

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: UTILIZAÇÃO DE ALCALOIDES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

TECHNOLOGICAL FORECASTING: USE OF THE ALKALOIDS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Francisco Rodrigo de Asevedo Mendes de Oliveira¹; George Laylson da Silva Oliveira²; Johanssy da Silva Oliveira³; Marcus Vinícius de Oliveira Barros de Alencar⁴; Rivelilson Mendes de Freitas^{5,*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

rodrigomendesufpi@hotmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

georgenota10@hotmail.com

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

marcus.alencar@qq.com

⁴ Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

johanssy@outlook.com

⁵ Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

rivelilson@pq.cnpq.br

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a desordem neurológica que mais acomete pessoas em todo o mundo. Atualmente, compostos naturais derivados de plantas como os alcaloides, podem ser uma alternativa promissora, eficaz e com menos efeitos adversos para o desenvolvimento de medicamentos para DA. O objetivo do presente estudo foi realizar uma prospecção tecnológica de alcaloides para o tratamento da DA, analisando a quantidade de registros de depósitos de pedido de patentes em cada país, por meio de bases nacionais e internacionais até o momento. Para isso, a prospecção foi realizada no Banco Europeu de Patentes, no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Banco Americano de Marcas e Patentes e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. A classificação internacional mais abundante nessa prospecção foi A61K. Considerando o ano, o maior número de patentes foi depositado nos últimos 20 anos. 53,85% das patentes encontradas foram depositadas nos Estados

Unidos, seguido da Espanha com 23,07%, República da Coréia com 15,39% e África do Sul com 7,69%.

Palavras-chave: alcaloide; doença de alzheimer; prospecção tecnológica.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurological disorder that affects more people around the world. Currently, natural compounds derived from plants such as alkaloids, may be a promising alternative, effective and with fewer side effects for the development of drugs for AD. The aim of this study was to perform a technological forecasting alkaloids for the treatment of AD, analyzing the amount of records deposits patent application in each country, through international bases yet. For this, the prospect was held at Bank European Patent Office, the seat of the World Organization of Intellectual Property, the Bank of America Patent and Trademark Office and in the database of the National Institute of Industrial Property of Brazil. The international classification most abundant in this exploration was A61K. Considering the year, the highest number of patents has been deposited in the last 20 years. 53.85% of the patents were found deposited in the United States, followed by Spain with 23.07%, the Republic of Korea with 15.39% and South Africa with 7.69%.

Key-words: alkaloid; alzheimer's disease; technological forecasting.

1. Introdução

Com aproximadamente 4,6 milhões de novos casos a cada ano, a Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais evidente no presente século e a causa mais comum de demência entre os idosos (KONRATH et al., 2012). A literatura estima que em 2040, 71% dos casos de demência podem ser observados em países em desenvolvimento como o Brasil (KALARIA et al., 2008). Nesse perspectiva, avanços em descobrir compostos naturais derivados de plantas, como metabólitos secundários extraídos de óleos essenciais, ampliam as possibilidades para o desenvolvimento de novos fármacos, que superem limitações de tratamentos convencionais (Tabela 1).

Tabela 1. Alcaloides destinados ao tratamento da doença de Alzheimer.

Alcaloides	Espécies (classificadas)	Artigo científico	Autores	Ano
stenine	<i>Stemona sessilifolia</i>	Isolation, characterization and acetylcholinesterase inhibitory activity of alkaloids from roots of <i>Stemona sessilifolia</i>	Lai colaboradores.	2013
huperzina A	<i>Huperzia serrata</i>	Production of huperzine A and other Lycopodium alkaloids in <i>Huperzia</i> species grown under controlled conditions and <i>in vitro</i>	Ishiuchi colaboradores.	2013
didehydrostemofoline e stemofoline	<i>Stemona collinsiae</i>	Acetylcholinesterase inhibitory activity of didehydrostemofoline, stemofoline alkaloids and extracts from <i>Stemona collinsiae</i> Craib roots	Kongkiatpaiboon e colaboradores.	2013

