



Potencial terapêutico de fitoconstituintes da *Dimorphandra gardneriana* Tulasne e *Anacardium occidentale* L. na Doença de Alzheimer

Therapeutic potential of phytoconstituents from *Dimorphandra gardneriana* Tulasne and *Anacardium occidentale* L. in Alzheimer's disease

Potencial terapêutico de los fitoconstituyentes de *Dimorphandra gardneriana* Tulasne y *Anacardium occidentale* L. en la enfermedad de Alzheimer

Francisco das Chagas Sousa Rocha¹, José Gustavo Queiroz do Nascimento¹, Izadora Alves Coelho^{1,2}, João Antônio Leal de Miranda¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o potencial terapêutico da *Dimorphandra gardneriana* Tulasne e *Anacardium occidentale* L. na Doença de Alzheimer (DA) e os possíveis mecanismos de ação envolvidos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo realizada buscas nas bases de dados: Medline/ PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane e Scopus. Ademais, foram incluídos artigos em inglês, estudos primários, in vivo, publicados no período de 2003 a 2023. **Resultados:** Foram selecionadas 19 publicações que investigaram os efeitos dos fitoconstituintes rutina, troxerrutina, quercetina e isoquercitrina presentes na *D. gardneriana* Tu. no tratamento da DA em ratos ou camundongos. Observou-se que essas substâncias promoveram redução do estresse oxidativo, da neuroinflamação, da síntese de β -amiloide ($A\beta$), da fosforilação da tau e da Acetilcolinesterase (AChE), promovendo melhora dos déficits cognitivos e danos cerebrais. **Considerações finais:** Esta revisão evidenciou que ainda não há tratamento clínico eficaz para esta condição e nenhuma maneira de impedir a morte das células cerebrais. Todavia, percebe-se que flavonoides da *D. gardneriana* Tu. tem mostrado resultados promissores para o tratamento dos sintomas da DA.

Palavras-chave: Fava d'anta, Cajueiro, Neurodegeneração.

ABSTRACT

Objective: To analyze the therapeutic potential of *Dimorphandra gardneriana* Tulasne and *Anacardium occidentale* L. in Alzheimer's Disease (AD) and the possible mechanisms of action involved. **Methods:** This is an integrative literature review, with searches conducted in the following databases: Medline/PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane, and Scopus. Additionally, articles in English, primary studies, in vivo, published from 2003 to 2023 were included. **Results:** Nineteen publications were selected that investigated the effects of the phytoconstituents rutin, troxerutin, quercetin, and isoquercitrin present in *D. gardneriana* Tu. in the treatment of AD in rats or mice. It was observed that these substances promoted a reduction in oxidative stress, neuroinflammation, β -amyloid ($A\beta$) synthesis, tau phosphorylation, and Acetylcholinesterase (AChE), leading to improvement in cognitive deficits and brain damage. **Final considerations:** This review revealed that there

¹ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Picos - PI.

² Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC/FAPEPI.

is still no effective clinical treatment for this condition and no way to prevent the death of brain cells. However, it is evident that flavonoids from *D. gardneriana* Tu. have shown promising results for treating AD symptoms.

Keywords: Fava d'anta, Cashew tree, Neurodegeneration.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el potencial terapéutico de *Dimorphandra gardneriana* Tulasne y *Anacardium occidentale* L. en la Enfermedad de Alzheimer (EA) y los posibles mecanismos de acción involucrados. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizándose búsquedas en las bases de datos: Medline/PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane y Scopus. Además, se incluyeron artículos en inglés, estudios primarios, in vivo, publicados en el período de 2003 a 2023. **Resultados:** Se seleccionaron 19 publicaciones que investigaron los efectos de los fitoconstituyentes rutina, troxerrutina, quercetina e isoquercitrina presentes en *D. gardneriana* Tu. en el tratamiento de la EA en ratones o ratas. Se observó que estas sustancias promovieron la reducción del estrés oxidativo, la neuroinflamación, la síntesis de β -amiloide ($A\beta$), la fosforilación de la tau y la acetilcolinesterasa (AChE), mejorando los déficits cognitivos y los daños cerebrales. **Consideraciones finales:** Esta revisión evidenció que todavía no existe un tratamiento clínico eficaz para esta condición y ninguna manera de prevenir la muerte de las células cerebrales. Sin embargo, se percibe que los flavonoides de *D. gardneriana* Tu. han mostrado resultados prometedores para el tratamiento de los síntomas de la EA.

Palabras clave: Fava d'anta, Árbol de anacardo, Neurodegeneración.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que afeta predominantemente a população idosa, tornando-se uma grande problemática de saúde em todo o mundo devido à indisponibilidade de terapia completa. A doença caracteriza-se por disfunção de memória e perda de pelo menos um outro domínio cognitivo como linguagem, função motora, sentidos, julgamento e pensamento abstrato, bem como comprometimento funcional, sem alteração do estado de consciência (SINGH NK e GARABADU D, 2021).

Entre as características fisiopatológicas da doença estão a deficiência do neurotransmissor vital acetilcolina (ACh), deposição de placas amiloides ($A\beta$), proteínas tau altamente fosforiladas e desequilíbrio no sistema glutamatérgico (WANG L, et al., 2022; FARAJDOKHT F, et al., 2017). Atualmente, os resultados de ensaios pré-clínicos realizados em modelos de DA direcionaram os pesquisadores a encontrar alternativas mais eficazes e seguras de fontes naturais (MORENO LC, et al., 2017).

