

# POTENCIAL FITOTERAPÊUTICO DO *Anacardium occidentale*: COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Data de submissão: 06/02/2025

Data de aceite: 05/03/2025

**Adrielle Rodrigues Costa**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**José Weverton Almeida-Bezerra**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Maria Aparecida Barbosa Ferreira  
Gonçalo**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Maria Érika de Oliveira Silva**

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio

**Marcos Aurélio Figueiredo dos Santos**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Jeovane Henrique de Souza**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Jeane Dantas Sousa**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Josué Dantas de Sousa**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Francisca de Fátima Silva de Sousa**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Fábio Caboclo Moreira**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim**

Universidade Regional do Cariri - URCA

**Luiz Marivando Barros**

Universidade Regional do Cariri – URCA

**RESUMO:** *Anacardium occidentale* L., popularmente conhecido como cajueiro, é uma espécie de grande relevância tanto na economia quanto na medicina tradicional. Seus frutos, ricos em vitamina C e compostos fenólicos, são amplamente utilizados na alimentação e apresentam propriedades terapêuticas comprovadas, como atividades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Esses efeitos são atribuídos aos seus metabólitos secundários, como flavonoides e ácidos fenólicos, que desempenham um papel crucial na defesa da planta e na adaptação ao meio ambiente. Estudos fitoquímicos sobre essa espécie mostram o grande potencial de suas substâncias bioativas, que são extraídas e caracterizadas por técnicas avançadas como cromatografia líquida. Além disso, testes *in vitro* e *in vivo* reforçam o uso seguro e eficaz desses compostos, destacando o modelo de *Drosophila melanogaster* como uma ferramenta promissora para estudos toxicológicos e de estresse oxidativo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cajueiro, Fitoquímica, Metabólitos, Bioativos, Antioxidantes

## PHYTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF *Anacardium occidentale*: PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

**ABSTRACT:** *Anacardium occidentale* L., popularly known as cashew tree, is a species of great relevance both in the economy and in traditional medicine. Its fruits, rich in vitamin C and phenolic compounds, are widely used in food and have proven therapeutic properties, such as antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. These effects are attributed to its secondary metabolites, such as flavonoids and phenolic acids, which play a crucial role in the plant's defense and adaptation to the environment. Phytochemical studies on this species show the great potential of its bioactive substances, which are extracted and characterized by advanced techniques such as liquid chromatography. In addition, *in vitro* and *in vivo* tests reinforce the safe and effective use of these compounds, highlighting the *Drosophila melanogaster* model as a promising tool for toxicological and oxidative stress studies.

**KEYWORDS:** Cashew, Phytochemistry, Metabolites, Bioactives, Antioxidants

### INTRODUÇÃO

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), pertencente à família Anacardiaceae, é uma espécie de grande importância econômica e medicinal, amplamente distribuída no Nordeste brasileiro. Essa família botânica compreende uma diversidade de gêneros, dos quais muitas espécies apresentam potencial tóxico e propriedades terapêuticas associadas à presença de metabólitos secundários, como compostos fenólicos e catecólicos (LUZ *et al.*, 2019; CORREIA *et al.*, 2006). O gênero *Anacardium*, em particular, destaca-se pela relevância do cajueiro, cujos frutos e pseudofrutos são amplamente utilizados na alimentação e na medicina tradicional, desempenhando um papel significativo no mercado mundial (LOPES; COX, 1977).

Os frutos do cajueiro possuem uma composição química rica em vitamina C, minerais essenciais e uma variedade de compostos bioativos, como flavonoides e ácidos fenólicos, que conferem diversas atividades biológicas (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2014). Estudos demonstram que extratos de *A. occidentale* apresentam efeitos antimicrobianos, antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos, sendo utilizados para o tratamento de infecções, inflamações e outras condições patológicas (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2014). Essas propriedades são atribuídas à interação dos compostos químicos com componentes celulares, promovendo efeitos terapêuticos comprovados cientificamente (SOUZA *et al.*, 2017; BARROS *et al.*, 2020).

A identificação e caracterização dos compostos bioativos do cajueiro têm sido amplamente estudadas por meio de técnicas avançadas, como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), que possibilitam a análise detalhada da composição fitoquímica da espécie (NING *et al.*, 2019). Além disso, estudos ressaltam a influência de fatores ambientais na variação dos metabólitos secundários, destacando a necessidade de compreender a relação entre