6-hydroxylycopodine e sauroxine	<i>Huperzia Saururus</i>	Study of the interaction of <i>Huperzia saururus</i> Lycopodium alkaloids with the acetylcholinesterase enzyme	Puiatti colaboradores.	e	2013
conessina, conessimin, conarrhimin e conimin	<i>Holarrhen antidysenterica</i>	Steroidal alkaloids from <i>Holarrhen antidysenterica</i> as acetylcholinesterase inhibitors and the investigation for structure–activity relationships	Yang colaboradores.	e	2012
6-hydroxycrinamine	<i>Boophane disticha</i>	Cytotoxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of an isolated crinine alkaloid from <i>Boophane disticha</i> (Amaryllidaceae)	Adewusi colaboradores.	e	2012
bisbenzylisoquinoline	<i>Abuta grandifolia</i> (Mart.)	New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from <i>Abuta grandifolia</i>	Cometa colaboradores	e	2012
narciprimine	<i>Cyrtanthus contractus</i>	Isolation of narciprimine from <i>Cyrtanthus contractus</i> (Amaryllidaceae) and evaluation of its acetylcholinesterase inhibitory activity	Nair colaboradores.	e	2011
leptomerine	<i>Esenbeckia leiocarpa</i>	Alkaloids from Stems of <i>Esenbeckia leiocarpa</i> Engl. (Rutaceae) as Potential Treatment for Alzheimer Disease	Cardoso-Lopes colaboradores.	e	2010
coronaridina e voacangina	<i>Ervatamia hainanensis</i>	Indole alkaloids from <i>Ervatamia hainanensis</i> with potent acetylcholinesterase inhibition activities	Zhan colaboradores.	e	2010

Fonte: Autoria Propria (2013).

A principal abordagem atualmente de tratamento para a Doença de Alzheimer é centrada na terapia de reposição de déficits na neurotransmissão colinérgica cortical, como o uso de anticolinesterásicos para amplificar a ação fisiológica da acetilcolina (ACh) em pacientes com Doença de Alzheimer (PUIATTI et al., 2013). Embora, drogas sintéticas como o donepezil, neostigmina e rivastigmina estão disponíveis para o tratamento sintomático da Doença de Alzheimer, a busca por novas moléculas a partir dos produtos naturais ganhou muita atenção por parte dos pesquisadores em todo o mundo. Entre estes produtos naturais, os alcalóides são considerados os candidatos mais promissores para o tratamento da Doença de Alzheimer devido às suas estruturas químicas, os quais geralmente têm em comum a presença de átomo(s) de nitrogênio em um anel cíclico. Por exemplo, o primeiro inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE) conhecido foi fisostigmina, um alcalóide isolado pela primeira vez em 1864 a partir de *Physostigma venenosum* Balf, o qual foi utilizado na terapia antes da descoberta da ACh como neurotransmissor. No entanto, a fisostigmina é bastante polar, sendo distribuído por todo o corpo, e apenas uma pequena quantidade atinge o sistema nervoso central. Modificações moleculares da estrutura de alcalóides de fisostigmina levaram ao desenvolvimento do seu análogo rivastigmina, um composto sintético, com um melhor perfil terapêutico e segurança. No entanto, a busca permanente por novos inibidores da AChE ainda é amplamente necessário.

Dadas as considerações abordado nos parágrafos anteriores e demonstrado na Tabela 1, o presente estudo teve por objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre os alcalóides implações

para o tratamento da Doença de Alzheimer, por meio de buscas de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos. Considerando que existem volumes cada vez maiores de informações disponíveis em bases de dados tecnológicos, as análises de patentes é essencialmente útil para a realização de pesquisas e consequentemente obtenção de informações na área de produtos naturais. Por isso, o presente trabalho foi realizado em cima de um levantamento de patente, sendo esse procedimento de pesquisa em patentes relativamente novo.

2. Metodologia

A presente prospecção tecnológica foi realizada pelo levantamento dos pedidos de patentes depositados no European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e na base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil.

O foco da presente pesquisa é a utilização dos alcaloides com implicações o tratamento da Doença de Alzheimer e por isso, as palavras-chaves levada em consideração foram os termos alcaloide(s) ou *alkaloid(s)*, Doença de Alzheimer ou *Alzheimer's Disease*. As combinações de termos, alcaloide(s) e Doença de Alzheimer ou "*alkaloid(s) and Alzheimer's Disease*" também foram utilizadas para o desenvolvimento desse trabalho. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português para a busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. A periodicidade da presente pesquisa foi realizada no mês de Julho de 2013.

A presente análise compreendeu todos os pedidos de patente existentes até o momento considerando a Classificação Internacional de Patentes (CIP), o ano, o país de depósito bem como sua classificação quanto a classe e subclasse.