Assim, fitoconstituintes derivados de plantas medicinais predominantes da região do vale do rio Guaribas no estado do Piauí, e, por conseguinte, do bioma da caatinga e do semiárido nordestino do Brasil têm sido relacionadas às diversas propriedades, tais como antioxidantes, anti-inflamatórias, antiapoptóticas, ansiolíticas, antidepressivas, cardioprotetora, antibacteriana, anti-helmíntica, antialérgica (MIRANDA JA, et al., 2020; FIDELES LS, et al., 2021). Dessa forma, alguns compostos naturais têm sido pesquisados na DA, como os presentes na *Dimorphandra gardneriana* Tulasne e *Anacardium occidentale* L.

A *Dimorphandra gardneriana* Tu. (comumente conhecida como fava d'anta) é nativa da América do Sul (Brasil e Bolívia). No Brasil, tem ocorrência e distribuição em diversos estados como Minas Gerais, Bahia, Maranhão, Piauí, Pernambuco e Ceará. Seus frutos são extraídos para obtenção de flavonoides, rutina e quercetina, substâncias farmacológicas importantes para a balança comercial brasileira (comercializadas internacionalmente) (ALCÂNTARA MS, 2018).

Desse modo, a rutina (quercetina-3-rutinosídeo) tem sido investigada como um flavonoide natural com diferentes funções biológicas em circunstâncias patológicas. Entre várias propriedades farmacológicas, a rutina exibe atividades antioxidantes e anti-inflamatórias em diabetes, obesidade e DA (XU PX, et al., 2014; QU J, et al., 2014; ISHOLA IO, et al., 2020). Além disso, a troxerrutina, derivado do bioflavonoide natural rutina possui propriedades biológicas como efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (FARAJDOKHT F, et al., 2017; BADALZADEH R, et al., 2015). Outro composto relacionado é a quercetina, um dos antioxidantes mais

potentes de origem vegetal e é um dos flavonoides predominantes encontrados mais comumente em plantas comestíveis (LI Y, et al., 2019). Exibe inúmeros efeitos benéficos à saúde humana, atuando como agente anticancerígeno, anti-inflamatório, anti-infeccioso e psicoestimulante. Também inibe a peroxidação lipídica, a agregação plaquetária e estimula a biogênese mitocondrial (MORENO LC, et al., 2017; KARIMIPOUR M, et al., 2019).

Já o *Anacardium occidentale* L., uma planta com grande valor econômico e medicinal, é nativa da América tropical e comumente conhecida como cajueiro. A região Nordeste detém cerca de 95% da produção nacional, com uma área plantada superior a 750 mil hectares, sendo os estados do Ceará, Rio Grande do Norte e Piauí os principais produtores. No Brasil, a produção de castanha de caju destina-se tradicionalmente ao mercado externo, gerando divisas na ordem de 220 milhões de dólares anuais (IBGE, 2014).

Outrossim, no nordeste do Brasil, extratos de folhas, cascas, raízes, rede de castanha e exsudato (goma) encontram ampla aplicação na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças, incluindo distúrbios gastrointestinais (MIRANDA JA et al., 2019). O cajueiro é empregado para várias condições inflamatórias, como artrite, febres, dores, inflamação nas extremidades e asma (COE FG, 1996). Logo, o presente estudo teve como objetivo analisar o potencial terapêutico de fitoconstituintes da *Dimorphandra gardneriana* Tu. (Fava D'anta) e *Anacardium occidentale* L. (Cajueiro) ocorrentes no vale do rio Guaribas na terapêutica da DA.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual buscou-se artigos indexados nas bases eletrônicas Medline/PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane e Scopus. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados para a seleção das produções: artigos em inglês, estudos primários, in vivo, publicados no período de 2003 a 2023. Os descritores selecionados a partir do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings) são: flavonoids, rutin, troxerutin, *Dimorphandra gardneriana*, *Anacardium occidentale*, Anacardic Acids, quercetin, isoquercitrin, mice, rats e Alzheimer.

Além disso, as pesquisas foram feitas através da ferramenta busca avançada e os artigos foram pesquisados a partir da associação dos descritores com os operadores booleanos: AND, OR e AND NOT, sendo a busca configurada para a pesquisa em título do artigo, resumo e palavras-chave. Ademais, a seleção dos estudos foi feita por dois pesquisadores, realizando-se a seleção de maneira independente e com base nos critérios de elegibilidade da revisão. Os casos discordantes foram resolvidos por intermédio de um terceiro pesquisador. A apresentação dos artigos encontrados, bem como os incluídos e excluídos está apresentada no fluxograma PRISMA (**Figura 1**).