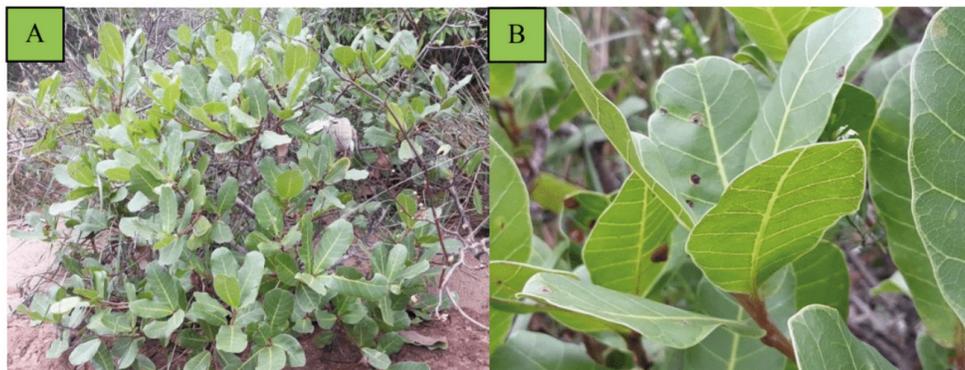
as condições ecológicas e a produção desses compostos (TAIZ; ZEIGER, 2017). Diante do crescente interesse na aplicação terapêutica e biotecnológica de *A. occidentale*, pesquisas contínuas são fundamentais para expandir o conhecimento sobre suas propriedades e potencial farmacológico.

### ***Anacardium occidentale* L. (família: Anacardiaceae)**

Anacardiaceae é uma família vegetal que abrange cerca de 77 gêneros, com 2.935 nomes científicos, dos quais, apenas 701 nomes são aceites como nome de espécies (LUZ *et al.*, 2019). Muitas dessas espécies apresentam toxicidade e são causadores de dermatites de contato (CORREIRA *et al.*, 2006). De modo geral, as espécies venenosas desta família estão restritas principalmente ao gênero *Anacardieae*, *Rhoeae* e *Semecarpeae* (VOGL; METGHELL, 1996). Essa toxicidade, assim como, inúmeras atividades biológicas, apresentadas pelos vegetais, podem ser atribuídas aos compostos químicos presentes nos vegetais como, por exemplo, os compostos fenólicos e catecólicos ou a mistura dessas substâncias, citamos como exemplo, a interação em extratos vegetais (CORREIA *et al.*, 2006). Quanto ao gênero *Anacardium*, atualmente 38 nomes científicos constam-se registrados, destacando a espécie *A. occidentale* como a mais conhecida do gênero (LUZ *et al.*, 2019).

*Anacardium occidentale* (Figura 1) é uma espécie nativa do continente Americano, com ampla faixa de distribuição no nordeste brasileiro, popularmente conhecida como cajueiro, derivado da palavra indígena “acaiú”, de origem tupi guarani, que quer dizer “noz que se produz”. Os indivíduos constituem árvores de médio porte, podendo chegar a 10 m de altura, são resistentes à seca, com pH ideal entre 4,5 e 6,5, com adaptações em solos pedregosos, arenosos, argilosos e pesados, solos típicos do domínio fitogeográfico “Cerrado”. Estes solos são caracterizados por apresentar uma alta acidez, com nutrientes essenciais para o desenvolvimento destes vegetais (LOPES; COX, 1977).

Os frutos dessa espécie são ricos em nutrientes essenciais ao nosso corpo, como vitamina C, açúcares, minerais (cálcio, ferro e fósforo) e compostos fenólicos aos quais apresentam alto valor em termos de atividades biológicas (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2014). O fruto e pseudofruto de *A. occidentale* tem grande relevância no mercado econômico mundial, isso porque é consumida mundialmente no setor alimentício. Suas folhas e cascas são utilizadas na medicina tradicional na forma de chás (Infusão e decocção), com uma variedade de funções terapêuticas, incluindo doenças infecciosas, inflamação, reumatismo e tumores (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2014).



**Figura 1.** *Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae). A) Aspecto geral em uma mancha de domínio fitogeográfico “Cerrado” em meio a Floresta Nacional do Araripe– CE, Brasil. B) folhas.

Fonte: Costa (2019).

Quanto ao seu potencial comprovado cientificamente alguns relatos descrevem sua atividade microbiológica, pela ação de interagir com a camada lipídica da membrana externa das bactérias ou com suas proteínas (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2015), antioxidante, por se apresentar como bom no sequestro de radicais livres (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2014; TAN *et al.*, 2014), anti-inflamatória e antinociceptiva por demonstrar eficácia na inibição da liberação de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  em células estimuladas por LPS (SOUZA *et al.*, 2017) e atividade anticancerígena por demonstrar inibição significativa no crescimento tumoral por causar perda de viabilidade celular (BARROS *et al.*, 2020). Estas e outras atividades biológicas e farmacológicas dos vegetais estão diretamente relacionadas à natureza química de seus compostos secundários, também conhecidos como fitoquímicos.

## Estudos Fitoquímicos, Métodos Analíticos e Interações Ambientais

A fitoquímica é a área responsável pelo estudo dos princípios ativos de drogas vegetais, conhecidas como metabólitos secundários (TAIZ, ZEIGER, 2017). As plantas produzem uma larga e diversa ordem de componentes orgânicos, produzidos a partir do metabolismo primário, os mesmos não possuem relação direta com crescimento e desenvolvimento vegetal, e sim características evolutivas fundamentais para adaptação ao meio (TAIZ, ZEIGER, 2017), uma vez que são essenciais para proteção contra o ataque de insetos e herbívoros, contra a radiação ultravioleta, proteção contra doenças, além de contribuir com a dispersão e sobrevivência da planta sobre determinadas condições ambientais.

