

Artigo de revisão

Iuliana Marjory Martins Ribeiro¹
Michel Muálem de Moraes Alves¹
Ivete Lopes de Mendonça¹

Ácido anacárdico: principal constituinte do líquido da castanha do caju com potencial atividade antileishmania

Anacardic acid: main constituent of cashew nut liquid with potential antileishmania activity

ABSTRACT

Leishmaniasis are neglected diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania*, with Visceral Leishmaniasis (VL) being its most severe clinical form. The treatment of choice against VL is carried out with pentavalent antimonials, amphotericin B, paromomycin and miltefosine, however the use of these drugs for long periods results in serious adverse effects, low tolerance and development of resistant strains, contributing to the ineffectiveness of therapeutic regimes, the which requires the search for new therapeutic agents. Plants are considered an important source of natural products that can be successfully exploited for the development of drugs with antileishmania activity. Among the widely used medicinal plants stands out the cashew tree (*Anacardium occidentale* L.), which has biological characteristics, such as anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anti-tumor, larvicidal and insecticidal activities, showing great therapeutic potential. The present study aimed to discuss anacardic acid - a major component of the cashew nut liquid (LCC) - and its potential antileishmania effect. An electronic analysis was carried out in the database of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), PubMed, MEDLINE and Scielo. The use of anacardic acid in the treatment of leishmaniasis is a promising alternative to the drugs currently used. However, it is necessary that further studies are carried out especially to investigate whether these active compounds have cytotoxic effects and how they behave in vivo.

RESUMO

As leishmanioses são doenças negligenciadas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo a Leishmaniose Visceral (LV) sua forma clínica mais grave. O tratamento de escolha contra LV é realizado com antimoniais pentavalentes, anfotericina B, paromomicina e miltefosina, porém o uso desses fármacos por longos períodos resulta em efeitos adversos graves, baixa tolerância e desenvolvimento de cepas resistentes, contribuindo para a ineficácia dos regimes terapêuticos, o que requer a busca por novos agentes terapêuticos. As plantas são consideradas uma importante fonte de produtos naturais que podem ser explorados com sucesso para o desenvolvimento de drogas com atividade antileishmania. Dentre as plantas medicinais amplamente utilizadas, destaca-se o cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), que possui características biológicas, como atividades antiinflamatórias, antimicrobianas, antioxidantes, antitumorais, larvicidas e inseticidas, exibindo grande potencial terapêutico. O presente estudo objetivou discorrer sobre o ácido anacárdico - componente majoritário do líquido da castanha do caju (LCC) - e seu potencial efeito antileishmania. Realizou-se uma análise eletrônica na base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, MEDLINE e Scielo. O uso do ácido anacárdico no tratamento da leishmaniose é uma alternativa promissora aos fármacos utilizados atualmente. Entretanto, é necessário que mais estudos sejam realizados, especialmente visando investigar se esses compostos ativos possuem efeitos citotóxicos e como estes se comportam in vivo.

KEYWORDS

Visceral Leishmaniasis; Natural Products; Antileishmanial Drugs

PALAVRAS-CHAVE

Leishmaniose Visceral; Produtos Naturais; Drogas Antileishmaniais

AUTOR CORRESPONDENTE:

Iuliana Marjory Martins Ribeiro
< iulianamrjory@hotmail.com >
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária.
Campus Socopo, S/ N° - Laboratório de Sanidade
Animal (LASAN) - CCA, Universidade Federal do
Piauí, Ininga 64049550 - Teresina, PI - Brasil

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças negligenciadas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo endêmicas em 88 países, em quatro continentes, constituindo um grande problema de saúde pública devido à sua alta incidência e letalidade (ALVAR *et al.*, 2012; BENITEZ *et al.*, 2018).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS, 2017), a Leishmaniose Visceral (LV) é a forma clínica mais grave da leishmaniose. Possui como agente etiológico o protozoário *Leishmania (L.) infantum* na América Latina, no sul da Europa, no Oriente Médio e na Ásia Central (BURZA *et al.*, 2018). No Brasil, a principal forma de transmissão o da LV se dá através da picada da fêmea de flebotomíneos da espécie *Lutzomyia longipalpis*. (FRANÇA-SILVA *et al.*, 2005; SCHIMMING *et al.*, 2012). Epidemiologicamente, o cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o reservatório mais importante para *L.(L.) infantum* no país (NUNES *et al.*, 2015).