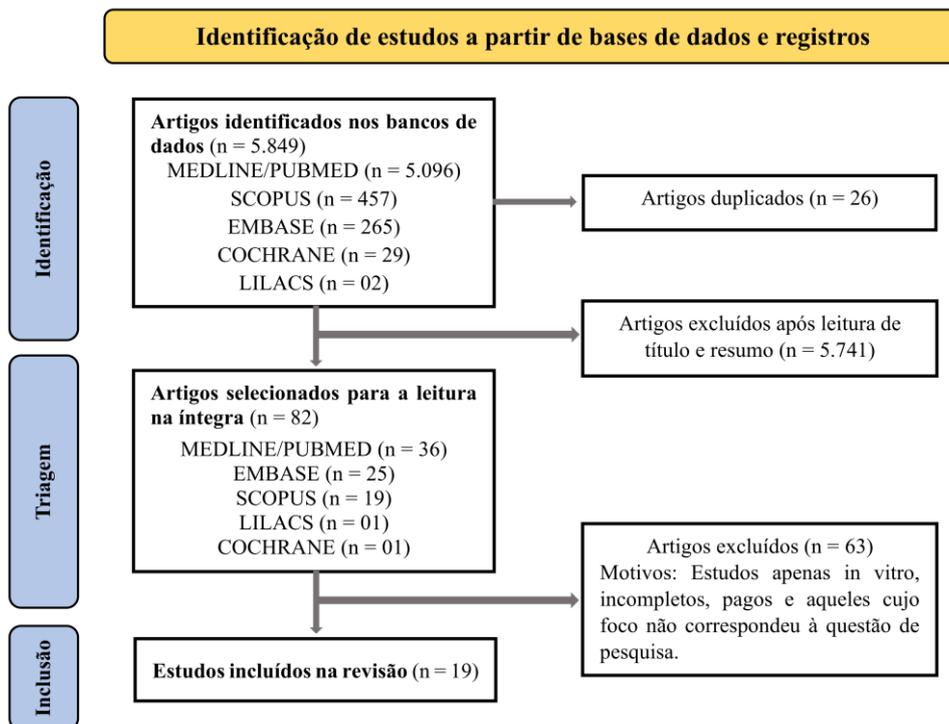
Na formulação da pergunta norteadora, utilizou-se a estratégia PICO. Seus caracteres referem-se respectivamente: P – Problema/população; I – Intervenção; C – Comparação; O – Outcomes (desfecho) (SANTOS CM, et al., 2007). Assim, a organização dos caracteres ficou: P - Alzheimer (animais induzidos à demência ou pacientes com DA); I – Fitoconstituintes no tratamento do Alzheimer/demência; C- Inibidores da colinesterase/modulador do sistema glutamatérgico; O – Redução da demência/melhora cognitiva/retardamento da DA. Ao final, a pergunta elaborada constitui em: De que forma atua os fitoconstituintes da *Dimorphandra gardneriana* Tu. e *Anacardium occidentale* L. no tratamento da Doença de Alzheimer?

RESULTADOS

A partir da busca bibliográfica, obteve-se um total de 5.849 artigos, sendo que 26 publicações foram excluídas por estarem duplicadas e 5.804 por não atenderem aos critérios de inclusão (**Figura 1**). Dessa forma, foram selecionadas um total de 19 publicações sobre a problemática (Figura 1 e 2), sendo composta por 63% (n=12) sobre quercetina, 27% (n=5) rutina, 5% (n=1) troxerrutina e 5% (n=1) abordando isoquercitrina, das quais seus dados foram interpretados e organizados para a construção deste artigo.

Ademais, percebe-se que, atualmente, artigos abordando *Anacardium occidentale* L. e/ou seus fitoconstituintes na fisiopatogênese da DA é bastante escasso, não sendo encontradas publicações científicas que atendessem aos objetivos desta revisão.

Figura 1 - Fluxograma das buscas pelas produções científicas.



Fonte: Rocha FCS, et al., 2024.

Figura 2 - Distribuição dos artigos selecionados.



Fonte: Rocha FCS, et al., 2024.

Quadro 1 - Caracterização do acervo de revisão segundo ano, objetivos, delineamento do estudo e desfecho.

N	Dados do estudo	Objetivo	População De estudo	Nº amostral	Rutina				
					Grupo de Comparação	Procedimento/ Intervenção	Dose/via de Administração	Esquema de tratamento	Resultados
1	Qu J, et al. (2014)	Investigar o efeito neuroprotetor da rutina nas deficiências cognitivas em ratos com hipoperfusão cerebral crônica.	Ratos	40	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Rutina	50 mg/kg, IP	Diariamente por 12 semanas	Efeito protetor contra déficits cognitivos e dano cerebral. Diminuiu o estresse oxidativo e a neuroinflamação.
2	Moghbelinejad S, et al. (2014)	Avaliar o efeito da rutina na via MAPK, na recuperação da memória e no estresse oxidativo induzido por β -amiloide em ratos.	Ratos	60	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Rutina	100 mg/kg, IP	Diariamente por 3 semanas	Aumentou a recuperação da memória. Diminuiu a Peroxidação lipídica mediada por radicais livres.
3	Xu PX, et al. (2014)	Investigar o efeito da rutina em camundongos transgênicos.	Camundongos transgênicos	24	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Rutina	100 mg/kg, VO	Diariamente por 6 semanas	Melhorou a memória espacial de camundongos. Reduziu o acúmulo (síntese) de A β . Possui atividade Antioxidante e Anti-inflamatória.
4	Ramalingayya GV, et al. (2016)	Avaliar a rutina na atenuação de déficits de memória episódica de longo prazo induzidos por SC;	Ratos	72	Donepezila, IP, 1 mg/kg	Tratamento com Rutina	50 e 100 mg/kg, VO	Diariamente por 15 dias	Evitou déficits de memória episódica de curto e longo prazo que podem ser intervenções potenciais para doenças neurodegenerativas.
5	Ishola IO, et al. (2020)	Avaliar o efeito protetor da Rutina na deficiência de memória induzida pela SC.	Camundongos	08	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento preventivo com Rutina	1, 5 e 50 mg/kg, VO	Diariamente por 03 dias	Impediu o déficit de aprendizadospacial. Diminuiu o estresse oxidativo.
Quercetina									
6	Huebbe P, et al. (2010)	Investigar o efeito da quercetina dietética nos níveis cerebrais de quercetina e na expressão de genes antioxidantes na DA.	Camundongos	20	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	02 g de quercetina di-hidratada/kg de dieta	Diariamente por 6 semanas	Resultou em níveis mais elevados de quercetina e isorhamnetina no cérebro. Não teve efeito nos níveis de mrna de genes relevantes para antioxidantes e DA.