Estes fitoquímicos são produzidos por vias secundárias para suprir as necessidades dos vegetais (BARBOSA *et al.*, 2012; SIMÕES, 2016). Em suma, a via que dá origem aos compostos fitoquímicos pode ser resumida a partir do metabolismo da glicose, via dois intermediários principais: o ácido chiquímico e o acetato- malaldeído, ou até mesmo uma combinação dessas rotas biossintéticas. Estes compostos podem ser encontrados em diversas partes da planta (SODAEIZADEHA *et al.*, 2011). Havendo vários meios de extraí-los e identificá-los (PEREIRA e CARDOSO, 2012).

Inúmeras técnicas cromatográficas têm sido abordadas para estudos de caracterização química. Neste estudo, destacamos a cromatografia líquida de alta eficiência, que apresenta vários benefícios nas análises fitoquímicas, além da ultrafiltração por bioafinidade acoplada a cromatografia líquida baseada em espectrometria de massa (LC-MS), que é um método que vêm crescendo nos últimos anos, devido ser amplamente utilizada em triagem de alto desempenho nos processos que facilitem a separação e identificação de compostos químicos em produtos de origem vegetal (NING *et al.*, 2019).

A Cromatografia Líquida de Ultra Performance (CLUP/UPLC) é uma técnica recente na pesquisa científica relativamente diferente da tradicional Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC), principalmente pelo tamanho de partículas da fase estacionária (JASTREBOVA *et al.*, 2011), proporcionando maior eficiência de pico (largura do pico), boa separação, alta sensibilidade, rendimento da amostra e redução do tempo de análise (JASTREBOVA *et al.*, 2011; HEINISCH *et al.*, 2009).

Esta técnica permite a identificação de diferentes classes de compostos orgânicos, dos quais se diferem pelas estruturas químicas e propriedades. Eles podem ser classificados em ácidos orgânicos solúveis em água, álcoois de cadeia linear, aldeídos alifáticos e cetonas, lactonas simples insaturadas, ácidos graxos de cadeia longa e poliácetilenos, quinonas (benzoquinona, antraquinona e quininas complexas), compostos fenólicos e seus derivados, e terpenoides (TAIZ; ZEIGER, 2017; BUCHANAN *et al.*, 2015).

A produção dos metabólitos secundários está diretamente relacionada com as interações ambientais e fatores fisiológicos, apresentando variação qualitativa e quantitativa de seus fitoquímicos (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2012). Fatores como: fenologia, sazonalidade, taxas pluviométricas, composição do solo, luminosidades, exposição direta aos raios UV, dentre outros fatores abióticos, são diretamente responsáveis pela mudança na produção de seus constituintes (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2013; DUARTE *et al.*, 2010).

Pesquisas afirmam que condições adversas contribuem significativamente para o aumento ou diminuição da produção de um determinado composto, dependendo das suas necessidades (TAIZ; ZEIGER, 2014). Um fator diretamente relacionado é a disponibilidade de nutrientes essenciais para o desenvolvimento dos vegetais retirados do solo.

### *Classes de Compostos Fitoquímicos de Anacardium occidentale*

De acordo com Correia *et al.* (2006), duas classes se destacam por ser características da família *Anacardiaceae*, flavonoides (especialmente biflavonoides) e lipídios fenólicos, encontrados em espécies que normalmente apresentam propriedades tóxicas ou alergênicas. Os flavonoides apresentam uma estrutura química que se resume em apresentar pelo menos um anel aromático no qual ao menos um hidrogênio é substituído por um grupamento hidroxila. Além das funções biológicas, esses compostos possuem elevada importância como matéria-prima industrial e medicinal (MUBOFU *et al.*, 2018). Como demonstrado na Tabela 1, inúmeras classes de compostos foram registrados para *A. occidentale*, muitas vezes estes se repetem nos trabalhos, com pequenas variações quantitativas, destacando-se como principais classes: flavonas, flavonoides, chalconas, xantonas, alcaloides, flavanonas, auronas e pirogalatos de tanino (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2015).

