

Atividade de alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da doença de *Alzheimer*: uma revisão sistemática

Activity of *Acetylcholinesterase* inhibitor *Alkaloids* in the treatment of *Alzheimer's* Disease: a systematic review

Luana de Mambro¹ , Natalia Vasconcelos de Souza² , Wildson Max Barbosa da Silva³ 

1. Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Doutoranda pelo Programa de Biotecnologia (RENORBIO) da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: descrever a atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), por meio de ativos extraídos de alcaloides naturais. **Metodologia:** este estudo se configura como uma revisão sistemática da literatura, no período de janeiro de 2015 a setembro de 2021, nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIENCE DIRECT, com os descritores *Acetylcholinesterase*; *Alzheimer*; *Alkaloids*. As informações obtidas foram tabuladas para avaliação dos alcaloides inibidores da acetilcolinesterase. **Resultados:** de 563 artigos encontrados, 17 foram utilizados. Dois deles relataram a atividade de alcaloides inibidores da AChE por meio de ensaios clínicos, enquanto os demais a realizaram por testes *in vitro*. De 160 substâncias estudadas, 48 apresentaram atividade anticolinesterásica, as quais foram avaliadas de acordo com a sua concentração inibitória média (IC50). **Discussão:** a eficiência dos alcaloides como inibidores da AChE, provavelmente está relacionada com sua carga positiva no pH do organismo e sua boa biodisponibilidade, tendo como consequência uma atividade duradoura *in vivo*, em comparação com os medicamentos sintéticos. **Conclusão:** no presente estudo, foi possível observar uma grande diversidade de substâncias alcalóidicas antiAChE. Contudo, torna-se necessária a realização de mais ensaios *in vivo* e *in vitro* para a constatação efetiva da atividade dessas moléculas.

Palavras-chave: Alcaloides; Colinesterase; Acetilcolinesterase; *Alzheimer*; Doenças neurodegenerativas.

Abstract

Objective: describe the activity of the enzyme *Acetylcholinesterase* (AChE) through natural actives extracted from alkaloids. **Methodology:** this study is a systematic literature review, from January 2015 to September 2021, in the PUBMED, LILACS, and SCIENCE DIRECT databases, with the descriptors *Acetylcholinesterase*; *Alzheimer's*; *Alkaloids*. The information obtained was tabulated for the evaluation of *Acetylcholinesterase* inhibitor alkaloids. **Results:** of 563 articles found, 17 were used. Two of them reported the activity of AChE-inhibiting *Alkaloids* through clinical trials, while the others performed it through *in vitro* tests. Of 160 substances studied, 48 showed anticholinesterase activity, which was evaluated according to their mean inhibitory concentration (IC50). **Discussion:** the efficiency of *Alkaloids* as AChE inhibitors is probably related to their positive charge on the body's pH and their good bioavailability, resulting in a long-lasting activity *in vivo* compared to synthetic drugs. **Conclusion:** in the present study, it was possible to observe a great diversity of antiAChE alkaloid substances. However, it is necessary to carry out more *in vivo* and *in vitro* tests to verify the effective activity of these molecules.

Keywords: Alkaloids; Cholinesterase; *Acetylcholinesterase*; *Alzheimer's*; Neurodegenerative diseases.

INTRODUÇÃO

Entre as alterações fisiopatológicas encontradas no Sistema Nervoso Central de pacientes acometidos pela Doença de *Alzheimer* (DA), podemos enfatizar o distúrbio no sistema colinérgico, acarretando a perda da transdução de sinais neurológicos e a morte neuronal, principalmente na região do hipocampo. Esse sistema tem como principal neurotransmissor a acetilcolina (ACh), que é uma molécula de sinalização formada pela colina e acetil, e, durante a passagem do impulso nervoso em cérebros saudáveis, ela é excitada do neurônio pré-sináptico para a fenda sináptica a fim de se ligar e estimular os receptores nicotínicos do neurônio pós-

sináptico. Após a passagem do impulso nervoso, a acetilcolina é reciclada pela acetilcolinesterase (AChE), sendo essa, encontrada, principalmente, na fenda sináptica e nas junções neuromusculares. No plasma sanguíneo, é encontrada sua análoga, a butirilcolinesterase (BuChE)¹. Dessa forma, os medicamentos aprovados para o tratamento clínico do *Alzheimer* - *Donepezila*, *Galathamine*, *Rivastigmine* e *Tacrine*, visam aumentar a meia-vida da ACh, e a estimulação dos receptores nicotínicos, atuando como inibidores da acetilcolinesterase. No entanto, eles não possuem boa aceitação, visto que são relatados efeitos adversos variados, além do custo elevado. Ademais, não

Correspondente: Luana de Mambro. Rua Vereador Paulo Mamede, 130, Cocó, CEP: 60.192-350 Fortaleza-CE. E-mail: lumambro1701@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em: 3 Dez 2021; Revisado em: 5 Out 2022; Aceito em: 26 Out 2022

2 Alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da Doença de *Alzheimer*

existe padronização acerca da estratégia do tratamento, pois a eficácia dessas drogas varia de acordo com o organismo de cada paciente². Dessa forma, alguns alcaloides, que se apresentam como um grupo heterogêneo de metabólitos secundários com estrutura química composta praticamente de nitrogênio, carbono, hidrogênio, e, em alguns casos, de oxigênio, e que podem ser encontrados no meio ambiente de diversas formas, têm-se apresentado como potenciais ativos no tratamento da DA devido à capacidade de aumentar a neurotransmissão colinérgica e a inibição rapidamente reversível da AChE^{3,4}. Além disso, é mencionado que eles seriam mais bem tolerados pelos mamíferos em comparação a substâncias sintéticas, além de apresentarem maior especificidade aos ligantes⁵. Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever a atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase, por meio de ativos extraídos de alcaloides naturais.

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Este estudo trata de uma revisão sistemática com abordagem descritiva com artigos publicados em periódicos no período de janeiro de 2015 a setembro de 2021.

Tabela 1. Metodologias adotadas pelos autores para avaliação da eficácia das substâncias alcaloidicas no tratamento da doença de *Alzheimer*.