7	Wang DM, et al. (2014)	Avaliar o efeito da quercetina em camundongos transgênicos para a DA.	Camundongos transgênicos	48	Dose de DP, 2 mg/kg/dia	Tratamento com Quercetina	20 e 40 mg/kg, VO	Diariamente por 16 semanas	Tratados com 40 mg/kg de quercetina aumentou o índice de reconhecimento em 56,4%; Reduziu a neurotoxicidade induzida por A β . Aumentou os níveis de MMP, ATP e diminuiu o estresse oxidativo.
8	Moreno LC, et al. (2017)	Avaliar o efeito da administração de quercetina nanoencapsulada em camundongo com doença de Alzheimer.	Camundongos	32	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	25 mg/kg de NPQ, VO	A cada 2 dias por 02 meses	As nanopartículas reduziram a expressão de GFAP no hipocampo. Tratados com NPQ mostraram uma melhora acentuada em seu desempenho comportamental.
9	Karimipour M, et al. (2019)	Investigar o potencial de neurogênese da quercetina em rato com doença de Alzheimer induzida por injeção A β .	Ratos	45	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	40 mg/kg, VO	Diariamente por 01 mês	Melhorou o desempenho cognitivo em ratos com DA. Evidenciou o potencial de aceleração da neurogênese no giro denteado de ratos adultos.
10	Li Y, et al. (2019)	Avaliar o efeito neuroprotetor da quercetina na DA induzida por A β .	Ratos	50	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	100 mg/kg, VO	Diariamente por 18 dias	Diminuiu o estresse oxidativo. Atenuou alterações degenerativas patológicas do hipocampo e a expressão de A β .
11	Yang S, et al. (2020)	Avaliação do tratamento com quercetina na disfunção cognitiva induzida por dages.	Camundongos	32	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	80 mg/100g de comida, VO	Diariamente por 21 dias	Reverteu as disfunções cognitivas. Reduziu a fosforilação da tau, a neuroinflamação e a expressão de proteínas de catepsina B.
12	Singh NK e Garabadu D (2021)	Investigar a atividade protetora da quercetina contra a toxicidade	Ratos	36	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	50 mg/kg, IP	Diariamente por 18 dias	Facilitou as habilidades de aprendizagem. Mostrou atividade anti-amnésica.

		mitocondrial cerebral induzida por STZ.							Diminuiu a atividade da ache.
13	Alaqeel NK, et al. (2022)	Avaliar o papel da quercetina na atenuação da disfunção neuronal na DA induzida por $AlCl_3$.	Ratos	48	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	15 mg/kg, IP e VO	Diariamente por 30 dias	Diminuiu o estresse oxidativo e a neuroinflamação.
14	JAIN J, et al. (2022)	Explorar o efeito protetor da quercetina na neuroinflamação induzida por rotenona.	Camundongos	18	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	30 mg/kg, VO	Diariamente por 60 dias	Reduziu a neuroinflamação. Melhorou a memória e as funções cognitivas.
15	Olayinka J, et al. (2022)	Avaliar os efeitos da quercetina contra o comprometimento da memória induzido por SC.	Camundongos	49	DP, 01 mg/kg, IP	Tratamento com Quercetina	12,5 e 25 mg/kg, VO	Diariamente por 07 dias	Reverteu o déficit de memória. Reduziu a neuroinflamação.
16	Elreedy HA, et al. (2023)	Avaliar o efeito neuroprotetor da quercetina na DA induzida por $AlCl_3$.	Ratos	32	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	50 mg/kg, VO	Diariamente por 60 dias	Melhorou a memória de curto prazo e mostrou atividade neuroprotetora.
17	Wang L, et al. (2022)	Explorar o efeito e o mecanismo da quercetina no tratamento DA.	Camundongos transgênicos	40	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com Quercetina	50 e 100 mg/kg, VO	Diariamente por 03 meses	Melhorou a memória de curto e longo prazo, e a aprendizagem. Reduziu a formação e o acúmulo de placas β -amiloide no cérebro. Inibiu a ativação e proliferação da microglia.
Isoquercitrina									
18	Chen L, et al. (2020)	Avaliar os efeitos protetores de ISO na neurotoxicidade induzida por STZ e na DA.	Ratos	18	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com ISO	15 mg/kg, VO	Diariamente por 10 dias	Protegeu contra a morte celular induzida por STZ. Diminuiu o estresse oxidativo.
Troxerrutina									
19	Farajdokht F, et al. (2017)	Investigar o possível efeito neuroprotetor da troxerrutina em um modelo animal da DA.	Ratos	48	Não utilizou o tratamento padrão	Tratamento com TX	300 mg/kg, VO	Diariamente por 14 dias	No hipocampo, reduziu a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a atividade da ache;

Nota: A β – Proteína beta-amiloide; ACh – Acetilcolina; AChE – Acetilcolinesterase; AGEs – Produtos finais de glicação avançada; $AlCl_3$ – Cloreto de Alumínio; AOPP - Produtos de proteína de oxidação avançada do cérebro; CAT - Enzima catalase; CMC - Carboximetilcelulose de sódio; CON – Grupo controle; DA – Doença de Alzheimer; dAGEs - Produtos dietéticos de glicação avançada; DP - Donepezil; GFAP - Proteína fibrilar ácida da glia; GPx - Glutaciona peroxidase; GSH – Glutaciona reduzida; GSSG - Dissulfeto de glutaciona; ICV – Intracerebroventricular; IP – Intraperitoneal; ISO – Isoquercitrina; MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno; MDA – Malondialdeído; MLA – Metillicaconitina; MMP - Potencial de membrana mitocondrial; NPQ - Nanopartículas carregadas de quercetina; QCNE - Nanoemulsão de quercetina; Q - Quercetina; SC - Escopolamina; SH – Grupo sulfidril; Sita – Sitagliptina; SOD - Enzima superóxido dismutase; STZ – Estreptozotocina; T – Trigonelina; TX – Troxerrutina; VO – Via oral.

Fonte: Rocha FCS, et al., 2024.

