidade celular e apresentam grande potencial de tratamento de doenças neurodegenerativas (AL-KHAYRI, *et al.*, 2022). Como já observado por Tappa e Carroll (2017) uma dieta natural contendo antioxidantes pode reduzir os estresses oxidativo auxiliando em doença como o Alzheimer. Em culturas de células e de animais o uso de flavonoides representa uma alternativa benéfica e comprovada contra o Alzheimer visto que, alguns de seus representantes, apresentam potencial de atuar contra o acúmulo de proteínas amiloides, na fosforilação da proteína Tau, contra radicais livres, no processo de autofagia e na inibição da enzima colinesterase (UDDIN, *et al.*, 2020). Sendo importante realizar no futuro pesquisas clínicas para estabelecer, dose, potencial terapêutico (MINOCHA, *et al.*, 2022), biodisponibilidade- em algumas regiões cerebrais, o efeito do consumo desses compostos em alta doses por populações específicas (HASAN, *et al.*, 2023) assim como o mecanismo de ação específico de cada representante dos flavonoides com potencial terapêutico (POLYIAM; THUKHAMMEE, 2024).

387

O envelhecimento é influenciado por vários fatores, desde herdados a ligados ao sexo sendo as drosófilas utilizadas como modelos para estudo só envelhecimento na sobrevivência a muitas décadas (BRENMAN-SUTTNER, 2020).

A *Drosophila melanogaster* é uma espécie de artrópodes de tamanho diminuto com elevada capacidade reprodutiva e onde o teste de novos medicamentos pode ser realizado em um menor tempo e com menor custo do que em mamíferos (JENNINGS, 2011) e seu ciclo de vida em 25°C leva em torno de nove a dez dias cuja transformação envolve a passagem por estágios de larva, de pulpa e de adulto. A determinação sexual decorre de alterações no comportamento e por alterações na própria morfologia entre os sexos (HALES, 2015). Estudos atuais mostram que

essa espécie essa possui semelhanças estruturais e funcionais com o sistema nervoso de vertebrados, sendo que seu curto ciclo de vida permite uma análise sobre os diferentes estágios de doenças neurodegenerativas, principalmente em estágios mais avançados (TELLO, *et al.*, 2022).

Sendo que as características moleculares e patológicas da disfunção mitocondrial relacionada a fisiopatologia de A<sub>β</sub> e da proteína tau como a influência sobre a estrutura, dinâmica e transporte dos axônios das mitocôndrias (VARTE; MUNKELWITZ; RINCON-LIMAS, 2023).

O modelo de utilização de *D. melanogaster* revela-se um grande aliado nos estudos simulação de neuro degeneração similares aos mamíferos com destaque para utilização e análise de alterações na retina por meio de alterações genéticas que possibilitam a expressão de fenótipos diferentes em resposta a neuro degenerações, análise da vascularização cerebral, análise do tempo de vida e da própria análise dos danos no cérebro (MCURK; BERSON; BONINI, 2015).

Tais organismos mostram-se como modelos efetivos para a análise de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, tautopatias (JIANG; MACNEIL, 2023), doença de Parkinson, doença de Huntington (CHENG, *et al.*, 2020), esclerose lateral e uma alternativa futura para o estudo do processo de regeneração neural (BOULUS, *et al.*, 2020). Nos estudos *in vivo* nota-se que esse representa um modelo rápido e eficiente capaz de análises genética, celular e comportamental são um importante meio de análise da eficácia de drogas e de toxicologia (CHAKRABORTY, *et al.*, 2011).

388

A utilização de *D. melanogaster* para a análise e avaliação de compostos candidatos, isto é, drogas com potenciais ações contra a doença de Alzheimer mostra-se uma alternativa bastante viável, essas podem ser administradas por meio da alimentação e a posterior análise da toxicidade, também, mostra-se necessária (TSUDA; LIM, 2011).