Substâncias estudadas	Origem da substância	Metodologia	Referências
Huperzine A	Erva chinesa <i>Huperzia serrata</i>	Avaliação clínica	GUL <i>et al.</i> (2019) ⁷
<i>Galanthamine</i>		Avaliação clínica	BLAUTZIK <i>et al.</i> (2016) ⁸
FARC's (fração alcaloide de raízes de <i>Cissampelos sympodialis</i>)	Raízes de <i>Cissampelos sympodialis</i> , obtidas no mercado central da cidade de Juazeiro do Norte, sul do estado do Ceará	Ensaio <i>in vitro</i>	MENDES <i>et al.</i> (2021) ⁹
Alcaloides indólicos monoterpênicos (MIAs) - <i>Rauvomitorine I</i> , <i>Rauvomitorine II</i> , <i>Rauvomitorine III</i> , <i>Rauvomitorine IV</i> , <i>Rauvomitorine V</i> , <i>Rauvomitorine VI</i> , <i>Rauvomitorine VII</i> , <i>10-hydroxy-16-epi-affinine</i> , <i>dihydrocorynantheol</i> , <i>geissoschizol</i> , <i>β-yohimbine</i> , <i>pseudo-β-yohimbine</i> , <i>normacusine B</i> , <i>sarpagine</i> , <i>lochnerine</i> , <i>3-hydroxysarpagine</i> , <i>rauverine B</i>	Raízes e partes aéreas de arbustos de <i>Rauvolfia vomitoria</i> do sul da China	Ensaio <i>in vitro</i>	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
Frações A e B do veneno de <i>Cassiopea andromeda</i> - <i>Androtoxin A1 (ATXA-1)</i> , <i>Androtoxin A1A2 (ATXA-2)</i> e <i>Androtoxin B (ATXB)</i>	Veneno de <i>Cassiopea andromeda</i> capturada no Irã	Ensaio <i>in vitro</i>	MOHEBBI <i>et al.</i> (2018) ¹¹
<i>Homolycorine</i> , <i>Masonine</i> , <i>Seco-isopowellaminone</i> , <i>O-Ethyllycorenine</i> , <i>N-Demethylmasonine</i> , <i>Narcimatuline</i> , <i>O-Acetylpluviine</i> , <i>Tazettine</i> , <i>Galanthine</i> , <i>Galanthamine</i> , <i>Narwedine</i> , <i>Caranine</i> , <i>Lycoraminone</i> , <i>Lycoramine</i> , <i>O-Methyllycorenine</i> , <i>Lycorenine</i> , <i>Oduline</i> , <i>Haemanthamine</i> , <i>Tetrahydromasonine</i> , <i>Hippeastrine</i> , <i>Crinine</i> , <i>Epimaritidine</i>	Bulbos frescos de plantas <i>Narcissus pseudonarcissus</i> (Amaralydaceae) de um comerciante de ervas da república Tcheca	Ensaio <i>in vitro</i>	HULCOVÁ <i>et al.</i> (2019) ¹²
<i>Huperzine Y</i> , <i>8,15-epoxy-N-demethylhuperzine</i> , <i>7-hydroxyl-huperzine</i> , <i>Huperzine Z</i> , <i>Huperzine D N-oxide</i> , <i>huperzine</i> , <i>N-demethylhuperzine</i> , <i>carinatum B</i> , <i>huperzine N-oxide</i> , <i>lycocasuarine D</i> , <i>casuarinine F</i> , <i>huperzine D</i> , <i>huperzine C</i> , <i>lycocasuarine F</i> , e <i>des-N-methyl-β-obscurene</i>	Partes aéreas e raízes de <i>Lycopodium casuarinoides</i> coletados na província de Jiangxi, na China	Ensaio <i>in vitro</i>	FENG <i>et al.</i> (2019) ¹³
<i>Palicourea deflexa</i> - alcaloides B-carbolina	Folhas de <i>Palicourea deflexa</i> coletadas em Blumenau (SC -BR)	Ensaio <i>in vitro</i>	BERTELLI <i>et al.</i> (2017) ¹⁴
<i>Zephycandidine I</i> , <i>Zephycandidine II</i> e <i>Zephycandidine III</i>	Plantas de <i>Zephyranthes candida</i> coletadas em Shiyan, Hubei, China	Ensaio <i>in vitro</i>	ZHAN <i>et al.</i> (2017) ¹⁵

Seleção de artigos

Foram utilizados os bancos de dados: SCIENCE DIRECT, PUBMED e LILACS, sendo os critérios de inclusão: a) artigos publicados entre janeiro de 2015 a setembro de 2021; b) descritores: *Alzheimer*, *Alkaloids* e *Acetylcholinesterase*, e os critérios de exclusão: a) artigos com data anterior a janeiro de 2015; b) artigos de revisão; c) capítulos de livros. Artigos que não se enquadraram nos critérios e no objetivo da pesquisa foram excluídos.

Análise de dados

Os dados obtidos no estudo foram inseridos em planilhas do Microsoft Excel 2013, onde foram criadas três tabelas. A tabela 1 classificou os artigos de acordo com as substâncias alcaloidicas estudadas, a fonte e a metodologia empregada no artigo. A tabela 2 organizou os resultados com os alcaloides que apresentaram atividade anticolinesterásica relevante, a fonte e o IC50 deles. Por fim, a tabela 3 organizou os resultados a partir do continente, país, e o local nos quais as fontes de substâncias alcaloidicas foram colhidas/ encontradas, visando avaliar a eficácia dos alcaloides na inibição da acetilcolinesterase para o tratamento do *Alzheimer*.