A partir dos critérios estabelecidos previamente, obtivemos dados dos estudos selecionados referentes ao objetivo, população de estudo, número amostral, grupo de comparação, procedimento/intervenção realizada, dose/via de administração, esquema de tratamento e principais resultados evidenciados. Tais dados foram categorizados de acordo com os fitoconstituintes: rutina, quercetina, isoquercitrina e troxerutina.

Nessa revisão, 27% (n=5) dos artigos incluídos analisaram os efeitos da rutina na patogênese da DA. Quanto à população de estudo, 60% (n=03) dos trabalhos utilizaram ratos (QU J, et al., 2014; RAMALINGAYYA GV, et al., 2016; MOGHBELINEJAD S, et al., 2014) e os demais utilizaram camundongos (XU PX, et al., 2014; ISHOLA IO, et al., 2020). O número amostral variou de 08 a 72, sendo a média de 40,8 e totalizando 204 animais de idades e pesos variados.

Quanto aos objetivos da pesquisa, os estudos consistiram em avaliar os efeitos da rutina no tratamento dos sintomas da DA e análise de imuno-histoquímica do cérebro dos animais. Dois estudos consistiam em avaliar o efeito protetor da rutina na deficiência de memória induzida pela escopolamina (SC) (ISHOLA IO, et al., 2020; RAMALINGAYYA GV, et al., 2016). O estudo de Moghbelinejada S, et al. (2014) avaliou o efeito da rutina na via MAPK, na recuperação da memória e no estresse oxidativo induzido por β -amiloide em ratos. Qu J, et al. (2014) investigaram o efeito neuroprotetor da rutina nas deficiências cognitivas em ratos com hipoperfusão cerebral crônica. Além disso, outro trabalho analisou o efeito da rutina em camundongos transgênicos com DA (XU PX, et al., 2014).

Em relação ao tratamento padrão, Ramalingayya GV, et al. (2016) utilizaram donepezila (DP), um inibidor da acetilcolinesterase (AChE), na dose de 01 mg/kg/dia, IP, durante 15 dias. Ademais, outros estudos não fizeram comparação do flavonoide com o tratamento padrão convencional. (XU PX, et al., 2014; QU J, et al., 2014; ISHOLA IO, et al., 2020; MOGHBELINEJADA S, et al., 2014). Sobre as doses, foi evidenciado que as doses de rutina variaram de 1,5 a 100 mg/kg/dia, sendo a concentração de 100 mg/kg/dia a dose mais utilizada. Em relação à duração do tratamento, variou de 03 dias até 12 semanas.

Além disso, 60% (n=03) das pesquisas utilizaram a via de administração oral (VO) com as doses de 1,5; 50 e 100 mg/kg/dia, sendo as doses de 50 e 100 mg/kg/dia as mais frequentes (XU PX, et al., 2014; ISHOLA IO, et al., 2020; RAMALINGAYYA GV, et al., 2016). Outrossim, 40% (n=02) utilizaram a via de administração intraperitoneal (IP) com as doses de 50 e 100 mg/kg/dia (QU J, et al., 2014; MOGHBELINEJADA S, et al., 2014).

No que diz respeito à quercetina, 63% (n=12) dos artigos abordaram os efeitos deste flavonoide no tratamento da DA. Quanto à população de estudo, 58% (n=07) dos trabalhos utilizaram camundongos (WANG L, et al., 2022; MORENO LC, et al., 2017; YANG S, et al., 2020; OLAYINKA J, et al., 2022; JAIN J, et al., 2022; HUEBBE P, et al., 2010; WANG DM, et al., 2014) e os demais utilizaram ratos (SINGH NK e GARABADU D, 2021; LI Y, et al., 2019; KARIMIPOUR M, et al., 2019; ALAQEEL NK, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023). A população amostral variou de 18 a 50, sendo a média de 37,5 e totalizando 450 animais.

Acerca dos objetivos da pesquisa, os estudos consistiram em avaliar os efeitos da quercetina no tratamento dos sintomas da DA e análise de imuno-histoquímica do cérebro dos animais. Dois estudos avaliaram o efeito neuroprotetor da quercetina na DA induzida por injeção de proteína β -amiloide (A β) em ratos (LI Y, et al., 2019; KARIMIPOUR M, et al., 2019). Dois trabalhos verificaram o papel da quercetina na atenuação da disfunção neuronal na DA induzida por AICl₃ (ALAQEEL NK, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023). Ademais, outros artigos avaliaram o efeito do tratamento com quercetina na disfunção cognitiva induzida por produtos dietéticos de glicação avançada (dAGEs), estreptozotocina (STZ), rotenona e escopolamina (SC) (SINGH NK e GARABADU D, 2021; YANG S, et al., 2020; OLAYINKA J, et al., 2022; JAIN J, et al., 2022).

Huebbe P, et al. (2010) investigaram o efeito da quercetina dietética nos níveis cerebrais de quercetina e na expressão de genes antioxidantes na DA. Wang DM, et al. (2014) pesquisaram o efeito do flavonoide em camundongos transgênicos. Além do mais, foi avaliado o efeito da administração de quercetina nanoencapsulada (NPQ) em camundongo com a doença (MORENO LC, et al., 2017). Outro trabalho explorou o efeito e o mecanismo da quercetina no tratamento DA (WANG L, et al., 2022).

Com respeito ao tratamento padrão, 17% (n=2) dos estudos utilizaram donepezila (DP), sendo que um utilizou 2 mg/kg/dia, VO, durante 16 semanas e o outro 1 mg/kg/dia, IP, durante 07 dias (OLAYINKA J, et al., 2022; WANG DM, et al., 2014). Os demais estudos não fizeram comparação do flavonoide com o tratamento padrão convencional (SINGH NK e GARABADU D, 2021; WANG L, et al., 2022; MORENO LC, et al., 2017; LI Y, et al., 2019; KARIMPOUR M, et al., 2019; ALAQEEL NK, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023; YANG S, et al., 2020; JAIN J, et al., 2022; HUEBBE P, et al., 2010).