Os tratamentos atualmente disponíveis para LV são realizados com antimoniais pentavalentes, anfotericina B, paromomicina e miltefosina. No entanto, o uso desses fármacos requer longos períodos de administração, resultando em efeitos adversos graves, baixa tolerância e desenvolvimento de cepas resistentes, contribuindo para a ineficácia dos regimes terapêuticos, além de apresentarem custos elevados (SOUZA-SILVA *et al.*, 2015; BAPELA *et al.*, 2017). Devido a esses fatores, a busca por novos agentes terapêuticos tem crescido nos últimos anos (SANDJO *et al.*, 2016).

Tem sido um grande desafio a identificação de novas terapias mais seletivas e com menor toxicidade, que sejam capazes de substituir ou complementar as condutas terapêuticas atualmente realizadas para o tratamento leishmaniose. Estudos levam à hipótese de que pode haver a consolidação de agentes antineoplásicos como possíveis candidatos antileishmaniais, devido à semelhança entre o processo de replicação das células tumorais e de protozoários da família Trypanosomatidae, como as espécies do gênero *Leishmania* (MESA *et al.*, 2002; DI GIORGIO *et al.*, 2003; SERAFIM *et al.*, 2018). Diversas pesquisas vêm buscando novos agentes antileishmaniais e dentre eles estão os compostos antineoplásicos, como a miltefosina, inicialmente desenvolvida nos anos 1980, para o tratamento de metástases cutâneas de câncer de mama, linfoma cutâneo (DUMMER *et al.*, 1993; EINHORN, 2002; RATH *et al.*, 2003; KHADEM VATAN *et al.*, 2011) e tumores sólidos (VERWEIJ *et al.*, 1992).

A miltefosina possivelmente atua na leishmania com mecanismos de ação semelhantes aos das células tumorais, através do metabolismo de fosfolípídeo, biossíntese das âncoras GPI e transdução de sinais, alterando a sinalização celular, mediadas por lipídios e levando a apoptose celular (ARTHUR; BITTIMAN, 1998; LUX *et al.*, 1996; DORLO *et al.*, 2012). Nesse contexto, o ácido anacárdico (AA), subproduto da cajucultura resultante do processamento do líquido da castanha do caju (LCC), tem sido aplicado em atividades antitumorais (WU *et al.*, 2011; HEMSHEKHAR *et al.*, 2012; SEONG *et al.*, 2014; ALEXANDRE, 2018), além de possuir atividade inibitória contra gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) (PEREIRA *et al.*, 2008),

uma enzima fundamental envolvida na via glicolítica de protozoários como *Leishmania* sp. (ENGEL *et al.*, 1987; OPPERDOES, 1987; CLAYTON *et al.*, 1995), e contra acetilcolinesterase (AChE), cuja inibição pode afetar a membrana plasmática do parasita (SILVA, 2013) e com isso pode ser considerado um possível candidato com ação anti-*Leishmania*.

Diante do exposto e considerando-se a relevância do tema, o presente estudo trata de uma revisão bibliográfica sobre o ácido anacárdico - componente majoritário do líquido da castanha do caju (LCC) - e seu potencial efeito anti-*Leishmania*. Foi realizada uma análise eletrônica na base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, MEDLINE e Scielo, utilizando os descritores em português “leishmaniose visceral”, “*Leishmania (L.) infantum*”, “plantas medicinais”, “LCC - líquido da castanha do caju”, “ácido anacárdico” e seus correspondentes em Inglês.

DESENVOLVIMENTO

As plantas são consideradas uma importante fonte de produtos naturais que podem ser explorados com sucesso para o desenvolvimento de drogas com atividade antileishmania (GONZÁLEZ-COLOMA *et al.*, 2012; MANSOUR *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2014; TORRES *et al.*, 2014; FUNARI *et al.*, 2016). Dentre as plantas medicinais amplamente utilizadas, destaca-se o cajueiro (*Anacardium occidentale L.*), nativo do Brasil e amplamente disponível na região costeira, que se estende da Amazônia ao Nordeste, apresentando uma maior concentração nesta região, principalmente no litoral (CÂMARA, 2010).