COMPOSTO	FÓRMULA	PARTES	MATERIAL	REFERÊNCIA
<b>Compostos fenólicos</b>				
<b>Ácidos benzoicos</b>				
Ácido gálico	$C_7H_6O_5$	Cascas frescas e folhas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etil e em extrato hidroetanólico de folhas	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018;
Ácido elágico	$C_{14}H_6O_8$	Cascas frescas, suco de maçã de caju	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Vilar <i>et al.</i> , 2016; Martins, <i>et al.</i> , 2018; Queiroz <i>et al.</i> , 2011
2-hydroxy-6-penta decylbenzoic acid	$C_{21}H_{34}O_4$	Folhas, pedúnculo e castanha	Extrato hidroetanólico	Tedong <i>et al.</i> , 2010; Assunção <i>et al.</i> , 2003
2,6-dihydroxybenzoic acid	$C_7H_6O_4$	Castanha	Líquido da castanha	Assunção <i>et al.</i> , 2003
5-hidroximetilfurfural ácido cinâmico ácido	$C_9H_8O_2$	Pseudofruto	Suco de caju	Queiroz <i>et al.</i> , 2011
<b>Ácido fenólico</b>				
Ácido clorogênico	$C_{16}H_{18}O_9$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Ácido salicílico	$C_7H_6O_3$	Castanha	Extrato hidroetanólico	Tedong <i>et al.</i> , 2010
Acido anacárdico	$C_{22}H_{30}O_3$	Líquido de casca da castanha de caju, semente de caju	Extrato hidroetanólico; óleo chamado líquido de casca de castanha de caju	Tedong <i>et al.</i> , 2010; Stasiuk <i>et al.</i> , 2014 ;Mubofu <i>et al.</i> , 2002;
<b>Ácidos cinâmicos</b>				
Ácido cafeico	$C_9H_8O_4$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
<b>Ácidos hidroxicinâmicos</b>				
Ácido ferulico	$C_{10}H_{10}O_4$	Pseudofruto	Suco do pseudofruto	Ange <i>et al.</i> , 2012
<b>Flavonoides</b>				
<b>Flavanóis</b>				
Catequina	$C_{15}H_{14}O_6$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Cyaniding peonidin	$C_{15}H_{11}O_6$	Líquido de casca de castanha de caju	Líquido da castanha	Paramashivappa <i>et al.</i> , 2001
Epicatequina	$C_{15}H_{14}O_6$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Isoquercetina (Quercetina 3-O-glucosídeo)	$C_{21}H_{20}O_{12}$	Cascas frescas; germoplasma	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila; Extrato de brotos	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018; Mohd Shukri & Alan, 2010
Quercetina	$C_{15}H_{10}O_7$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018

Quercetina 3-O-galactosídeo		Folhas jovens	Extratos de brotos	Mohd Shukri e Alan, 2010
Quercetin-3-O-xyloside	$C_{20}H_{18}O_{11}$	Folhas jovens	Extrato das folhas	Mohd e Alan, 2010
Quercetin	$C_{15}H_{10}O_7$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Kampferol glycoside	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
Kaempferol-3-O-arabinofuranosídeo	$C_{26}H_{28}O_{14}$	Folhas	Extrato	Mohd <i>et al.</i> , 2010
Kaempferol-3-O-xyloside		young tender leave	Extrato das folhas	Mohd e Alan 2010
Kaempferol 3-O-arabinofuranosídeo	$C_{26}H_{28}O_{14}$	Germoplasma	Extratos de brotos	Mohd Shukri & Alan, 2010
Kaempferol 3-O-glucosídeo	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Germoplasma	Extratos de brotos	Mohd Shukri & Alan, 2010
(+)- catequina	$C_{15}H_{14}O_6$	Castanha, fruto e casca	Extrato e suco da fruta	Trox <i>et al.</i> , 2011; Vilar <i>et al.</i> , 2016
Naringenina	$C_{15}H_{12}O_5$	Pseudofruto	Suco do pseudofruto	Ange <i>et al.</i> , 2012
<b>Bioflavonoide</b>				
Rutina	$C_{27}H_{30}O_{16}$	Cascas frescas	Extrato hidroalcoólico, fração metanólica e acetato de etila	Barbosa-Filho <i>et al.</i> , 2014; Martins, <i>et al.</i> , 2018
<b>Alquil fenóis</b>				
Cardanol	$C_{21}H_{30}O$	Líquido de casca da castanha de caju, semente de caju	Extrato hidroetanólico; óleo chamado líquido de casca de castanha de caju	Tedong <i>et al.</i> , 2010

Tabela 1. Compostos fitoquímicos de *Anacardium occidentale*.

Os flavonoides são a classe mais estudada na pesquisa científica, isto porque, apresentam atividades biológicas de grandes aplicações nas indústrias farmacêuticas, devido às propriedades farmacológicas de relevância. Os compostos fenólicos (subclasse dos flavonoides) apresentam uma diversidade de atividades biológicas, como, por exemplo, o ácido cafeico e ácido clorogênico que apresentam atividades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e microbiológica de relevância (CHOI *et al.*, 2015; PRASAD *et al.*, 2011).

O ácido clorogênico é descrito como o éster do ácido cafeico e ácido químico e a absorção desses ácidos podem levar a efeitos biológicos na circulação sanguínea (SATO *et al.*, 2011). Já a quercetina e ácido gálico apresentam consideráveis relatos quanto ao seu potencial farmacológico.

Os principais componentes do líquido da castanha do caju se destaca com altos teores de ácido anacárdico geralmente com 60 a 70%, cardol com 20 a 25%, cardanol com 10% e pequenas quantidades de 2-metilcardol (LOPEZ *et al.*, 2012). O ácido anacárdico classificado como um ácido fenólico é citado na literatura como composto majoritário de *A. occidentale*, isso porque em muitas análises sempre se apresenta em maiores porcentagens (TEDONG *et al.*, 2010), apresentando um grau de instauração de mais de 90% em sua cadeia lateral C<sub>15</sub>, ainda que em menor proporção pode conferir irritabilidade em contato com a pele e mucosas. É importante ressaltar que monômeros deste ácido é precursor acrilato, anacardanil e macrilado de anacardanil (CAMPOS *et al.*, 2017). A descarboxilação através do aquecimento do ácido anacárdico dá origem ao cardanol e cardol. O cardanol e o cardol são os principais componentes depois do ácido anacárdico. Eles apresentam uma estrutura semelhante à do ácido anacárdico, por ter uma segunda hidroxila no anel aromático por serem separados por destilação sob pressão reduzida (ca. 10 mmHg), (LOPEZ *et al.*, 2012). Esses dois compostos possuem diversas aplicações na ciência farmacêutica e biológica, tais como atividade antioxidante, larvicida e antibacteriana (OSMARI *et al.*, 2015; ANDRADE *et al.*, 2011).