Quanto às doses, foi evidenciado que as doses de quercetina variaram de 12,5 a 100 mg/kg/dia, sendo a concentração de 50 mg/kg/dia a dose mais utilizada. Em relação à duração do tratamento, variou de 07 dias até 16 semanas. Além disso, 92% (n=11) dos trabalhos utilizaram a via de administração oral (VO) com doses de 12,5; 15, 20, 25, 30, 40, 50 e 100 mg/kg/dia, 2 mg/g e 0,8 mg/g de dieta/dia, sendo as doses de 25, 40, 50, e 100 mg/kg/dia as mais frequentes (WANG L, et al., 2022; MORENO LC, et al., 2017; LI Y, et al., 2019; KARIMPOUR M, et al., 2019; ALAQEEL NK, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023; YANG S, et al., 2020; OLAYINKA J, et al., 2022; JAIN J, et al., 2022; HUEBBE P, et al., 2010; WANG DM, et al., 2014).

Outrossim, 17% (n=02) utilizaram a via de administração intraperitoneal (IP) com doses de 15 e 50 mg/kg/dia (SINGH NK, et al., 2021; ALAQEEL NK, et al., 2022). Apenas um estudo utilizou as duas vias de administração, com dose de 15 mg/kg/dia (ALAQEEL NK, et al., 2022). No que tange à isoquercitrina, foi selecionado 01 artigo avaliando os efeitos dessa substância na patogênese da DA. A amostra do estudo foi composta de 18 ratos pesando 300 a 350 g, 5 meses de idade, não sendo utilizado o tratamento padrão para comparação dos dados. A dose utilizada foi de 15 mg/kg/dia, VO, durante 10 dias.

Quanto aos objetivos da pesquisa, o estudo avaliou os efeitos protetores da isoquercitrina na neurotoxicidade induzida por STZ e na DA (CHEN L, et al., 2020). Relativamente à troxerrutina, foi obtido 01 artigo avaliando seus efeitos na DA. A população amostral foi de 48 ratos, com cerca de 14 semanas de idade, pesando 300 a 350 g, não sendo utilizado o tratamento padrão para comparação dos dados. A dose utilizada foi de 300 mg/kg/dia, via oral, durante 14 dias. Ademais, o trabalho teve como objetivo investigar o possível efeito neuroprotetor da troxerrutina em um modelo animal de DA (FARAJDOKHT F, et al., 2017).

DISCUSSÃO

Em relação à rutina, o estudo de Qu J, et al. (2014) demonstrou o efeito protetor deste fitoconstituente na dose de 50 mg/kg/dia, IP, por 12 semanas contra déficits cognitivos e dano cerebral, por meio da redução do estresse oxidativo e da neuroinflamação. Da mesma forma, outro estudo mostrou que a rutina na dose de 1,5 e 50 mg/kg/dia, VO, durante 03 dias impediu o déficit de aprendizado espacial e atenuou o aumento de MDA, impediu a redução do GSH, aumentou SOD e reduziu AChE no córtex pré-frontal e hipocampo (ISHOLA IO, et al., 2020).

Esses achados corroboram os resultados de Xu PX, et al. (2014) que, utilizando a rutina na dose de 100 mg/kg/dia, VO, por 06 semanas também evidenciaram a redução dos níveis de oligômeros do peptídeo β -amilóide e de dissulfeto de glutationa (GSSG) no cérebro de camundongos transgênicos. A cascata da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que inclui a proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2) e a proteína de ligação ao elemento de resposta do cAMP (CREB), está envolvida na sobrevivência e plasticidade neural.

Foi demonstrado que a ativação desta cascata causa mudanças duradouras na plasticidade sináptica e na memória (KIM EK e CHOI EJ, 2015). O BDNF é um fator neurotrófico que afeta a sobrevivência e a função dos neurônios no sistema nervoso central e é importante para a formação adequada de conexões sinápticas durante o desenvolvimento e para o aprendizado e a memória em adultos (AMIDFAR M, et al., 2020).

Assim, no trabalho de Moghbelinejada S, et al. (2014) mostrou que a rutina na dose de 100 mg/kg/dia, IP, durante 03 semanas aumentou significativamente a recuperação da memória e a expressão dos genes ERK1, CREB e BDNF no hipocampo de ratos. Ademais, constatou-se a diminuição da peroxidação lipídica mediada por radicais livres. Em consonância, outros estudos confirmaram a eficácia potencial dos flavonoides na formação da memória por meio da melhora significativa dos índices discriminativos e de reconhecimento para

os grupos tratados com rutina nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, VO, por 15 dias quando comparados ao grupo controle (RAMALINGAYYA GV, et al., 2016). No que diz respeito à quercetina, camundongos tratados com este fitoconstituente na dose de 40 mg/kg/dia, VO, por 16 semanas aumentou acentuadamente o índice de reconhecimento em 56,4%.

Além disso, observou-se redução da neurotoxicidade induzida por placas β -amiloide e diminuição da disfunção mitocondrial pelo aumento dos níveis de MMP (potencial de membrana mitocondrial), ATP (adenosina trifosfato) e diminuição da produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) no hipocampo. Ainda, o estudo aponta que quando comparado o tratamento com rutina e donepezila 2 mg/kg/dia, VO, durante 16 semanas, este não inibiu a formação de placas β -amiloide, mostrando, portanto, que o flavonoide pode ser mais efetivo no tratamento da DA (WANG DM, et al., 2014).