3 Alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da Doença de Alzheimer

Substâncias estudadas	Origem da substância	Metodologia	Referências
Alcaloides do tipo Crinine/haemanthamine, Lycorine, Tazettin, Galanthamine, Narciclasine	Folhas e bulbos de <i>Crinum amabile</i> , <i>Crinum erubescens</i> , <i>Crinum moorei</i> , <i>Amaryllis belladonna</i> L. e <i>Zephyranthes carinata</i> colhidas no Estado de Mérida, Venezuela	Ensaio <i>in vitro</i>	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
Alcaloides proaporphine e aporphine de <i>Stephania epigaea</i> - alcaloide aporphine, epigasine B, oito alcaloides proaporphine/aporphine e pronuciferine, dehydrodicentrine, romerine, romeline, methylcalycinine, e phanostenine, dicentrine, e d N-methylaurotetanine	Raízes de <i>S. epigaea</i> foram coletadas em Kunming, Yunnan, China	Ensaio <i>in vitro</i>	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
Folhas de <i>Adhatoda vasica</i> - Alcaloide vasicine, anisotine, vasicinone, vasicol	Folhas de <i>Adhatoda vasica</i> foram coletadas do jardim botânico El-Orman	Ensaio <i>in vitro</i>	HAMED <i>et al.</i> (2016) ¹⁸
N-methyl-haemanthamid, N-methyl-ent-delagoenine, lycorine, 8,9-methylenedioxyphenanthridine, 6-hydroxycrinamine, 6b-ethoxycrinamine, haemanthamine, 7 ehamayne	Bulbos e sementes de material de floração/ frutificação de <i>Crinum stuhlmannii</i> Baker subsp. delagoense (L.Verd.) foi coletado em Maputaland, África do Sul	Ensaio <i>in vitro</i>	MOODLEY <i>et al.</i> (2021) ¹⁹
Mokluangin A, Mokluangin B, Mokluangin, Antidysentericine; Holaphyllamine; Methylholaphylline	As cascas de <i>H. pubescens</i> foram coletadas na província de Nan, norte da Tailândia	Ensaio <i>in vitro</i>	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
Alcaloides de espécies da família Amaralydaceae <i>belladonna</i> L., <i>Eucomisregia</i> (L.) Aiton, <i>Haemanthus humilis</i> Jacq., <i>Nerine undulata</i> (L.) Herb, <i>Boophone disticha</i> (L.f.) Herb, <i>Eucomis comosa</i> (Houtt.) Wehrh., <i>Haemanthus lanceifolius</i> Jacq., <i>Nerine undulata</i> (L.) Herb, <i>Boophone disticha</i> (L.f.) Herb, <i>Haemanthus albiflos</i> Jacq., <i>Haemanthus montanus</i> Baker, <i>Nerine undulata</i> (L.) Herb, <i>Boophone haemanthoides</i> F.M.Leight, <i>Haemanthus albiflos</i> Jacq., <i>Haemanthus nortieri</i> Isaac, <i>Scadoxus puniceus</i> (L.) Friis & Nordal, <i>Brunsvigia grandiflora</i> Lindl., <i>Haemanthus amarylloides</i> Jacq., <i>Haemanthus pauculifolius</i> Snijman & A.E.van Wyk, <i>Scadoxus puniceus</i> (L.) Friis & Nordal, <i>Brunsvigia herrei</i> Leight. ex W.F.Barker, <i>Haemanthus barkerae</i> Snijman, <i>Haemanthus pubescens</i> subsp. <i>pubescens</i> L.f, <i>Tulbaghia cernua</i> Fisch., C.A.Mey. & Avé-Lall., <i>Brunsvigia marginata</i> (Jacq.) W.T.Aiton, <i>Haemanthus carneus</i> Ker Gawl., <i>Haemanthus sanguineus</i> Jacq., <i>Tulbaghia ludvigiana</i> Harv., <i>Brunsvigia orientalis</i> (L.) Aiton ex Eckel., <i>Haemanthus coccineus</i> L., <i>Nerine filamantosa</i> W.F.Barker, <i>Crossyne flava</i> (W.F.Barker ex Snijman) D.Müll.-Doblies & U. Müll.-Doblies, <i>Haemanthus humilis</i> Jacq., <i>Nerine humilis</i> (Jacq.) Herb, <i>Watsonia pillansii</i> L.Bolus, <i>Crossyne guttata</i> D.Müll.-Doblies & U. Müll.-Doblies, <i>Haemanthus humilis</i> Jacq., <i>Nerine humilis</i> (Jacq.) Herb, <i>Journal Pre-proof Journal Pre-proof Dierama pulcherrimum</i> (Hook.f.) Baker, <i>Haemanthus humilis</i> Jacq., <i>Nerine huttoniae</i> Schönland - Undulatine, buphanidrine, belladine, acetylcaranine	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies foram colhidas na África do Sul	Ensaio <i>in vitro</i>	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
Lycorine, (+)-9-O-demethylhomolycorine, 6-hydroxybuphanisine, (+)-9-O-demethoxymontanine, 3-epi-hydroxybulbispermine, tazettine, haemanthamine, (+)-haemanthidine, (-)-crinine, 8-hydroxy-9-methoxycrinine, and N-norGalanthamine	Bulbos de várias espécies de Amaryllidaceae (<i>Pancratium maritimum</i> , <i>Leucojum aestivum</i> e <i>Narcissus tazetta</i> subsp. <i>tazetta</i>) crescendo na Turquia	Ensaio <i>in vitro</i>	ORHAN <i>et al.</i> (2021) ²²
Norbelladine, lycorine, homolycorine, crinine, hemanthamine, narcyclasine, tazettine, montanine	<i>Crinum jagus</i> , <i>Hippeastrum barbatum</i> , <i>Crinum bulbispermum</i> , <i>Zephyranthes carinata</i> e <i>Hippeastrum puniceum</i> foram coletados na Colômbia	Ensaio <i>in vitro</i>	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³

Tabela 2. Atividade inibitória da acetilcolinesterase (IC50) das substâncias alcalóidicas encontradas.

Alcaloide	Origem da substância	IC 50	Referências
<i>FARC'S - Fração alcaloide de raízes de Cissampelos sympodialis</i>	Raízes de <i>Cissampelos sympodialis</i>	25.19µg/mL	MENDES <i>et al.</i> (2021) ⁹
<i>Rauvomitorine III</i>	Raízes e partes aéreas de arbustos de <i>Rauwolfia vomitoria</i>	16,39 ± 1,41µM	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
<i>Rauvomitorine II</i>	Raízes e partes aéreas de arbustos de <i>Rauwolfia vomitoria</i>	156,77 ± 12,70µM	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
<i>Hydroxy-16-epi-affinine</i>	Raízes e partes aéreas de arbustos de <i>Rauwolfia vomitoria</i>	41.74 ± 1.88µM	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
<i>Geissoschizol</i>	Raízes e partes aéreas de arbustos de <i>Rauwolfia vomitoria</i>	69.50 ± 9.10µM	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
<i>Androtoxin A1 - ATXA1</i>	Veneno de <i>Cassiopea andromeda</i>	4,81 ± 0,25µM	MOHEBBI <i>et al.</i> (2018) ¹¹
<i>Androtoxin A2 - ATXA2</i>	Veneno de <i>Cassiopea andromeda</i>	7,03 ± 0,012µM	MOHEBBI <i>et al.</i> (2018) ¹¹
<i>Androtoxin B - ATXB</i>	Veneno de <i>Cassiopea andromeda</i>	2,24 ± 0,1 µM	MOHEBBI <i>et al.</i> (2018) ¹¹
<i>Homolycorine</i>	Bulbos frescos de plantas <i>Narcissus pseudonarcissus</i>	64 ± 4µM	HULCOVÁ <i>et al.</i> (2019) ¹²
<i>Galanthamine</i>	Bulbos frescos de plantas <i>Narcissus pseudonarcissus</i>	1.7 ± 0.1µM	HULCOVÁ <i>et al.</i> (2019) ¹²
<i>Huperzine C</i>	Partes aéreas e raízes de <i>Lycopodium casuarinoides</i>	93.31 ± 3.99µM	FENG <i>et al.</i> (2019) ¹³
<i>Harman-3-carboxylic harman-3-carboxílico</i> <i>ácido</i>	Folhas de <i>Palicourea deflexa</i>	50,65 ± 4,51µg/mL	BERTELLI <i>et al.</i> (2017) ¹⁴
<i>Zephyrandine III</i>	Plantas de <i>Zephyranthes candida</i>	8,82µM	ZHAN <i>et al.</i> (2017) ¹⁵
Fração alcaloide de <i>C. amabile</i>	Folhas de <i>Crinum amabile</i>	0,88µg/mL	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
Fração alcaloide de <i>C. erubescens</i>	Folhas de <i>Crinum erubescens</i>	1,75µg/mL	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
Fração alcaloide do Bulbo de <i>C. amabile</i>	Bulbos de <i>Crinum erubescens</i>	2,44µg/mL	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
Fração alcaloide do Bulbo de <i>C. erubescens</i>	Bulbos de <i>Crinum erubescens</i>	3,27µg/mL	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
<i>Epigastine B</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	4,36µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Dehydrodicentrine</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	2,98 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Romerine</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	8.32 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Romeline</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	13.9 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Methylcalycinine</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	20.4 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Phanostenine</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	15.5 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Dicentrine</i>	Raízes de <i>S. epigaea</i>	6.6 µM	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
<i>Vasicine</i>	Folhas de <i>Adhatoda vasica</i>	9,96 µg / mL	HAMED <i>et al.</i> (2016) ¹⁸
<i>N-metil-ent-delagoenina</i>	Bulbos e sementes de material de floração/ frutificação de <i>Crinum stuhlmannii</i> Baker subsp. delagoense (l.Verd.)	141µM	MOODLEY <i>et al.</i> (2021) ¹⁹
<i>Hamayne (sementes)</i>	Bulbos e sementes de material de floração/ frutificação de <i>Crinum stuhlmannii</i> Baker subsp. delagoense (l.Verd.)	340µM	MOODLEY <i>et al.</i> (2021) ¹⁹
<i>Mokluangin A</i>	Cascas de <i>H. pubescens</i>	2.12 ± 0.06µM	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
<i>Mokluangin B</i>	Cascas de <i>H. pubescens</i>	23.22 ± 0.29µM	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
<i>Mokluangin C</i>	Cascas de <i>H. pubescens</i>	1.44 ± 0.66µM	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
<i>Antidysentericine</i>	Cascas de <i>H. pubescens</i>	4.09 ± 0.05µM	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
Fração alcaloide de <i>Amaryllis belladonna</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	14.3 ± 2.6µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹

5 Alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da Doença de *Alzheimer*

Alcaloide	Origem da substância	IC 50	Referências
Fração alcaloide de <i>Haemanthus montanus</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	164 ± 32µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
Fração alcaloide de <i>Nerine huttoniae</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	45.3 ± 0.4µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
Fração alcaloide de <i>Haemanthus albiflos</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	318 ± 16µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
Fração alcaloide de <i>Nerine undulata</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	52.8 ± 0.5µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
Fração alcaloide de <i>Brunsvigia marginata</i>	Bulbos de Amaryllidaceae (n = 41), representando 14 gêneros e 28 espécies	101 ± 4µg/mL	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
<i>Undulatine</i>	Alcaloides isolados de <i>Amaryllis belladonna</i>	33.9 ± 0.4µM	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
<i>Phanidrine</i>	Alcaloides isolados de <i>Amaryllis belladonna</i>	52.8 ± 0.4µM	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
<i>Belladine</i>	Alcaloides isolados de <i>Amaryllis belladonna</i>	135 ± 4µM	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
<i>Acetylcaranine</i>	Alcaloides isolados de <i>Amaryllis belladonna</i>	11.7 ± 0.7µM	SIBANYONI <i>et al.</i> (2020) ²¹
<i>N-NorGalanthamine</i>	Bulbos de várias espécies de Amaryllidaceae (<i>Pancreatum maritimum</i> , <i>Leucojum aestivum</i> e <i>Narcissus tazetta</i> subsp. <i>tazetta</i>)	2,42 § 0,16 µg/mL	ORHAN <i>et al.</i> (2021) ²²
<i>8-Hydroxy-9-methoxycrinine</i>	Bulbos de várias espécies de Amaryllidaceae (<i>Pancreatum maritimum</i> , <i>Leucojum aestivum</i> e <i>Narcissus tazetta</i> subsp. <i>tazetta</i>)	6,92 § 0,51µg/mL	ORHAN <i>et al.</i> (2021) ²²
Fração alcaloide de <i>Crinum jagus</i> (J. Thomps.) Dandy	<i>Crinum jagus</i> (J. Thomps.) Dandy	18.28 ± 0.29µg/mL	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³
Fração alcaloide de <i>Hippeastrum barbatum</i>	<i>Hippeastrum barbatum</i>	28.13 ± 1.68µg/mL	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³
Fração alcaloide de <i>Crinum bulbispermum</i> (Burm. f.) Milne-Redh. & Schweick	<i>Crinum bulbispermum</i>	107.90 ± 9.98µg/mL	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³
Fração alcaloide de <i>Zephyranthes carinata</i>	<i>Zephyranthes carinata</i>	17.96 ± 1.22µg/mL	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³
Fração alcaloide de <i>Hippeastrum puniceum</i> (Lam.) Kuntze	<i>Hippeastrum puniceum</i>	25.73 ± 1.75µg/mL	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³

Tabela 3. Locais onde os extratos contendo alcaloides foram encontrados

Continente	País	Origem da substância	Referências
África	África do Sul	Maputland, África do Sul	MOODLEY <i>et al</i> (2021) ¹⁹
		África do Sul	SIBANYONI <i>et al</i> (2020) ²¹
América do Sul	Brasil	Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil	MENDES <i>et al</i> (2021) ⁹
		Blumenau, Santa Catarina, Brasil	BERTELLI <i>et al.</i> (2017) ¹⁴
	Colômbia	Colômbia	CORTES <i>et al.</i> (2015) ²³
	Venezuela	Estado de Mérida, Venezuela	ROJAS-VERA (2021) ¹⁶
Ásia	China	China	ZHAN <i>et al.</i> (2020) ¹⁰
		Jiangxi, na China	FENG <i>et al.</i> (2019) ¹³
		Shiyan, Hubei, China	ZHAN <i>et al</i> (2017) ¹⁵
		Kunming, Yunnan, China	DONG <i>et al.</i> (2015) ¹⁷
	Turquia	Turquia	ORHAN <i>et al.</i> (2018) ¹¹
	Irã	Irã	MOHEBBI <i>et al.</i> (2018) ¹¹
	Tailândia	Nan, norte da Tailândia	CHEENPRACHA <i>et al.</i> (2016) ²⁰
Europa	República Tcheca	El-Orman-Mohandessin	HAMED <i>et al.</i> (2016) ¹⁸
Europa	República Tcheca	República Tcheca	HULCOVÁ <i>et al.</i> (2019) ¹²

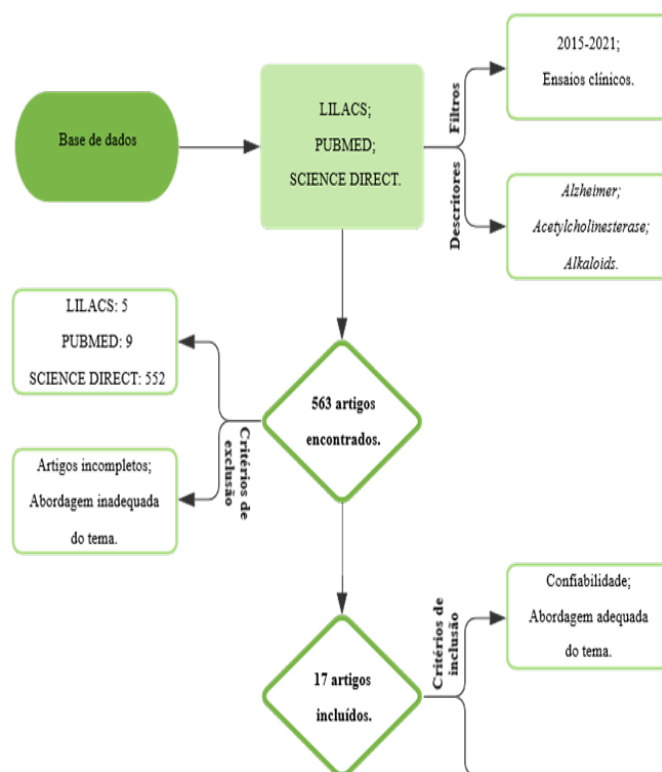
RESULTADOS

Foram encontrados 563 artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIENCE DIRECT; todos eles escritos na língua inglesa, por meio dos descritores *Alzheimer*, *Acetylcholinesterase* e *Alkaloids*, no período de 2015 a 2021. Foram excluídos artigos de revisão e capítulos de livros. Após seleção, foram incluídos para o presente estudo 17 artigos que se classificavam nos critérios de inclusão, conforme descrito na figura 1.