## Ensaio Citotóxicos *in vitro* em Linhagens Neoplásicas

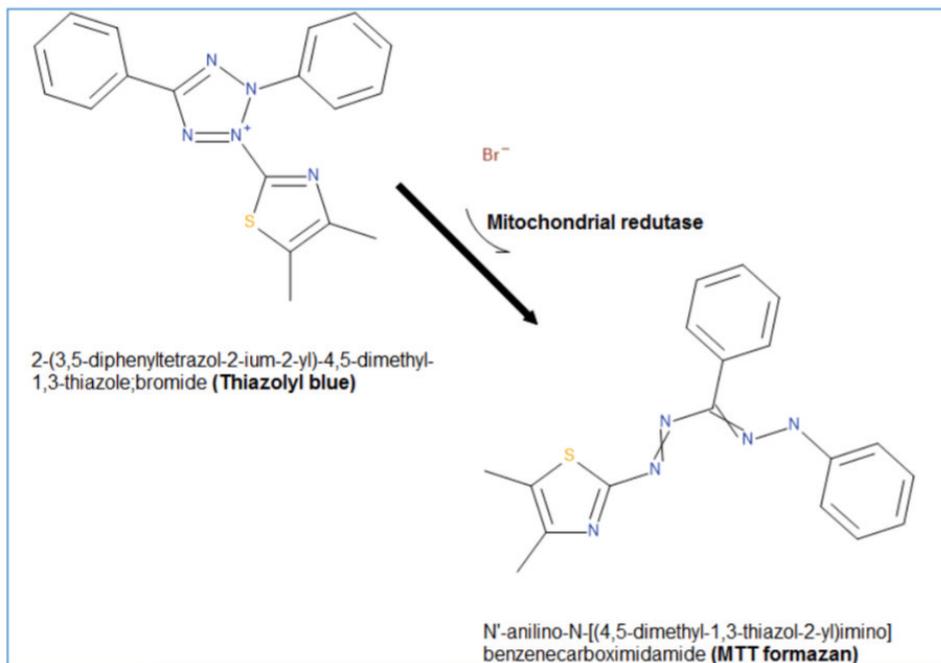
Células neoplásicas são aquelas células normais que, por alguns mecanismos tiveram seu código genético alterado, ocasionando defeitos no ciclo mitótico, e conseqüentemente desencadeando uma série de alterações morfológicas, fisiológicas e genéticas, se tornando células mutagênicas, se multiplicando desordenadamente (LUZ *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2018) e este crescimento desordenado de células dão origem aos tumores, considerados como doenças complexas.

A descoberta mais antiga sobre câncer transcorreu no Egito há aproximadamente 1600 a.C., com os primeiros casos de tumores de mama (MERICAN CANCER SOCIETY, 2015). A partir daí, o número de casos aumentou consideravelmente, e hoje é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, a sua forma maligna é considerada a segunda causa de morte entre as doenças não-transmissíveis (INCA, 2016). Dentre os mais incidentes, destaca-se o câncer de pulmão (principal causa de morte), câncer de mama, cólon, reto e próstata (BRAY *et al.*, 2018; BRAY *et al.* 2014, ISLAMI *et al.*, 2018; INCA 2013).

Vários fatores exógenos e endógenos estão diretamente relacionados ao aparecimento de câncer. Tais como: os hábitos alimentares, estilo de vida, agentes físicos, químicos e biológicos (INCA, 2016).

Os estudos desta natureza têm esclarecido muitos aspectos da biologia molecular, desde substâncias promissoras na redução da taxa de viabilidade celular, quanto aos mecanismos envolvidos no ciclo celular normal e de suas alterações no câncer (LUZ *et al.*, 2018). Ensaio citotóxicos *in vitro* são altamente recomendados, uma vez que fazem parte dos procedimentos que contribuem para a padronização de substâncias, visto que são mais fáceis de manuseio, economicamente viáveis e apresentam melhores reprodutibilidades (BEDNARCZUK *et al.*, 2010).

Geralmente, os ensaios citotóxicos *in vitro* são realizados através de vários métodos colorimétricos quantitativos, dentre os quais se destaca o MTT, desenvolvido por Tim Mosmann em 1983. Neste ensaio ocorre um processo de conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium (MTT) em cristais de formazan (*N'*-anilino-*N*-[(4,5-dimethyl-1,3-thiazol-2-yl) imino] benzenecarboximidamide), pela atividade da enzima mitocondrial succinato desidrogenase (Figura 2), processo este que somente ocorre em células viáveis.