O estudo de Panchal e Tiwari (2020) mostraram que a modificação de genes nas *D. melanogaster* relacionadas a proteína Tau e a A<sub>β42</sub> e em genes relacionados a eles como, por exemplo, a MIRO que é uma GTPases mitocondrial são exemplos de modelos de Alzheimer possíveis para essa espécie. Corroborando com isso, o estudo realizado por Belfiori-Carrasco et al (2017) demonstrou a possibilidade de alteração de genes e proteínas em *D. melanogaster* que alteram a expressão e toxicidade de A<sub>β42</sub>.

## 5. CONCLUSÃO

Por fim, nota-se que após a análise das informações que o *Anacardium Occidentale* apresenta um grande potencial de apresentar efeito protetor em modelos de estudos com *Drosophila melanogaster*. Visto a capacidade dos compostos flavonoides de apresentar efeito benéfico perante patologias neurodegenerativas e a capacidade do modelo de Drosófilas de representar um modelo com capacidade de permitir um estudo com grande relevância estatística e acadêmica; capaz de simular vias patológicas de diversas doenças com grande precisão. Além disso, nota-se a importância da análise do potencial neuro protetor das folhas de *Anacardium Occidentale* como um meio importante de busca por alternativas perante doenças de alta prevalência na população e com poucas alternativas perante seu avanço devastador.

Entretanto, ainda se mostra necessário a análise mais aprofundada do uso de compostos com alta concentração de flavonoides – como as folhas do caju por ensaios clínicos, para delimitar o real potencial do composto para a neuro proteção, assim como as doses necessárias e seus respectivos efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS

389

- AL-KHAYRI, J. M. et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, v. 27, n. 9, p. 2901, 2022.
- ALI, Y. O. et al. Assaying locomotor, learning, and memory deficits in *Drosophila* models of neurodegeneration. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, n. 49, p. e2504, 2011.
- ALZHEIMER ASSOCIATION. Alzheimer's Association Welcomes U.S. FDA Traditional Approval of Leqembi: Full Details. 2023. Disponível em <https://www.alz.org/news/2023/lecanemab-leqembi-traditional-fda-approval-full>
- BELFIORI-CARRASCO, L. F. et al. A novel genetic screen identifies modifiers of age-dependent amyloid  $\beta$  toxicity in the *Drosophila* brain. *Frontiers in aging neuroscience*, v. 9, p. 61, 2017.
- BOLUS, Harris et al. Modeling neurodegenerative disorders in *Drosophila melanogaster*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, p. 3055, 2020.
- BRENMAN-SUTTNER, D. B. et al. Social behavior and aging: A fly model. *Genes, Brain and Behavior*, v. 19, n. 2, p. e12598, 2020.
- BREIYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

BRIGGS, Robert; KENNELLY, Sean P.; O'NEILL, Desmond. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine*, v. 16, n. 3, p. 247, 2016.

CAO, Yang et al. Dnri mutations cause neurodegeneration in *Drosophila* by activating the innate immune response in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 110, n. 19, p. E1752-E1760, 2013.

CHAKRABORTY, Ranjita et al. Characterization of a *Drosophila* Alzheimer's disease model: pharmacological rescue of cognitive defects. *PLoS one*, v. 6, n. 6, p. e20799, 2011.

CHENG, Xingyi et al. Pharmacological treatment of alzheimer's disease: insights from *drosophila melanogaster*. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 13, p. 4621, 2020.

CUMMINGS, Jeffrey et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 8, n. 1, p. e12295, 2022.

CONTRERAS, Esteban G.; KLÄMBT, Christian. The *Drosophila* blood-brain barrier emerges as a model for understanding human brain diseases. *Neurobiology of Disease*, p. 106071, 2023.

DAKUYO, Roger et al. Correlating the morphology of *Anacardium occidentale* L. fruits from 30 orchards with their physicochemical and nutritional properties. *Frontiers in Plant Science*, v. 13, p. 1033577, 2022.