Dos 17 artigos incluídos, 2 abordaram ensaios clínicos (tabela 1) comparando a eficácia de substâncias alcalóidicas após a administração em pacientes com *Alzheimer* por um período de tempo. No trabalho realizado por Blautzik *et al.*⁸, após o uso de *Galanthamine* todos os dias, via oral, com doses de 8mg durante 4 semanas, 16mg pelas 4 semanas posteriores e 24mg até completar 12 meses de avaliação, foi observado aumento da conectividade funcional dentro da rede de modo padrão (DMN) desses pacientes. No estudo realizado por Gul *et al.*⁷, após oito semanas de administração de uma dose de 0,2mg de *Huperzine-A* oral, duas vezes ao dia, foi observada uma melhora significativa nos domínios cognitivos em comparação aos resultados basais, evidenciados por meio dos testes de avaliação neuropsicológica Teste de Trilha (TMT) e Exame Cognitivo de *Addenbrooke* (ACE-III).

Os demais artigos apresentaram testes *in vitro* (tabela 1) para a avaliação da capacidade de substâncias alcalóidicas em inibir 50% da atividade da enzima acetilcolinesterase. Os compostos foram extraídos de plantas^{7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} e de organismos marinhos¹¹, por meio de testes convencionais, como maceração e refluxo, e a separação

Figura 1. Fluxograma das etapas da revisão sistemática nos bancos de dados.



das substâncias foi realizada por meio da Cromatografia em coluna de gel de sílica^{10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19}, Cromatografia de fase reversa²⁰ e Cromatografia líquida Acquity Ultra Performance²⁰. A purificação dos alcaloides testados foi realizada por meio de Cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (RP-HPLC)^{10,14,15,18,21}, Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (GC-MS)^{11,12,16,23}, Cromatografia de camada fina (TLC)²², Ressonância Magnética Nuclear Unidimensional (RMN-1D)¹², Ressonância magnética Nuclear Bidimensional (RMN-2D)¹³ e Espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray (ESI-HRMS)¹² (tabela 1).

A maioria dos extratos naturais (bulbos, raízes, sementes, folhas, partes aéreas e ervas inteiras) foram coletados em países de clima Tropical, Subtropical e Temperado, provavelmente pela diversidade da flora encontrada nesses locais, sendo a Ásia o continente predominante (n=8), seguido da América do Sul (n=4), África (n=2) e Europa (n=1) (tabela 2).

Das 160 substâncias estudadas, incluindo alcaloides puros e frações alcalóidicas (tabela 1), 30% (n=48) dos compostos apresentaram atividades anticolinesterásicas relevantes *in vitro*, sendo eles classificados Tabela 3. Os resultados da concentração inibitória média (IC50) desses compostos foram dados em μM e $\mu\text{g/mL}$, com avaliação da atividade antiAChE pelo método espectrofotométrico de *Ellman et al.* (1961) modificado.

Avaliação da ligação da AChE com alcaloides por docking molecular

Dos 17 artigos, 6^{10,11,15,18,20,21} abordaram análise *in silico* para avaliar a ligação de algumas moléculas com a acetilcolinesterase, visando averiguar e comparar possíveis interações entre elas. Dessa forma, é conhecido que molécula da AChE apresenta um "desfiladeiro" profundo e estreito que possui vários subsítios funcionais, como a tríade catalítica (Ser203, Glu334 e His447), o orifício de oxianion (Gly120, Gly121 e Ala204), o subsítio hidrofóbico (Trp86, Tyr133, Tyr337 e Phe338), e o subsítio aniônico periférico (PAS) (resíduos aromáticos Tyr72, Tyr124, Tyr286, Tyr341 e Ser125; resíduo ácido Asp74), sendo importante o conhecimento dessas interações para avaliar a ligação dos alcaloides com seus ligantes.

De acordo com Zhan *et al.*¹⁰, os dois alcaloides do tipo de estrutura vobasenal (*Rauvomitorine II* e *Rauvomitorine III*), isolados de raízes e partes aéreas de arbustos de *Rauvolfia vomitoria*, interagem de modo semelhante aos domínios catalíticos da AChE, formando ligações de hidrogênio com Ser125, resíduos Asp74 e Tyr124, interações de *Van der Waals* com resíduo Gly121 e empilhamento σ - π com o anel indol de resíduo Trp86. Assim, os compostos se ligam no orifício de oxianion (Gly121), PAS (Ser125, Asp74 e Tyr124), e subsítio hidrofóbico (Trp86). No entanto, *Rauvomitorine III* possui uma particularidade ao interagir com o resíduo Tyr133 (subsítio hidrofóbico) por meio de ligações de hidrogênio, enquanto 2 não apresenta essa interação. Tal situação pode ser ocasionada devido às diferentes conformações no anel de piperidina de 2

e 3 afetadas por um grupo metil localizado na posição N-2 em *Rauvomitorine III*. Tal alteração na molécula fez que a inibição da atividade anti AChE do composto 3 fosse quase 10 vezes mais potente do que o alcaloide 2 (tabela 2).

Mohebbi *et al.*¹¹, em seu estudo com as frações A e B do veneno da água viva *Cassiopea andromeda* encontrada no Irã, encontraram três compostos com atividade anticolinesterásica, sendo eles a *Androtoxin A1* - ATXA1 (1,2-dicarboxy-3-(4-chlorophenyl)-2,3(1H)-dihydropyrido(1,2-a)benzimidazole); *Androtoxin A2* - ATXA2 (1,5-diphenyl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione #); e *Androtoxin B* - ATXB (1'H-androst-16-eno[17,16-g]indol-3-ol), que apresentaram IC50 4,81 \pm 0,25 μM , 2,24 \pm 0,1 μM e 7,03 \pm 0,012 μM (tabela 2), respectivamente. Todas as moléculas apresentaram afinidade ao sítio catalítico da AChE, em que se ligaram a Ser203 e His447 por meio de *Van der Waals* e interações eletrostáticas. No entanto, ATXB, que apresentou melhor potencial inibitório contra a acetilcolinesterase, expôs afinidade de seu grupo amino ao sítio periférico da AChE, formando ligações de hidrogênio com Tyr341; interações de *Waals* entre anéis de cicloalcano e Tyr124 e Tyr337; interação *pi* com anel aromático de Trp286; além de interação com resíduos do local de ligação de amônio quaternário (como Trp86) e local esterático (Gly120 e 121).