**Figura 2.** Mecanismo colorimétrico usado em testes de citotoxicidade.

Fonte: adaptado de Pubchem, 2019

## Testes Toxicológicos *in vivo* em Modelo *Drosophila melanogaster* e Marcadores de Estresse Oxidativo

Os testes de toxicidade são considerados um bioensaio preliminar essencial para o estudo de novos agentes com potencial biológico. Normalmente, esses testes têm por finalidade avaliar o potencial tóxico de uma molécula, indicando a relação dose-resposta e estabelecer as condições seguras para a exposição dessa substância (FARIAS; IMADA; KATAYAMA, 2010). Os ensaios toxicológicos *in vivo* com alternativas viáveis, livres de comitê de ética, fácil manuseio e boa precisão dos resultados, que substituam espécies de mamíferos em testes, são altamente recomendadas por agências governamentais nacionais e internacionais (ADEDARA 2015). Assim, o uso de *Drosophila melanogaster* tem se tornado promissor, por ser um modelo de inseto bem estudado para estudos de

doenças humanas (AULUCK *et al.*, 2002; KAZANTSE *et al.*, 2002), relevantes na pesquisa científica para modelar o câncer, doenças neurológicas e toxicológicas (NUNES *et al.*, 2019). A mosca-da-fruta, popularmente conhecida, apresenta um genoma 60% homólogo ao dos seres humanos, destes 75% dos genes são causadores de doenças em humanos, incluindo genes cancerígenos (PANDEY; NICHOLS, 2011). Demonstrando um excelente modelo para o estudo da genética e biologia celular, com vantagens distintas para as investigações toxicológicas (PAMPA *et al.*, 2011), por diferentes métodos, incluindo os marcadores de estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre o excesso de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio) e os agentes de defesa como as enzimas antioxidantes e defesas não-enzimáticas, e estas espécies reativas podem ocasionar sérios danos ao nível molecular, levando a danos celulares até mesmo a morte celular (BARREIROS; DAVID, 2006). Um estresse oxidativo moderado, frequentemente é acompanhado do aumento das defesas antioxidantes. No entanto, muitas vezes isto não acontece, pois quando as células estão expostas a um estresse severo, a produção de espécies reativas pode exceder a sua capacidade de neutralização dos sistemas de proteção antioxidante (KANG; SALTVEIT, 2002) e a toxicidade oxidativa pode ocorrer. Marcadores oxidativos como o excesso de  $Fe^{2+}$  livre e Glutathiona (GSH) são considerados indicativos de toxicidade induzida por radicais livres. De acordo com alguns pesquisadores, um alto nível de íons  $Fe^{2+}$  livre e GSH foram detectados em várias doenças, inclusive no câncer (SANG *et al.*, 2019; DIXON, *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2018).

A Glutathiona é uma molécula formada por três aminoácidos: cisteína, glicina e ácido glutâmico. Considerada o tiol não proteico mais importante nos sistemas antioxidante celular (BARBOSA *et al.*, 2010). Por sua vez o  $Fe^{2+}$  livre é um mineral vital para a homeostase celular. Sendo indispensável na forma de hemoproteína, fundamental para o transporte de oxigênio, o ferro no organismo apresenta um equilíbrio entre os processos de absorção do ferro, reciclagem, mobilização, utilização e armazenamento. Alterações no sincronismo desses processos podem causar tanto a deficiência como a sobrecarga de ferro, ambos com importantes repercussões clínicas para o aparecimento de enfermidades (GROTTO, 2010).

## CONCLUSÃO

O estudo de *Anacardium occidentale* revela sua importância não apenas como um recurso econômico, mas também como uma fonte promissora de compostos bioativos com diversas aplicações terapêuticas. A ampla gama de atividades biológicas associadas aos seus fitoquímicos, como os flavonoides e ácidos fenólicos, justifica a continuidade das pesquisas, especialmente no campo da farmacologia e toxicologia. Testes citotóxicos e avaliações em modelos biológicos, como *Drosophila melanogaster*, abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de fitoterápicos seguros e eficazes.