DUANGJAN, Chatrawee et al. *Anacardium occidentale* l. leaf extracts protect against Glutamate/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative toxicity and induce neurite outgrowth: The involvement of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and teneurin 4 transmembrane protein. *Frontiers in pharmacology*, v. 12, p. 627738, 2021. 390

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, v. 39, p. 63-80, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP>.

FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's disease Treatment. 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment> 2023.

GARGANO, Julia Warner et al. Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in *Drosophila*. *Experimental gerontology*, v. 40, n. 5, p. 386-395, 2005.

HALES, Karen G. et al. Genetics on the fly: a primer on the *Drosophila* model system. *Genetics*, v. 201, n. 3, p. 815-842, 2015.

HASAN, Syed et al. Neuroprotective potential of flavonoids in brain disorders. *Brain Sciences*, v. 13, n. 9, p. 1258, 2023.

JENNINGS, Barbara H. *Drosophila*—a versatile model in biology & medicine. *Materials today*, v. 14, n. 5, p. 190-195, 2011.

JIANG, Yuwei; MACNEIL, Lesly T. Simple model systems reveal conserved mechanisms of Alzheimer's disease and related tauopathies. *Molecular Neurodegeneration*, v. 18, n. 1, p. 82, 2023.

JUNSATHIAN, Pimmada et al. Biological and neuroprotective activity of Thai edible plant extracts. *Industrial Crops and Products*, v. 124, p. 548-554, 2018.

KATSUNO, Masahisa et al. Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya journal of medical science*, v. 80, n. 3, p. 289, 2018.

LENZ, Sarah et al. *Drosophila* as a screening tool to study human neurodegenerative diseases. *Journal of neurochemistry*, v. 127, n. 4, p. 453-460, 2013.

LI, Jiao et al. Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease: Pathological hypothesis, potential targets, and structure-activity relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 17, p. 10020, 2022.

LI, Shutang; YANG, Jinfei. Pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutic strategies involving traditional Chinese medicine. *RSC Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 12, p. 3950-3969, 2024.

LIPTON, Stuart A. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. *Current Alzheimer Research*, v. 2, n. 2, p. 155-165, 2005. 391

LIU, Pei-Pei et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal transduction and targeted therapy*, v. 4, n. 1, p. 29, 2019.

LOUIS, Elan D.; MAYER, Stephan A.; ROWLAND, Lewis P. Merritt - *Tratado de Neurologia*, 13<sup>a</sup> edição. Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788527733908.

Martínez Aguilar Y., Rodríguez F.S., Saavedra M.A., Hermosilla Espinosa R., Yero O.M. Secondary metabolites and *in vitro* antibacterial activity of extracts from *anacardium occidentale* l. (cashewtree) leaves. *Rev. Cuba. De Plantas Med* 2012; 17:320-329.

MCGURK, Leeanne; BERSON, Amit; BONINI, Nancy M. *Drosophila* as an *in vivo* model for human neurodegenerative disease. *Genetics*, v. 201, n. 2, p. 377-402, 2015.

MINOCHA, Tarun et al. Flavonoids as promising neuroprotectants and their therapeutic potential against Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, n. 1, p. 6038996, 2022.

NAYAK, Nibedita; MISHRA, Monalisa. *Drosophila melanogaster* as a model to understand the mechanisms of infection mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 21, n. 2, p. 66, 2022.

NITTA, Yohei; SUGIE, Atsushi. Studies of neurodegenerative diseases using *Drosophila* and the development of novel approaches for their analysis. *Fly*, v. 16, n. 1, p. 275-29.

NOVAES, Thiago Emanuel Rodrigues; NOVAES, Ana Selia Rodrigues. Análise dos potenciais medicinais do cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn): uma breve revisão. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, p. e41810111838-e41810111838, 2021.