Os alcaloides extraídos de plantas de *Zephyranthes candida*, testados por Zhan *et al.*¹⁵ apresentaram interação com o local de ligação catalítica. *Zephycandidine I* liga-se fortemente com interação catiônica - π com W86 e duas ligações de hidrogênio fracas com S125, e Y124, enquanto *Zephycandidine II* liga-se, principalmente, por meio de três fortes ligações de hidrogênio com W86, E202 e H447, respectivamente, e *Zephycandidine III* liga-se principalmente por meio de uma forte ligação de hidrogênio com G120 e duas ligações de hidrogênio fracas com G122 e Y337, respectivamente. Estudos extensivos sobre a interação de ligantes com AChE na ligação catalítica mostraram que Y337, caracterizado como "*Swinging gate*", estabiliza o ligante após ele se mover para o local catalítico, desempenhando papel importante no reconhecimento dos ligantes.

Dessa forma, moléculas incapazes de se ligar a este resíduo são provavelmente impossíveis de entrar no local de ligação catalítica. Assim, os alcaloides *Zephycandidine III* e *Galanthamine* interagem com o resíduo Y337, enquanto *Zephycandidine I* e *Zephycandidine II* não têm tais interações, sugerindo que o composto 3 e *Galanthamine*, que tiveram IC 50 de 8,82 μM e 1.02 μM (tabela 2), respectivamente, ligam AChE, enquanto 1 e 2, não. Além disso, foi demonstrado que a perda de interação com W286 resultou na perda de ligação com AChE, indicando que, se o ligante for incapaz de interagir com W286, mesmo que o ligante possa ter forte interação com Y337 no local de ligação catalítica, é muito provável que tal ligante não apresente qualquer atividade inibitória contra AChE devido à baixa eficiência em atingir seu local favorito de ligação catalítica. O alcaloide 1 forma três ligações de hidrogênio com Y341, F295 e R296, respectivamente, e o 2 forma duas ligações de hidrogênio com S293 e Y341, respectivamente, enquanto 3

e *Galanthamine* interagem com W286 por meio de interações $\pi - \pi$ e cátions - π . Os modos de ligação de 3 e 10 ilustram suas habilidades de se ligar no local aniônico periférico e, em seguida, migrar para o local de ligação catalítica com a ajuda da interação com Y337.

Em um outro estudo, proposto por Hamed *et al.*¹⁸, nos quais foram extraídos alcaloides de folhas de *Adhatoda vasica* do Jardim Botânico *El-Orman*, em Mohandessin, foi relatado que *Galanthamine* se liga com seu grupo metoxila aromático a Tyr442 e Trp432 e com o hidroxil de ciclohexenol para Glu199 e Gly441, além de uma interação areno-areno entre seu anel aromático com Trp84 e Phe330 e uma ligação de H a Asp72 e Ser81 por meio de uma molécula de água conservada. A *Vasicine* apresentou formas de ligação quase semelhantes a ambas as *Tacrine* e *Galanthamine* no sítio catalítico com uma pontuação de *docking* de -5,80 Kcal / mol. Ela mostrou ligação H com Glu199 e Ser200, interação básica com His440 por meio de seu grupo hidroxila, uma interação areno-areno entre Phe330 e o anel aromático do composto e uma interação entre Trp84 e os anéis heterocíclicos. O modelo farmacóforo gerado previu cinco características estruturais que estão presentes nos compostos biologicamente ativos *Galanthamine* e *Vasicine*, o que deve estar associado ao sucesso da ligação de *Vasicine*, que apresentou IC50 de 9,96µg/mL, conforme a tabela 2.

De acordo com Cheenpracha *et al.*²⁰, os cálculos de encaixe demonstraram que todos os compostos isolados das cascas de *H. pubescens*, *Mokluangin A*, *Mokluangin B*, *Mokluangin C* e *Antidysentericine* foram acomodados dentro do bolso hidrofóbica de AChE. O nitrogênio amino em C-3 está situado dentro do desfiladeiro médio de acetilcolinesterase, formando uma ligação de hidrogênio com o grupo hidróxi de Tyr337. No local periférico, os dois anéis cicloalcanos (anel C e D) no C-20 empilhado contra o Trp286 apresentaram interação por *Van der Waals*. Vários resíduos como Tyr72, Tyr124 e Tyr341 também contribuem pela mesma interação com o inibidor obrigatório.

A ligação observada parece depender da flexibilidade conformacional diferente entre a pirrolidina e a porção amida cíclica dos dois alcaloides (anel E). O caráter rígido da amida cíclica nos compostos tornou difícil formar a interação da ligação H com Tyr72. De acordo com as simulações de *docking* e o IC_{50} , *Mokluangin C* foi o mais ativo contra AChE, o qual apresentou energia livre de ligação de -11,56 kcal / mol e IC50 $1.44 \pm 0.66\mu\text{M}$ seguido pelos compostos *Mokluangin A* (IC50 = $2.12 \pm 0.06\mu\text{M}$), *Antidysentericine* ($IC_{50} = 4.09 \pm 0.05\mu\text{M}$) e *Mokluangin B* ($IC_{50} = 23.22 \pm 0.29\mu\text{M}$) respectivamente (tabela 2).

Orhan *et al.*²², em seu estudo com os alcaloides extraídos de *Pancreaticum maritimum*, *Leucojum aestivum* e *Narcissus tazetta* subsp. *Tazetta*, observaram que os dois compostos apresentaram resultados semelhantes na docagem. Assim, 8-Hydroxy-9-methoxycrinine apresentou três principais interações dentro do bolso de ligação de AChE, sendo a primeira o contato p-cátion entre o átomo de nitrogênio protonado do TRP86 rico em elétrons e o anel que está envolvido no "subsítio

de ligação da colina" do sítio catalítico (CAS), que é responsável por ligar os substratos. A segunda interação foi ocasionada pelo grupamento hidroxila na posição 3 com a estrutura principal do resíduo da tríade catalítica HIS447, durante a formação de uma ligação de hidrogênio entre a posição substituída grupo hidroxila e TYR124 que pertencia ao PAS como terceira interação.

O átomo de nitrogênio protonado do anel em *N-norGalanthamine* facilitou uma ponte de sal e uma ligação de hidrogênio com ASP74 e resíduo de buraco de oxianion TYR337, respectivamente. O grupo hidroxila interagiu TYR133 de orifício de oxianion por meio de uma ligação de hidrogênio, além da formação de outra ligação de hidrogênio pelo átomo de oxigênio do metóxi grupo com SER203 da tríade catalítica. *8-Hydroxy-9-methoxycrinine* e *N-norGalanthamine* foram estavelmente ligados ao sítio ativo de AChE, ocupando o meio do desfiladeiro entre o CAS e o PAS ao mesmo tempo em que interagiram com os resíduos do PAS e da tríade catalítica.

Ademais, a comparação do IC50 dos compostos *N-norGalanthamine*, *8-Hydroxy-9-methoxycrinine*, 2,42 § 0,16 µg/mL e 6,92 § 0,51 µg/mL (tabela 2), respectivamente, com resultados de *docking* molecular, informaram que a interação com o CAS e a tríade catalítica são importantes para a estabilização do complexo inibidor da enzima AChE. Logo, os perfis de inibição foram semelhantes em comparação com a *Galanthamine*, uma vez que os compostos criaram interações com os resíduos mais profundos no sítio ativo da AChE.