Em países da América do Sul, África e Ásia, é utilizado há décadas o extrato do líquido da castanha de caju (LCC) na medicina tradicional (AYYANAR; IGNACIMUTHU, 2009; DA SILVA *et al.*, 2018; KUDI *et al.*, 1999). O LCC é uma fonte natural de alguns compostos fenólicos de cadeia longa e insaturada, o que lhe confere algumas propriedades importantes para sua utilização - como atividades antioxidantes, antiinflamatórias, antimicrobianas, antitumorais, larvicidas e inseticidas - exibindo grande potencial terapêutico (BALACHANDRAN *et al.*, 2013; KUBO *et al.*, 1993; OLIVEIRA *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2011). O LCC natural é constituído por ácidos anacárdicos (46-65%), cardol (15-31%), cardanol (10-22%) e vestígios de metil-cardol (SETIANTO *et al.*, 2009), sendo os ácidos anacárdicos seus constituintes majoritários (DIOGENES, 1996).

O ácido anacárdico (AA), proveniente do LCC, tem sido utilizado em atividades antitumorais. Estudos demonstram que o AA suprimiu o desenvolvimento vascular do processo da angiogênese, inibindo a proliferação tumoral em cânceres de mama, cólon, próstata, rins, cervical, pulmão e melanomas (WU *et al.*, 2011; HEMSHEKHAR *et al.*, 2012; SEONG *et al.*, 2014). O AA também produziu efeito inibitório de crescimento de neoplasias dependentes de atividade hormonal, agindo como supressores dos receptores de estrógenos e androgênios (LEGUT *et al.*, 2014), indicando uma possível ação semelhante à de drogas antitumorais, utilizadas para tratamento de LV, como a miltefosina.

A ação contra a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) tem sido apontada como um alvo importante para o desenvolvimento de novas drogas contra protozoários como *T. brucei*, *T. cruzi* e *Leishmania* sp.. A GAPDH é uma enzima fundamental, envolvida na via glicolítica desses parasitas, além de desempenhar um papel central no controle da produção de ATP (ENGEL *et al.*, 1987; OPPERDOES, 1987; CLAYTON *et al.*, 1995). Pereira e outros (2008) demonstraram que derivados de AA, como os ácidos 6-n-pentadecil- e 6-n-dodecilsalicílico, apresentaram eficiente inibição contra GAPDH, corroborando com os estudos que apontam essa enzima como alvo de medicamentos antileishmaniais.

Outra enzima que pode estar envolvida no mecanismo de ação de fármacos antileishmania é a acetilcolinesterase (AChE), cujo papel é regular a concentração do neurotransmissor acetilcolina (ACh), inativando a mesma por hidrólise, resultando em acetil grupo e colina (KATZUNG, 2010). As *leishmanias* possuem o fosfatidilcol como fosfolípido mais abundante na membrana plasmática e no citoplasma e, para que essa importante molécula lipídica seja sintetizada, é necessário um precursor de colina. O déficit desta pode afetar a membrana plasmática do parasita (ZUFFEREY; MAMOUN, 2002). Silva (2013) testou o AA e seus derivados sintéticos para investigar sua atividade inibitória contra a acetilcolinesterase (AChE). Os mesmos apresentaram atividade inibitória da AChE, assumindo a mesma hipótese para a atividade leishmanicida, corroborando com Vila-Nova e outros. (2011), que afirmam que a inibição da acetilcolina indica um possível mecanismo de ação para medicamentos antileishmaniais.

Resultados de Silva (2013) também demonstram que AA e seus derivados sintéticos apresentaram atividade leishmanicida contra as formas promastigota e amastigota de *L.(L.) infantum*. No teste contra promastigotas, os AAs apresentaram atividade antileishmania estatisticamente semelhante à pentamidina, que foi utilizada como controle. Contra os amastigotas, os resultados dos AAs foram estatisticamente semelhantes aos da anfotericina B, droga de primeira escolha entre os compostos não antimônio, que foi utilizada como controle. Portanto, esses resultados mostram que o AA pode ser um composto promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos antileishmaniais.