3. Resultados e Discussão

Muitas informações tecnológicas podem ser encontradas em publicações de patentes, que são consideradas como uma fonte essencial de conhecimento científico tecnológico e que possui informações sobre o número da publicação, número de registro, título da invenção, nome do inventor, classificação internacional de patentes (CIP), resumo e uma descrição detalhada da invenção e reivindicações (MONTECCHI; RUSSO; LIU, 2013). O monitoramento tecnológico constitui uma análise estratégica que permite uma melhor previsibilidade sobre o desenvolvimento de determinado produto e consequente impacto social. Por conseguinte, a avaliação de patentes de

produtos naturais para desordens neurodegenerativas é necessária, quando consideradas as doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, que acometem grandes populações (KONRATH et al., 2012).

Mediante análise das palavras-chave e seus cruzamentos foi avaliado o número de pedidos de patentes depositados por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 2).

Tabela 2. Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases do INPI, USPTO, EPO e WIPO.

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO
Alcaloide ou <i>Alkaloid</i>	11	90	3.760	1.394
Doença de Alzheimer ou <i>Alzheimer Disease</i>	117	491	1.212	11.118
Alcaloide e Doença de Alzheimer ou <i>Alkaloid and Alzheimer Disease</i>	0	5	0	13

Fonte: Autoria Propria (2013).

Foram encontrados vários processos envolvendo os termos Alcaloide ou *Alkaloid*, Doença de Alzheimer ou *Alzheimer Disease* principalmente nas bases EPO e WIPO. Contudo, quando combinados os termos Alcaloide ou *Alkaloid* e Doença de Alzheimer ou *Alzheimer Disease* foi observado uma redução substancial no número de pedidos de patentes, onde a USPTO possui 5 pedidos, enquanto que a WIPO possui 13. Ao considerar que os 5 pedidos encontrados na base USPTO foram encontrados em duplicidade na base WIPO, o resultado diminui o número de documetos na pesquisa, restando apenas 13 processos (Tabela 3).

3.1. Patentes depositadas na USPTO e WIPO

De acordo com a Tabela 3, os Estados Unidos são os maiores detentores de patentes envolvendo alcaloides para o tratamento da Doença de Alzheimer, possuindo 7 processos, 53,85% do total de depósitos, seguido da Espanha com 23,07%, República da Coreia com 15,39% e da África do Sul com 7,69%.

Considerando o ano de depósito de pedido das patentes, foi verificado um número maior de pedidos (7 processos), desde o início do século XXI até o presente momento o que demonstra um aumento na pesquisa por novos agentes derivados de plantas medicinais para o tratamento da DA.

As patentes são classificadas de acordo com a aplicação. Nesse contexto, nossos resultados apresentam 2 seções: A (Necessidades Humanas) e C (Química; Metalurgia). Assim, a seção A é a mais encontrada, com 7 patentes, seguida pela seção C, com 6, evidenciando maior utilização de patentes para necessidades humanas.

Dentre os 13 depósitos de patentes encontrados, 7 estão inseridas na subclassificação A61K, que corresponde à preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, já os 6

registros restantes estão alocados na subclassificação C07D, que engloba contendo compostos heterocíclicos que evidencia a utilização de componentes de produtos naturais na pesquisa e desenvolvimentos de novos protótipos para a terapêutica da doença de Alzheimer.

Tabela 3. Total de depósitos de patentes cruzando os termos alcaloide e Doença de Alzheimer.

Nº do Processo	Título	CIP	País	Ano
13574215	Use of at Least One Isoquinoline Compound of Formula I, Pharmaceutical Composition for Treating or Preventing Neurodegenerative Diseases and Method for Treating or Preventing Neurodegenerative Diseases	A61K	US	2012
2526947	Use of at Least One Isoquinoline Compound of Formula I, Pharmaceutical Composition for Treating or Preventing Neurodegenerative Diseases and Method for Treating or Preventing Neurodegenerative Diseases	A61K	EP	2012
1020050116200	Alkaloid Derivative Compounds Having Memory-Improving Activity Which Inhibit Activity of Acetylcholine Esterase and Pharmaceutical Composition for Prevention and Treatment of Dementia Comprising Same	C07D	KR	2005
20030012831	Process for the Isolation of Galanthamine	C07D	US	2003
20020028802	Process for the Isolation of Galanthamine	A61K	US	2002
20010001100	Process for the Isolation of Galanthamine	A61K	US	2001
6194404	Process for the Isolation of Galanthamine	A61K	US	2001
5877172	Process for Isolating Galanthamine	C07D	US	1999
100220087	Agrocycbenin Compound Useful as Prolyl Endopeptidase Inhibitors and Preparation Thereof	C07D	KR	1999
0815112	Process for Isolating Galanthamine	C07D	EP	1998
0804186	Indole Diterpene Alkaloid Compounds	C07D	EP	1997
1996/02140	A Process for the Isolation of Galanthamine	A61K	ZA	1996
5541208	Indole Diterpene Alkaloid Compounds	A61K	US	1996

US (Estados Unidos); EP (Espanha); KR (República da Coréia); ZA (África do Sul). CIP: Classificação Internacional de Patentes.