DISCUSSÃO

As plantas são potenciais fonte de descoberta de medicamentos devido às suas características físico-químicas, à disponibilidade, diversidade, singularidade e complexidade, estruturas de seus constituintes²⁰. Assim, os alcaloides têm sido destaque no desenvolvimento de medicamentos inibidores da acetilcolinesterase, pois, além da afinidade do composto para a enzima *in vitro*, algumas características moleculares desses ativos são relevantes, como o fato de possuírem carga positiva no pH do organismo, proporcionarem melhor biodisponibilidade, e, conseqüentemente, uma atividade duradoura *in vivo* (pois apresentam maior poder de penetração, devido à interação eletrostática com proteínas presentes na membrana apical das células endoteliais que constituem a barreira hematoencefálica)⁹.

A maioria dos estudos hoje busca por potenciais inibidores da AChE, visto que eles se têm mostrado de grande valia na redução da perda cognitiva causada em pacientes com *Alzheimer*. Isso se comprova, pois, entre os 4 medicamentos aprovados hoje para o tratamento da DA, três são inibidores da acetilcolinesterase (*Rivastigmine*, *Donepezila* e *Galanthamine*) e a memantina, antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NDMA), que atua reduzindo a excitotoxicidade do glutamato, sendo utilizada em casos mais avançados da doença.

Ademais, apesar dos avanços acerca do descobrimento da

doença, pouco se sabe sobre o Mal de *Alzheimer*, e torna-se cada vez mais necessário o descobrimento de medicamentos que possam retardar, e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Além disso, é de extrema importância a busca por compostos com múltiplas ações, de modo a reduzir a quantidade de drogas necessárias para um tratamento, com conseqüente redução de custo, de efeitos colaterais e aumento da aceitação ao medicamento. Dessa forma, têm sido realizado estudos para avaliar a atividade inibitória e antioxidante da AChE de um mesmo composto, pois já foi relatado que, nos casos de pacientes com a DA, a intensa liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), espécies reativas de nitrogênio (RNS) e espécies reativas de enxofre (RSS) contribui para a evolução da doença, devido ao aumento da toxicidade e morte neuronal. Assim, tais compostos se apresentam como potenciais fármacos para o tratamento do Mal de *Alzheimer* devido a seu possível efeito

antioxidante, além do efeito anticolinesterásico já relatado⁹.

CONCLUSÃO

No presente estudo, foi possível observar uma grande diversidade de substâncias alcaloidicas com potencial inibitório da acetilcolinesterase, contribuindo para o processo de desenvolvimento de medicamentos relevantes para o tratamento da doença de *Alzheimer*. Contudo, torna-se necessária a realização de mais ensaios *in vivo* e *in vitro* para a constatação efetiva da atividade dessas moléculas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos profissionais que dedicam a vida ao estudo da doença de *Alzheimer*, a seus medicamentos e à melhora da qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Li X, Yu Y, Tu Z. Pyrazole Scaffold Synthesis, Functionalization, and Applications in *Alzheimer's* Disease and Parkinson's Disease Treatment (2011–2020). *Molecules* [Internet]. 2021Fev [acesso 2021 Set 8]; 26(5): 1202. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/5/1202>.
- Barthold D, Joyce G, Ferido P, Drabo EF, Marcum ZA, Gray SL, et al. Pharmaceutical Treatment for *Alzheimer's* Disease and Related Dementias: Utilization and Disparities. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2020 [acesso 2021 Set 8]; 76(2): 579–89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825250/>.
- Sharifi-Rad M, Lankatillake C, Dias DA, Docea AO, Mahomoodally MF, Lobine D, et al. Impact of Natural Compounds on Neurodegenerative Disorders: From Preclinical to Pharmacotherapeutics. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2021 Set 8]; 9(4):1061. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1061>.
- Hussain G, Rasul A, Anwar H, Aziz N, Razzaq A, Wei W, et al. Role of Plant Derived *Alkaloids* and Their Mechanism in Neurodegenerative Disorders. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2018 [acesso em 2021 Set 8]; 14(3): 341–57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859479/>.
- Ejsmond MJ, Provenza FD. Is doping of cognitive performance an anti-herbivore adaptation? *Alkaloids* inhibiting *Acetylcholinesterase* as a case. *Ecosphere* [Internet]. 2018 [acesso em 2021 Set 8]; 9(2): e02129. Disponível em: <https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ecs2.2129>.
- Farias MPO, Wanderley AG, Alves LC, Faustino MAG. Cálculo da CI50 (concentração inibitória média) e CL50 (concentração letal média) do óleo da semente de andiroba (*Carapa guianensis*, Aubl.) sobre *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Canestrini, 1887), *Anocentor nitens* (Neumann, 1897) e *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). *Arq Inst Biol* [Internet]. 2012 Jun [acesso 2021 Set 10]; 79(2): 255–61. Disponível em <https://www.scielo.br/j/aib/a/m6bmcQXmDjqwvPNTnpwTFs/?format=pdf&lang=pt>.
- Gul A, Bakht J, Mehmood F. *Huperzine-A* response to cognitive impairment and task switching deficits in patients with *Alzheimer's* disease. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2019 [acesso em 10 Set 2021];82(1):40–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839402/>.
- Blautzik J, Keeser D, Paolini M, Kirsch V, Berman A, Coates U, et al. Functional connectivity increase in the default-mode network of patients with *Alzheimer's* disease after long-term treatment with Galantamine. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016 [acesso em 2021 Set 10]; 26(3): 602–13. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X15003892>.
- Mendes JWS, Camilo CJ, Carvalho NKG, Nonato CFA, Lima RDP, Alves DR, et al. *In vitro* antioxidant and *Acetylcholinesterase* inhibitory properties of the alkaloid fraction of *Cissampelos sympodialis* Eichler Science Direct [Internet]. 2021 Set [acesso 2011 Set 11]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0254629921001551>.
- Zhan G, Miao R, Zhang F, Chang G, Zhang L, Zhang X, et al. Monoterpene indole *Alkaloids* with *Acetylcholinesterase* inhibitory activity from the leaves of *Rauvolfia vomitoria*. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020 [acesso 2021 Set 11]; 102(104136): 104136. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206820314334>.
- Mohebbi G, Nabipour I, Vazirizadeh A, Vatanpour H, Farrokhnia M, Maryamabadi A, et al. *Acetylcholinesterase* inhibitory activity of a neurosteroidal alkaloid from the upside-down jellyfish *Cassiopea andromeda* venom. *Rev bras farmacogn* [Internet]. 2018 Set-Out [acesso 2021 Set 11]; 28(5): 568–74. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X1830067X>.
- Hulcová D, Maříková J, Korábečný J, Hošťálková A, Jun D, Kuneš J, et al. Amaryllidaceae *Alkaloids* from *Narcissus pseudonarcissus* L. cv. Dutch Master as potential drugs in treatment of *Alzheimer's* disease. *Phytochemistry* [Internet]. 2019Set [acesso 2021Set 11];165(112055):112055. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942219301979?via%3Dihub>.
- Feng Z, Chen S, Wang W, Feng L, Donge Y, Zou Y, et al. Lycodine-type *Alkaloids* from *Lycopodium casuarinoides* and their *Acetylcholinesterase* inhibitory activity. *Fitoterapia* [Internet]. 2019 Nov [acesso 2021 Set 11]; 139(104378): 104378. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X19319215>.
- Bertelli PR, Biegelmeier R, Rico EP, Klein-Junior LC, Toson NSB, Minetto L, et al. Toxicological profile and *Acetylcholinesterase* inhibitory potential of *Palicourea deflexa*, a source of β -carboline alkaloids. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology: CBP* [Internet]. 2017 Oct [acesso 2021 Set 11]; 201(28939507): 44–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939507/>.
- Zhan G, Liu J, Zhou J, Sun B, Aisa HA, Yao G. Amaryllidaceae *Alkaloids* with new framework types from *Zephyranthes candida* as potent *Acetylcholinesterase* inhibitors. *Eur J Med Chemistry* [Internet]. 2017 Fev [acesso 2021 Set 11]; 127:771–80. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523416309205>.