## REFERÊNCIAS

- ADEDARA, I. A., ROSEMBERG, D. B., SOUZA, D. O., KAMDEM, J. P., FAROMBI, E. O., ASCHNER, M.; ROCHA, J. B. T. Biochemical and behavioral deficits in the lobster cockroach *Nauphoeta cinerea* model of methylmercury exposure. **Toxicology Research**, 4(2), 442–451, 2015.
- ANDRADE, T. DE J. A. DOS S., ARAÚJO, B. Q., CITÓ, A. M. DAS G. L., DA SILVA, J., SAFFI, J., RICHTER, M. F., & FERRAZ, A. DE B. F. Antioxidant properties and chemical composition of technical Cashew Nut Shell Liquid (tcNSL). **Food Chemistry**, v. 126, p. 1044-1048, 2011.
- AULUCK, P. K.; CHAN, H. Y. E.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Y.; BONINI, N. M. Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. **Science**, v. 295, p. 865–868, 2002.
- BARBOSA, K.B.M.; COSTA, M.N.B.; ALFENAS, R.C.G.; PAULA, S.O.; MINIM, V.P.R.; BRESSAN, J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Revista Nutrição**. v.23, n.4, 2010.
- BARBOSA, P., MEDEIROS, R.S., SAMPAIO, P.T.B., VIEIRA, G., WIEDEMANN, L.S.M., VEIGA-JUNIOR, V.F. Influence of abiotic factors on the chemical composition of copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne): soil composition, seasonality and diameter at breast height. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 23, p.1823–1833, 2012
- BARBOSA-FILHO, V. M.; WACZUK, E. P.; KAMDEM, J. P.; ABOLAJI, A. O.; LACERDA, S. R.; DA COSTA J. G. M. Phytochemical constituents, antioxidant activity, cytotoxicity and osmotic fragility effects of Caju (*Anacardium microcarpum*). **Industrial Crops and Products**. v.55, p.280-288, 2014.
- BARBOSA-FILHO, V. M.; WACZUK, E. P.; LEITE, N. F.; MENEZES, I. R.; DA COSTA, J. G.; LACERDA, S. R. Phytochemicals and modulatory effects of *Anacardium microcarpum* (cajuí) on antibiotic drugs used in clinical infections. **Drug Design, Development and Therapy**. v.9, p.5965-72, 2015.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre gerações de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BARROS, A. B., MOURA, A. F., SILVA, D. A., OLIVEIRA, T. M., BARRETO, F. S., RIBEIRO, W. L. C., MARINHO-FILHO, J. D. B. Evaluation of antitumor potential of cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 20, p. 293-296, 2020.
- BEDNARCZUK, V. O.; VERDAM, M. C. S.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Testes *in vitro* e *in vivo* utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão Acadêmica**. v.11, n. 2, p. 36-42, 2010.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A., JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.
- BRAY, F. SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L. Planning and developing populations-based cancer registration in low-and middle-income settings. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. (IARC technical publication, n. 43). Available at: [http://www.rho.org/files/IARC\\_Planning\\_developing\\_cancer\\_registries\\_2014.pdf](http://www.rho.org/files/IARC_Planning_developing_cancer_registries_2014.pdf). Access in: 20 Sep. 2019
- BUCHANAN, B.B., GRUISSEM, W., JONES, R.L. **Biochemistry and molecular biology of plants**. John Wiley & Sons. 2015
- CAMPOS, L.A.; SANTOS, S.A.; FRANCO, F.H., et al Influence of the hydroxypropyl acrylate and hydroxypropyl methacrylate monomer concentration on the emulsion copolymerization of styrene with n-butyl acrylate and acrylonitrile to produce adhesives. **revista Matéria**, v.24, n.3, 2019.

- CHOI, J. H.; ROH, K.H.; OH, H.; PARK, S.J.; HA, S.M.; KANG,M.S.; LEE, J.H.; JUNG, S.Y.; H SONG, H.; YANG, J.W.; PARK, S.G. Caffeic acid phenethyl ester lessens disease symptoms in an experimental autoimmune uveoretinitis mouse model. **Research**, v.134, p. 53–62, 2015.
- CORREIA; S. J.; JUCENI P. D.; JORGE M.D. Secondary metabolites from species of Anacardiaceae. **Química Nova**. v. 29, n. 6, 2006.
- DIXON S. J.; STOCKWELL, B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. **Nature Chemical Biology**. v.10, p.9-17, 2014.
- DUARTE, A. R.; SANTOS, S. C.; SERAPHIN, J. C.; FERRI, P. H. Environmental influence on phenols and essential oils of *Myrciaria cauliflora* leaves. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v.21, p.1672–1680, 2010.
- FARIAS, D. C. O; IMADA, L. F.Y; KATAYAMA, L. Análise do efeito de toxicidade do chorume utilizando *Artemia salina*. **Revista Ciências do ambiente Online**, v. 6, n. 1, p. 83-85, 2010.
- GROTTO, H.Z.W. Iron physiology and metabolism. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, p. 8-17, 2010.
- HEINISCH, S.; ROCCA, J.L. Sense and Nonsense of High-Temperature Liquid Chromatography. **Journal Chromatography A**, v. 1216, p. 642–658, 2009.
- ISLAMI, F., GODING SAUER, A., MILLER, K. D., SIEGEL, R. L., FEDEWA, S. A., JACOBS, E. J., JEMAL, A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. CA: **a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 1, p. 31-54, Jan. 2018.
- JASTREBOVA, J., STRANDLER, H. S., PATRING, J., WIKLUND, T. Comparison of UPLC and HPLC for Analysis of Dietary Foliates. **Chromatographia**, v. 73, n.3-4, p. 219–225, 2011.
- KAMDEM, J.P.; AMOS O. A.; ROOS, D.H.; CALABRÓ, L.; BARBOSA, N. V.; SOUZA, D.O.; ROCHA, J. B. T. Scientific Performance of Brazilian Researchers in Pharmacology with grants from CNPq: A comparative study within the Brazilian categories. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88 n. 3, p.1735-1742, 2016.
- KANG, H. M.; SALTVEIT, M. E. Chilling tolerance of maize, cucumber and rice seedling leaves and roots are differentially affected by salicylic acid. **Physiologia Plantarum**, v. 115, p. 571-576, 2002.
- LIU, T.; LIU, W.; ZHANG, M.; YU, W.; GAO F.; LI, C. Ferrous-Supply-Regeneration Nanoengineering for Cancer-Cell-Specific Ferroptosis in Combination with Imaging-Guided Photodynamic Therapy. **ACS Nano**. v. 12, n. 121, p. 81-92, 2018.
- LOPES, A.S.; COX, F.R. A survey of the fertility status of surface soils under “Cerrado” vegetation in Brazil. **Soil Science Society of America Journal**, v.41(4), p. 742-747, 1977.
- LUZ, C.L.S., 2017. Anacardiaceae in **Flora do Brasil 2020** em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB77852>>. Acesso em: 28 jun. 2019.
- MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**. 16;65(1-2):55-63, 1983.
- MUBOFU, E.B.; MGAYA, J.E. Chemical valorization of cashew nut shell waste. **Topics in Currnt Chemistry**. v. 376, n. 8, 2018.
- NUNES, S.; PEREIRA, R. G.; ELEKOFEHINTI, P. S.; FIDELIS, O. O.; DA SILVA, K. R.; IBRAHIM, C. S.; TSOPMO, A. Possible involvement of transcriptional activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in the protective effect of caffeic acid on paraquat-induced oxidative damage in *Drosophila melanogaster*. **Pesticide biochemistry and physiology**. v.157, p.161-168, 2019.