Page, M. J. et al. 2021. The PRISMA 2020 statement: na updated guidilne for reporting systematic rewiews. *Research Methods and Reportins*. BMJ: first published as 10.

PANCHAL, Komal; TIWARI, Anand Krishna. Miro, a Rho GTPase genetically interacts with Alzheimer's disease-associated genes (Tau, A $\beta$ 42 and Appl) in *Drosophila melanogaster*. *Biology open*, v. 9, n. 9, p. bio049569, 2020.

PERLUIGI, Marzia; DOMENICO, Fabio; BUTTERFIELD, D. Allan. Oxidative damage in neurodegeneration: roles in the pathogenesis and progression of Alzheimer disease. *Physiological reviews*, v. 104, n. 1, p. 103-197, 2024.

PODTELEZHNIKOV, Alexei A. et al. Moleculares insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease and its relationship to normal aging. *PloS one*, v. 6, n. 12, p. e29610, 2011.

POLYIAM, Pontapan; THUKHAMMEE, Wipawee. A Comparison of Phenolic, Flavonoid, and Amino Acid Compositions and In Vitro Antioxidant and Neuroprotective Activities in Thai Plant Protein Extracts. *Molecules*, v. 29, n. 13, p. 2990, 2024. 392

OMS. Dementia. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dementia>. Acesso em 11 de março de 2025.

SALEHI, Bahare et al. *Anacardium* plants: chemical, nutritional composition and biotechnological applications. *Biomolecules*, v. 9, n. 9, p. 465, 2019.

SALEHI, Bahare et al. Antioxidant, antimicrobial, and anticancer effects of *anacardium* plants: an ethnopharmacological perspective. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 295, 2020.

SAFIRI, Saeid et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Frontiers in medicine*, v. 11, p. 1474043, 2024.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andruccioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 15, p. 508-511, 2007.

SCHELTONS, Philip et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354300/>

SHI, Mingchao et al. Impact of anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibodies on the pathology and clinical profile of Alzheimer's disease: a focus on aducanumab and lecanemab. *Frontiers in aging neuroscience*, v. 14, p. 870517, 2022.

SRICHOMPHU, Pratthana et al. Anxiety, insomnia, and memory impairment in metabolic syndrome rats are alleviated by the novel functional ingredients from *Anacardium occidentale*. *Antioxidants*, v. 11, n. 11, p. 2203, 2022.

SUS. Qual o tratamento para o Alzheimer. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer/tratamento.2023>. Acesso em: 18 de Ago de 2023.

THAPA, Arjun; CARROLL, Nick J. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 7, p. 1583, 2017.

TELLO, Judith A. et al. Animal models of neurodegenerative disease: recent advances in fly highlight innovative approaches to drug discovery. *Frontiers in molecular neuroscience*, v. 15, p. 883358, 2022.

TIWARI, Sneham et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, p. 5541-5554, 2019.

TREVISAN, Maria Teresa Salles et al. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. *Química Nova*, v. 26, p. 301-304, 2003.

TSUDA, Leo; LIM, Young-Mi. Alzheimer's disease model system using *Drosophila*. *Drosophila Models for Human Diseases*, p. 25-40, 2018. 393

UDDIN, Md Sahab et al. Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease. *Molecules*, v. 25, n. 6, p. 1267, 2020.

ULIASSI, Elisa et al. Cashew nut shell liquid (Cnsl) as a source of drugs for Alzheimer's disease. *Molecules*, v. 26, n. 18, p. 5441, 2021.

VARTE, Vanlalrinchhani; MUNKELWITZ, Jeremy W.; RINCON-LIMAS, Diego E. Insights from *Drosophila* on A $\beta$ -and tau-induced mitochondrial dysfunction: mechanisms and tools. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 1184080, 2023.

ZHENG, Qiuyang; WANG, Xin. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & Cell*, v. 16, n. 2, p. 83-120, 2025.