Fonte: Autoria Propria (2013).

Complementando essa prospecção tecnológica foi realizada uma análise da literatura. A busca foi feita associando os termos “*Alkaloid e Alzheimer Disease*” e foram encontrados 2.971 artigos na base de dados *ScienceDirect* (<http://www.sciencedirect.com>), 1.472 na *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), 699 no *Springer Link* (<http://www.springer.com>) e 246 na *Web of Knowledge* (<http://wokinfo.com>). Quando esses resultados, com relação à quantidade de artigos publicados, são comparados os dados da Tabelas 2, pode ser observado que a maioria das produções científicas relacionadas aos alcaloides e Doença de Alzheimer são publicados na forma de artigos científicos e consequentemente os pesquisadores não solicitam pedidos de patentes para a atividade farmacológica ou para a composição de alguma formulação farmacêutica contendo alcaloides, já que somente 13 patentes foram encontrados. Como abordado na introdução, os alcaloides são compostos que ocorrem naturalmente em várias espécies de plantas e que possuem uma vasta gama de atividades farmacológicas, sendo bastantes promissores para o tratamento da Doença de Alzheimer. Dessa forma, muitos das pesquisas desenvolvidas com alcaloides podem ser

protegidos e publicados na forma de patentes, levando em consideração as classes de estruturas químicas e suas aplicações terapêuticas em doenças neurodegenerativas.

Esses dados revelam que apesar dos progressos significativos na compreensão dos sistemas biológicos e mecanismos envolvidos em distúrbios do sistema nervoso central, o uso deste conhecimento para realizar ganhos práticos em tratamento da doença de Alzheimer tem sido paulatino (ROTH; CONN, 2008).

A capacidade de inovar do homem ultrapassa sobremaneira a capacidade de inovação que têm resultados sustentáveis para sociedade (ELLWOOD; PANDZA, 2013). Deste modo, atribuir valor agregado a um produto tem sido um dos grandes entraves à serem superados na ciência.

O conhecimento que muitos potenciais medicamentos não são autorizados em etapas da pesquisa clínica, impossibilitando seu lançamento como um produto final com impacto sócio-econômico, e que diversos fatores contribuem para isso, dentre eles, a maioria das buscas de terapias, foi direcionada à patologia amiloide, em detrimento aos outros caminhos da doença. É também evidente, que muitos candidatos progrediram à Fase III, com base em interpretação supervalorizada de dados da Fase II (CORBETT et al., 2012).

Avanços em estratégias terapêuticas para Doença de Alzheimer que retardem o início e a progressão da doença pode reduzir de forma significativa da carga global e melhorando a qualidade de vida da população. Entretanto, para testar a eficácia de compostos e levar a terapia para as pessoas o quanto antes possível, há uma necessidade urgente de colaboração entre instituições acadêmicas, da indústria e organizações reguladoras para o estabelecimento de normas e redes para a identificação e qualificação dos candidatos ao tratamento (HAMPEL et al., 2010).

4. Conclusões

Considerando as quatro bases consultadas a magnitude das pesquisas científicas com alcaloides para o tratamento da Doença de Alzheimer, poucos estudos chegaram a ser protegidos, e consequentemente disponibilizados a sociedade em forma de produto. Tendo em vista, o apelo mundial é necessário mensurar que há uma busca mundial pela descoberta de novos tratamentos para doenças neurológicas que atuem tanto na sintomatologia, bem como em sua prevenção. Em suma, há uma grande necessidade de transferir tecnologia, principalmente, aos portadores do mal de Alzheimer que sofrem pela falta de um tratamento seguro e eficaz.