No estudo de Alaqeel NK, et al. (2022) utilizando a quercetina na dose de 15 mg/kg/dia, IP e VO, por 30 dias constatou-se redução da disfunção neuronal na DA induzida pelo $AlCl_3$. Assim, SOD cerebral e GSH (glutathiona reduzida) aumentaram, enquanto MDA e AOPP (produto de oxidação avançada de proteínas) diminuíram. Corroborando este estudo, outros autores demonstraram que o tratamento com quercetina na dose de 100 mg/kg/dia, VO, por 18 dias diminuiu o estresse oxidativo em ratos com Alzheimer induzida por injeção de β -amiloide. Observou-se redução do MDA cerebral e aumento de SOD, CAT (catalase) e GSH.

Também, verificou-se que as alterações degenerativas patológicas e a expressão de placas β -amiloide no hipocampo foram atenuadas (LI Y, et al., 2019). Entretanto, evidências revelaram que um tratamento dietético de curto prazo com quercetina na dose de 02 g de quercetina di-hidratada/kg de dieta, durante 06 semanas não teve efeito nos níveis de mRNA de genes relevantes para antioxidantes e DA no cérebro de camundongos (HUEBBE P, et al., 2010).

Jain J, et al. (2022) mostraram que a quercetina na dose de 30 mg/kg/dia, VO, por 60 dias diminuiu a ativação de astrócitos em substância negra e hipocampo de camundongos com distúrbios neurodegenerativos, melhorando a memória e as funções cognitivas. De forma semelhante, Wang L, et al. (2022) usando quercetina nas concentrações de 50 e 100 mg/kg/dia, VO, durante 03 meses observaram redução da formação e acúmulo de placas β -amiloide no cérebro de camundongos transgênicos com mutações para a DA. Assim, outro estudo utilizando um esquema de 50 mg/kg/dia de quercetina, VO, por 60 dias mostrou redução do nível de expressão de APP (proteína precursora de amiloide), gene característico da doença, e aumento de expressão de ADAM17 (uma desintegrina e metaloprotease 17) (ELREEDY HA, et al., 2023).

Em outra pesquisa foi relatada melhora no desempenho cognitivo em ratos com DA e potencial de aceleração da neurogênese no giro denteado usando quercetina na dose de 40 mg/kg/dia, VO, por 01 mês (KARIMIPOUR M, et al., 2019). Além disso, Yang S, et al. (2020) utilizando quercetina (80 mg/100g de comida, VO, por 21 dias) observaram redução da neuroinflamação, fosforilação da tau e da expressão de proteínas de catepsina B. Em consonância, foi investigada a atividade protetora da quercetina na dose de 50 mg/kg, IP, durante 18 dias contra a toxicidade mitocondrial cerebral de ratos induzida por STZ e mostrou que o flavonoide facilitou as habilidades de aprendizado e diminuiu a atividade da AChE (SINGH NK e GARABADU D, 2021).

Olayinka J, et al. (2022) mostraram que o tratamento, independente da dose de quercetina, reverteu o déficit de memória induzido por SC, por meio da redução das concentrações cerebrais de TNF- α e IL-6. Outro estudo demonstrou que a administração de quercetina nanoencapsulada na dose de 25 mg/kg/2dias, VO, durante 02 meses em camundongo com DA reduziram significativamente a expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP), marcador de inflamação cerebral, no hipocampo (MORENO LC, et al., 2017).

No que se refere à isoquercitrina, Chen L, et al. (2020) mostraram que este flavonoide protegeu contra a morte celular induzida por STZ. Ademais, observou-se diminuição potente da clivagem de caspase-3, da produção de ROS mitocondrial e aumento na expressão de Bcl-2. Dessa forma, estudos anteriores evidenciaram efeitos semelhantes da isoquercitrina, como inibição de ROS, atenuação da ativação de caspases-3 e -9, bem como capacidade de inibir a agregação de β -amiloide e favorecer sua desagregação (CARMONA V, et al., 2020). Ademais, muitos estudos demonstraram benefícios anti-inflamatórios e

antiapoptótico nos diversos tecidos. No trabalho de Huang XL, et al. (2017) a isoquercitrina suprimiu a apoptose, a inflamação e promoveu a regeneração dos hepatócitos em ratos com lesão hepática induzida por diabetes tipo 2.

Acerca da troxerrutina, no estudo de Farajdokh F, et al. (2017) foi demonstrado a redução dos níveis de MDA e da atividade da AChE, e aumento de SOD e GPx (glutathiona peroxidase) no hipocampo de ratos utilizando este fitoconstituente. Assim, esses achados estão em consonância com trabalhos anteriores, os quais mostraram que a troxerutina pode reduzir as complicações vasculares e lesões teciduais induzidas pelo diabetes crônico na aorta de ratos através do aumento da atividade do sistema antioxidante tecidual e da redução do nível de peroxidação lipídica (BADALZADEH R, et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação à Doença de Alzheimer (DA), esta revisão mostrou que ainda não há tratamento clínico eficaz para esta condição e nenhuma maneira de impedir a morte subjacente das células cerebrais. No entanto, medicamentos e tratamentos não medicamentosos podem ajudar nos sintomas cognitivos e comportamentais. Além disso, estão sendo desenvolvidos diversos tipos de pesquisas em animais, que geralmente avaliam a eficácia de uma determinada substância sobre os mecanismos fundamentais envolvidos na patogênese da DA, como síntese e acúmulo de placas β -amiloide, aumento do dano oxidativo, da neuroinflamação e da hiperfosforilação da Tau. Assim, percebe-se que os flavonoides rutina, troxerrutina, quercetina e isoquercitrina presentes na *Dimorphandra gardneriana* Tu. têm mostrado resultados promissores para o tratamento dos sintomas da DA, tanto em estudos in vitro, quanto in vivo. Entretanto, embora existam muitos estudos, o tratamento dessa condição ainda é uma lacuna na ciência e há necessidade de constantes pesquisas para estabelecer terapêutica efetiva para a doença.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos à Universidade Federal do Piauí pelo apoio técnico e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) pela bolsa concedida (Nº 004-2022).