16. Rojas-Vera JC, Buitrago-Díaz AA, Possamai LM, Timmers LFSM, Tallini LR, Bastida J. Alkaloid profile and cholinesterase inhibition activity of five species of Amaryllidaceae family collected from Mérida state-Venezuela. *South Afr J Botany* [Internet]. 2021 Jan [acesso 2021 Set 11]; 136: 126–36. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S025462992030079X>.
17. Dong J, Cai L, Fang Y, Xiao H, Li Z, Ding Z. Proaporphine and aporphine *Alkaloids* with *Acetylcholinesterase* inhibitory activity from *Stephania epigaea*. *Fitoterapia* [Internet]. 2015 Jul [acesso 2021 Set 11]; 104: 102–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X15300149>.
18. Hamed AR, Ali SK, Soltan MM, El-Halawany AM, Hegazy UM, Hussein, AA. Kinetics and molecular docking of vasicine from *Adhatoda vasica*: An *Acetylcholinesterase* inhibitor for *Alzheimer's* disease. *South African Journal of Botany* [Internet]. 2016 [acesso 2021 Nov 19]; 104: 118–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629916000193>.
19. Moodley N, Crouch NR, Bastida J, Mas-Claret E, Houghton P. D.A. Mulholland Organ-specific production of *Alkaloids* from bulbs and seeds of *Crinum stuhlmannii* subsp. *delagoense* (Amaryllidaceae). *South Afr J Bot* [Internet]. 2021 Jan [acesso 2021 Set 12]; 136: 45–50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0254629920310322?via%3Dihub>.
20. Cheenprachaa S, Jitonnoma J, Komek M, Ritthiwigrom T, Laphookhieo S. *Acetylcholinesterase* inhibitory activity and molecular docking study of steroidal *Alkaloids* from *Holarrhena pubescens* barks. *Steroids* [Internet]. 2016 Apr [acesso 2021 Set 12]; 108: 92–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039128X16000192>.
21. Sibanyoni MN, Chaudha- Zary SK, Chen W, Adhami H, Combrincka S, Maharaj V, *et al.* Isolation, *in vitro* evaluation and molecular docking of *Acetylcholinesterase* inhibitors from South African Amaryllidaceae. *Fitoterapia* [Internet]. 2020 [acesso 2021 Set 12]; 146: 104650. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X2030232X>.
22. Taha M, Rahim F, Uddin N, Ullah I, NaveedIqbal K, Anouar EA. Exploring indole-based-thiadiazole derivatives as potent *Acetylcholinesterase* and butyrylcholinesterase enzyme inhibitors. *J Biol Macromol* [Internet]. 2021 Oct [acesso 2021 Set 12]; 188: 1025–36. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813021017244>.
23. Orhan IE, Deniz FFS, Eren G, Sener B. Molecular approach to promising cholinesterase inhibitory effect of several amaryllidaceae alkaloids: Further re-investigation. *South Afr J Bot* [Internet]. 2021 Jan [acesso 2021 Set 12]; 136: 175–81. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0254629920302441>.
24. Cortes N, Posada-Duque RA, Alvarez R, Alzate F, Berkov S, Cardona-Gómez GP, *et al.* Neuroprotective activity and *Acetylcholinesterase* inhibition of five Amaryllidaceae species: a comparative study. *Life Sci* [Internet]. 2015 Feb [acesso 2021 Set 12]; 122: 42–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529145/>.
25. Honorio P, Sainimnuan S, Hannongbua S, Sarpapakorn, P. Binding interaction of protoberberine *Alkaloids* against *Acetylcholinesterase* (AChE) using molecular dynamics simulations and QM/MM calculations. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2021 Aug [acesso 2021 Set 12]; 344: 109523. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721001599>.
26. Zhang J, Zhao S-S, Xie J, Yang J, Chen G-D, Hu D, *et al.* N-methoxy- β -carboline *Alkaloids* with inhibitory activities against A β 42 aggregation and *Acetylcholinesterase* from the stems of *Picrasma quassioides*. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020 Aug [acesso 2021 Set 12]; 101: 104043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629286/26>.
27. García-García JD, Segura-Ceniceros EP, Zaynullin RA, Kunakova RV, Vafina GF, Tsypysheva IP, *et al.* Three (–)-cytisine derivatives and 1-hydroxyquinopimaric acid as *Acetylcholinesterase* inhibitors. *Tox Reports*. 2019 [acesso 2021 Set 28]; 6: 862–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750018306954>.
28. Xiong J, Meng W-J, Zhang H-Y, Zou Y, Wang W-X, Wang X-Y, *et al.* Lycofargesiines A–F, further Lycopodium *Alkaloids* from the club moss *Huperzia fargesii*. *Phytochemistry*. 2019 Jun [acesso 2021 Set 28]; 162: 183–92. doi: 10.1016/j.phytochem.2019.03.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942219300603>.
29. Lee JP, Kang M-G, Lee JY, Oh JM, Baek SC, Leem HH, *et al.* Potent inhibition of *Acetylcholinesterase* by sargachromanol I from *Sargassum siliquastrum* and by selected natural compounds. *Bioorganic Chemistry*. 2019 [acesso 2021 Set 28]; 89: 103043. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206819304833?via%3Dihub>.
30. Wan Othman WNN, Liew SY, Khaw KY, Murugaiyah V, Litaudon M, Awang K. Cholinesterase inhibitory activity of isoquinoline *Alkaloids* from three *Cryptocarya* species (Lauraceae). *Bioorg Med Chem*. 2016 Set [acesso 2021 Set 28]; 24(18): 4464–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492195/>.
31. Plazas E, Casoti R, Avila Murillo M, Batista Da Costa F, Cuca LE. Metabolomic profiling of *Zanthoxylum* species: Identification of anti-cholinesterase *Alkaloids* candidates. *Phytochemistry*. 2019 Dez [acesso 2021 Set 28]; 168: 112128. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942219303267?via%3Dihub>

Como citar este artigo/ How to cite this article:

Mambro L, Souza NV, Silva WMB. Atividade de alcaloides inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *J Health Biol Sci*. 2022; 10(1):1-10.