- OSMARI, M.P., DE MATOS, L.F., SALAB, B.L., DIAZ, T.G., GIOTTO, F.M. Líquido da casca da castanha de caju: características e aplicabilidades na produção animal. **Pubvet**, v. 9, 143-149, 2015.
- PANDEY, U. B.; NICHOLS, C. D. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. **Pharmacological Reviews**. v.63, p. 411–436, 2011.
- PEREIRA, R.J., CARDOSO, M.G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**. v. 3, n. 4, p.146-152, 2012.
- PRASAD, N. R. ; A. KARTHIKEYAN, S. KARTHIKEYAN, B.V. Reddy, Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibro sarcoma cell line, **Molecular and Cellular Biochemistry**. v.349, p. 11–19, 2011.
- RIBEIRO, D. A.; OLIVEIRA, L. G. S.; DE MACÊDO, D. G.; DE MENEZES, I. R. A.; DE COSTA, J. G. M.; DA SILVA, M. A. P.; DA LACERDA, S. R.; SOUZA, M. M. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado área of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Journal Ethnopharmacology**. v.155, p.1522–1533, 2014.
- SANG, M., LUO, R., BAI, Y., DOU, J., ZHANG, Z., LIU, F., LIU, W. Mitochondrial membrane anchored photosensitive nano-device for lipid hydroperoxides burst and inducing ferroptosis to surmount therapy-resistant cancer. **Theranostics**, v. 9(21), p. 6209–6223, 2019.
- SATO, Y.; ITAGAKI, S.; KUROKAWA, T.; OGURA, J.; I KOBAYASHI, M.; HIRANO, T.; SUGAWARA, M.; ISEKI, K.; *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, v.403, p.136–138, 2011.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora. 2016.
- SODAEIZADEH, H.; *et al.* Herbicidal activity of a medicinal plant, *Peganum harmala* L., and decomposition dynamics of its phytotoxins in the soil. **Industrial Crops and Products**, v. 31, n. 2, p. 385-394, 2010.
- SOUZA, N. C.; OLIVEIRA, J.M.; MORRONE, M.S.; ALBANUS, R.D.; AMARANTE, M.S.M.; CAMILLO, C.S.; LANGASSNER, S.M.Z.; GELAIN, D.P.; MOREIRA, J.C.F.; DALMOLIN, R.J.S.; PASQUALI, M.A.B. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Anacardium occidentale* Leaf Extract. **Research Article**. v. 8, p. 278-308, 2017.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. Porto Alegre: Artmed, 5 ed., 2017. 820 p.
- TAN, Y. P., & CHAN, E. W. C. Antioxidant, antityrosinase and antibacterial properties of fresh and processed leaves of *Anacardium occidentale* and Piper betle. **Food Bioscience**, v. 6, p. 17–23, 2014.
- TEDONG, L. ; MADIRAJU, P. ; MARTINEAU, L. C.; VALLERAND, D.; ARNASON, J. T.; DESIRE, D. D.; LAVOIE, L.; KAMTCHOUING, P.; HADDAD,P.S. Hydro-ethanolic extract of cashew tree (*Anacardium occidentale*) nutandit sprincipal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in c2c12 muscle cells. **Molecular Nutrition and Food Research**. v. 54, p. 1753–1762, 2010.
- VIEIRA, V.; MAYO, S. J.; ANDRADE, I. M. Geometric morphometrics of leaves of *Anacardium microcarpum* Ducke and *A. occidentale* L. (Anacardiaceae) from the coastal region of Piauí, Brazil. **Brazilian Journal of Botany**. v.37, n. 3, p. 315–327, 2014.
- VOGL, O.; MITCHELL, J. D. Pure Appl. **Chemical**. v. 33, p. 158-162, 1996.