REFERÊNCIAS

1. ALAQEEL NK, et al. Quercetin Nanoemulsion Ameliorates Neuronal Dysfunction in Experimental Alzheimer's Disease Model. *Antioxidants (Basel)*, 2022; 11(10): 1986.
2. ALCÂNTARA MS. Cadeia produtiva, manejo e conservação da Fava D'anta (*Dimorphandra Gardneriana* Tulasne) da Floresta Nacional do Araripe-Apodi, região semi-árida do Nordeste do Brasil. 2018.
3. AMIDFAR M, et al. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*, 2020; 257: 118020.
4. BADALZADEH R, et al. Beneficial Effect of Troxerutin on Diabetes-Induced Vascular Damages in Rat Aorta: Histopathological Alterations and Antioxidation Mechanism. *Int J Endocrinol Metab*, 2015; 13(2): 25969.
5. CARMONA V, et al. Several targets involved in Alzheimer's disease amyloidogenesis are affected by morin and isoquercitrin. *Nutr Neurosci*, 2020; 23(8): 575-90.
6. CHEN L, et al. Protective effects of isoquercitrin on streptozotocin-induced neurotoxicity. *J Cell Mol Med*, 2020; 24(18): 10458-10467.
7. COE FG e ANDERSON GJ. Ethnobotany of the garifuna of eastern nicaragua. *Econ Bot*, 1996; 50(1): 71-107.
8. ELREEDY HA, et al. Neuroprotective effect of quercetin through targeting key genes involved in aluminum chloride induced Alzheimer's disease in rats. *Egypt. j. basic appl. sci*, 2023; 10(1): 174-184.
9. FARAJDOKHT F, et al. Troxerutin protects hippocampal neurons against amyloid beta-induced oxidative stress and apoptosis. *EXCLI J*, 2017; 16: 1081-1089.

10. FIDELES LS, et al. Investigação científica e tecnológica do efeito protetor da rutina na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil. *Res., Soc. Dev*, 2021; 10(6).
11. HUANG XL, et al. Hepatoprotective potential of isoquercitrin against type 2 diabetes-induced hepatic injury in rats. *Oncotarget*, 2017; 8(60): 101545–101559.
12. HUEBBE P, et al. Effect of dietary quercetin on brain quercetin levels and the expression of antioxidant and Alzheimer's disease relevant genes in mice. *Pharmacol Res*, 2010; 61(3): 242-46.
13. IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Levantamento sistemático da produção agrícola. 2014. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/>>. Acessado em: 28 de março de 2023.
14. ISHOLA IO, et al. Rutin ameliorates scopolamine-induced learning and memory impairments through enhancement of antioxidant defense system and cholinergic signaling. *Drug Metab Pers Ther*, 2020.
15. JAIN J, et al. Neuroprotective effect of quercetin against rotenone-induced neuroinflammation and alterations in mice behavior. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022; 36(10): 23165.
16. KARIMIPOUR M, et al. Quercetin promotes learning and memory performance concomitantly with neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci*, 2019; 74: 18-26.
17. KIM EK e CHOI EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol*, 2015; 89(6): 867-82.
18. LI Y, et al. Activation of Nrf2 signaling by sitagliptin and quercetin combination against β -amyloid induced Alzheimer's disease in rats. *Drug Dev Res*, 2019; 80(6): 837-45.
19. MIRANDA JA, et al. Protective effect of Cashew Gum (*Anacardium occidentale* L.) on 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019; 12(1): 51.
20. MIRANDA JA, et al. Troxerutin Prevents 5-Fluorouracil Induced Morphological Changes in the Intestinal Mucosa: Role of Cyclooxygenase-2 Pathway. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020; 13(1): 10.
21. MOGHBELINEJAD S, et al. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett*, 2014; 224(1): 108-13.
22. MORENO LC, et al. Effect of the oral administration of nanoencapsulated quercetin on a mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Pharm*, 2017; 517(1-2): 50-57.
23. OLAYINKA J, et al. Quercetin mitigates memory deficits in scopolamine mice model via protection against neuroinflammation and neurodegeneration. *Life Sci*, 2022; 292: 120326.
24. QU J, et al. Rutin protects against cognitive deficits and brain damage in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Br J Pharmacol*, 2014; 171(15): 3702-15.
25. RAMALINGAYYA GV, et al. Naringin and Rutin Alleviates Episodic Memory Deficits in Two Differentially Challenged Object Recognition Tasks. *Pharmacogn Mag*, 2016; 12(1): S63-70.
26. SANTOS CM, et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2007; 15(3): 508–11.
27. SINGH NK e GARABADU D. Quercetin Exhibits α 7nAChR/Nrf2/HO-1-Mediated Neuroprotection Against STZ-Induced Mitochondrial Toxicity and Cognitive Impairments in Experimental Rodents. *Neurotox Res*, 2021; 39(6): 1859-79.
28. WANG DM, et al. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2014; 39(8): 1533-43.
29. WANG L, et al. Quercitrin improved cognitive impairment through inhibiting inflammation induced by microglia in Alzheimer's disease mice. *Neuroreport*, 2022; 33(8): 327-335.
30. XU PX, et al. Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing A β oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Behav Brain Res*, 2014; 264: 173-80.
31. YANG S, et al. Quercetin is protective against short-term dietary advanced glycation end products intake induced cognitive dysfunction in aged ICR mice. *J Food Biochem*, 2020; 44(4): 13164.