CONCLUSÃO

Diante desta revisão de literatura, pode-se inferir que o desenvolvimento de novos fármacos, a partir de ácidos anacárdicos no tratamento da leishmaniose, é uma alternativa promissora aos medicamentos utilizados atualmente. A atividade leishmanicida contra as formas promastigota e amastigota de *L.(L.) infantum*, somando-se ao potencial inibitório contra as enzimas GAPDH e AChE, demonstra que o ácido anacárdico e os seus derivados possam ser possíveis compostos candidatos para o desenvolvimento de novos medicamentos antileishmaniais. Entretanto, é necessário que mais estudos sejam realizados, especialmente visando investigar se esses compostos ativos possuem efeitos citotóxicos e como estes se comportam in vivo.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE, T.R. **Efeitos terapêuticos do ácido anacárdico associado à nanoemulsões à base de óleo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) no tratamento de células de câncer de mama com diferentes potenciais metastáticos, in vitro**. 2018. 140f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, 2012.
- ARTHUR, G.; BITTMAN, R. The inhibition of cell signaling pathways by antitumor etherlipids. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1390, p. 85-102, 1998.
- AYYANAR, M; IGNACIMUTHU, S. Herbal medicines for wound healing among tribal people in southern India: ethnobotanical and scientific evidences. **International Journal of Applied Research in Natural Products**, v.2, p. 29-42, 2009.
- BALACHANDRAN, V. S. *et al.* Recent advances in cardanol chemistry in a nutshell: from a nut to nanomaterials. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 413-832, 2013.
- BAPELA, M.J.; KAISER, M.; MEYER, J.J.M. South African Journal of Botany Antileishmanial activity of selected South African plant species. **South African Journal of Botany**, v. 108, p. 342-345, 2017.
- BENITEZ, N.A. *et al.* Spatial and simultaneous seroepidemiology of anti-*Leishmania* spp. antibodies in dog owners and their dogs from randomly selected households in a major city of southern Brazil. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 154, p. 47-53, 2018.
- BURZA, S.; CROFT, S.L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **Lancet**, v. 392, p. 951-970, 2018.
- CÂMARA, C. R. S. **Indicadores de qualidade de amêndoas de castanha de caju em pedaços durante o processo industrial**. 2010.118f. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- CLAYTON, C.; HAEUSLER, T.; BLATTNER. Protein trafficking in kinetoplastid protozoa. **Revista de Microbiologia**, v. 59, n. 3, p. 325-344, 1995.
- DI GIORGIO, C. *et al.* In vitro activities of 7 substituted 9-chloro and 9-amino-2-methoxyacridines and their bis- and tetra-acridine complexes against *Leishmania infantum*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v. 47, n. 1, p. 174-180, 2003.
- DIOGENES, M. J. N.; MARAIS, S. M.; CARVALHO, F. F. Contact dermatitis among cashew nut workers. **Contact Dermatitis**, v. 35, p.114-115, 1996.
- DORLO, T.P.C. *et al.* Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of

- leishmaniasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 11, p. 2576-2597, 2012.
- DUMMER, R. *et al.* Topical administration of hexadecylphosphocholine in patients with cutaneous lymphomas: results of a phase I/II study. **Journal American Academy Dermatology**, v. 29, p.963-970, 1993.
- EINHORN, L.H. Curing metastatic testicular cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, p.4592-4595, 2002.
- ENGEL, J. C. *et al.* Aerobic glucose fermentation by *Trypanosoma cruzi* axenic culture amastigote-like forms during growth and differentiation to epimastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 26, n. 1-2, p. 1-10, 1987.
- FUNARI, C.S. *et al.* Oleanonic acid from *Lippia lupulina* (Verbenaceae) shows strong *in vitro* antileishmanial and antitrypanosomal activity. **Acta Amazonica**, v. 46, p. 411-416, 2016.
- GONZÁLEZ-COLOMA, A. *et al.* Antileishmanial, antitrypanosomal, and cytotoxic screening of ethnopharmacologically selected Peruvian plants. **Parasitology Research**, v. 110, p. 1381-1392, 2012.
- HEMSHEKHAR, M. *et al.* Emerging roles of anacardic acid and its derivatives: a pharmacological overview. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 110, n. 2, p. 122-132, 2012.
- KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Mc Graw-Hill, São Paulo, 2007. KHADEMVTAN, S.; GHARAVI, M.J; RAHIM, F.; SAKI, J. Miltefosine-induced apoptotic cell death on *Leishmania major* and *L. tropica* strains. **Korean Journal of Parasitology**, v. 49, p. 17-23, 2011.
- KUBO, I.; MUROI, H.; HIMEJIMA, M. Structure-Antibacterial activity relationships of anacardic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 41, p. 1016-1019, 1993.
- KUDI, A.C. *et al.* Screening of some Nigerian medicinal plants for antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, p. 225-8, 1999.
- LEGUT, M. *et al.* Anacardic acid enhances the anticancer activity of liposomal mitoxantrone towards melanoma cell lines-in vitro studies. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p. 653, 2014.
- LUX, H. Ether lipid metabolism, GPI anchor biosynthesis, and signal transduction are putative targets for antileishmanial alkyl phospholipid analogues. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 416, p. 201-211, 1996.
- MACHADO, M. *et al.* Activity of *Thymus capitellatus* volatile extract, 1,8-cineole and borneol against *Leishmania* species. **Veterinary Parasitology**, v. 200, p. 39-49, 2014.
- MANSOUR, R. *et al.* The effect of *Vitis vinifera* L. leaves extract on *Leishmania infantum*. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 349-355, 2013.
- MESA, C. *et al.* In vitro and in vivo activities of three Acridine Thioethers against *Leishmania donovani*. **Pharmacology**, v. 65, p. 74-82, 2002.
- NUNES, C.M. *et al.* Serological, parasitological and molecular tests for canine visceral leishmaniosis diagnosis in a longitudinal study. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 24, n. 4, p. 402-9, 2015.
- OLIVEIRA, M.S.C. *et al.* Antioxidant, larvicidal and antiacetylcholinesterase activities of cashew nut shell liquid constituents. **Acta Tropica**, v. 117, p. 165-170, 2010.
- OPAS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde: **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**: Washington, 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34113/informe_leishmanioses_5_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 02 dez. 2019.
- OPPERDOES, F. R. Compartmentation of carbohydrate metabolism in trypanosomes. **Annual Review of Microbiology**, v. 41, p. 127-151, 1987.
- PEREIRA, J.M. *et al.* Anacardic acid derivatives as inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 8889-8895, 2008.
- RATH, S. *et al.* Antimonial empregados no tratamento da leishmaniose: Estado de arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550-555, 2003.
- SANDJO, L. P. *et al.* Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1772-1775, 2016.
- SCHIMMING, B.C.; PINTO E SILVA, R.C. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. v. 10, p. 1-17, 2012.
- SEONG, Y.A. *et al.* Induction of the endoplasmic reticulum stress and autophagy in human lung carcinoma A549 cells by anacardic acid. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 68, n. 2, p. 369-377, 2014.
- SERAFIM, V. L. *et al.* New thiophene-acridine compounds: Synthesis, antileishmanial activity, DNA binding, chemometric, and molecular docking studies. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 91, n. 6, p. 1141-1155, 2018.
- SETIANTO, W.B. *et al.* Pressure profile separation of phenolic liquid compounds from cashew (*Anacardium occidentale*) shell with supercritical carbon dioxide and

aspects of its phase equilibria. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 48, p. 203-210, 2009.

SILVA, A.A.S. **Atividade leishmanicida de triterpenos isolados de *Musa paradisiaca* e do ácido anacárdico e derivados contra *Leishmania infantum chagasi***. 2013. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2013.

SOUZA-SILVA, F. *et al.* Epoxy- α -lapachone has *in vitro* and *in vivo* anti-*Leishmania (Leishmania) amazonensis* effects and inhibits eerrine proteinaseactivity in this parasite. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, p. 1910-1918, 2015.

TORRES, F.A.E. *et al.* New drugs with antiprotozoal activity from marinealgae: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, p. 265-276, 2014.

VILA-NOVA, N.S. *et al.* Leishmanicidal activity and cytotoxicity of compounds from two *Annonacea* species cultivated in Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, p. 567-571, 2011.

VERWEIJ, J.; *et al.* A dose-finding study of miltefosine (hexadecylphosphocholine) in patients with metastatic solid tumoursse. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 118, p. 606-608, 1992.

WU, Y. HE, L. *et al.* Anacardic acid (6-pentadecylsalicylic acid) inhibits tumor angiogenesis by targeting Src/FAK/Rho GTPases signaling pathway. **The Journal of Pharmacologyand Experimental Therapeutics**, v. 339, n. 2, p. 403-411, 2011.

ZUFFEREY, R.; MAMOUN, C.B. Choline transport in *Leishmania major* promastigotes and its inhibition by choline and phosphocholine analogs. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 125, p. 127-134, 2002.