Referências

- ADEWUSI, E.A.; FOUCHE, G.; STEENKAMP, V. Cytotoxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of an isolated crinine alkaloid from *Boopha disticha* (Amaryllidaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, n. 2, p. 572-578, 2012.
- ANEKONDA, T.S.; REDDY, P.H. Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? **Brain Research Reviews**, v. 50, n. 2, p. 361-376, 2005.
- CONN, P.J.; ROTH, B.L. Opportunities and Challenges of Psychiatric Drug Discovery: Roles for Scientists in Academic, Industry, and Government Settings. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 2048-2060, 2008.
- COMETA, M.F.; FORTUNA, S.; PALAZZINO, G.; VOLPE, M.T.; SALGADO, E.R.; NICOLETTI, M.; TOMASSINI, L. New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 3, p. 476-480, 2012.
- CORBETT, A.; PICKETT, J.; BURNS, A.; CORCORAN, J.; DUNNETT, S.B.; EDISON, P.; HANG, J.J.; HOLMES, C.; JONES, E.; KATONA, C.; KEARNS, I.; KEHOE, P.; MUDHER, A.; PASSMORE, A.; SHEPHERD, N.; WALSH, F.; BALLARD, C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 11, p. 833-846, 2012.
- ELLWOOD, P.; PANDZA, K. Strategic and ethical foundations for responsible innovation. **Research Policy**, v. 42, n. 5, p. 1112-1125, 2013.
- HAMPEL, H.; FRANK, R.; BROICH, K.; STEFAN, J.T.; KATZ, R.G.; HARDY, J.; HIERHOLZ, K.; BOKDE, A.L.W.; JESSEN, F.; HOESSLER, Y.C.; SANHAI, W.R.; ZETTERBERG, H.; WOODCOCK, J.; BLENNOW, K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, p. 560-574, 2010.
- ISHIUCHI, K.; PARK, J.; LONG, R.M. GANG, D.R. Production of huperzine A and other Lycopodium alkaloids in *Huperzia* species grown under controlled conditions and *in vitro*. **Phytochemistry**, v. 91, p. 208-219, 2013.
- IVINSON, A.J.; LANE, R.; MAY, P.C.; HOSFORD, D.A.; CARRILLO, M.C.; SIEMERS, E.R. Partnership between academia and industry for drug discovery in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 4, n. 2, p. 80-88, 2008.
- KALARIA, R.N.; MAESTRE, G.E.; ARIZAGA, R.; FRIEDLAND, R.P.; GALASKO, D.; HALL, K.; LUCHSINGER, J.A.; OGUNNIYI, A.; PERRY, E.K.; POTOCHNIK, F.; PRINCE, M.; STEWART, R.; WIMO, A.; ZHANG, Z.; ANTUONO, P. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. **THE LANCET Neurology**, v. 7, n. 9, p. 812-826, 2008.
- KONGKIATPAIBOON, S.; ROJSANGA, P.; PATTARAJINDA, V.; GRITSANAPAN, W. Acetylcholinesterase inhibitory activity of didehydrostemofoline, stemolofoline alkaloids and extracts from *Stemona collinsiae* Craib roots. **Pharmacognosy Journal**, v. 5, n. 2, p. 56-59, 2013.
- KONRATH, E.L.; NEVES, B.M.; LUNARDI, P.S.; PASSOS, C.S.; PIRES, A.S.; ORTEGA, M.G.; GONÇALVES, C.A.; CABRERA, J.L.; MOREIRA, J.C.F.; HENRIQUES, A.T. Investigation of the *in vitro* and *ex vivo* acetylcholinesterase and antioxidante activities of traditionally used *Lycopodium* species from South America on alkaloid extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 58-67, 2012.

LAI, D.; YANG, Z.; XUE, W.; SHENG, J.; SHI, Y.; YAO, X. Isolation, characterization and acetylcholinesterase inhibitory activity of alkaloids from roots of *Stemona sessilifolia*. **Fitoterapia**, v. 89, p. 257-264, 2013.

LARSEN, M.M.; ADSERSEN, A.; DAVIS, A.P.; LIEDÓ, M.D.; JÄGER, A.K.; ROSTED, N. Using a phylogenetic approach to selection of target plants in drug discovery of acetylcholinesterase inhibiting alkaloids in Amaryllidaceae tribe Galantheae. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 38, n. 5, p. 1026-1034, 2010.

LOPES, E.M.C.; MAIER, J.A.; SILVA, M.R.; REGASINI, L.O.; SIMOTE, S.Y.; LOPES, N.P.; PIRANI, J.R.; BOLZANI, V.S.; YOUNG, M.C.M. Alkaloids from Stem of *Esenbeckia leiocarpa* Engl. (Rutaceae) as Potential Treatment for Alzheimer Disease. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 9205-9213, 2010.

MONTECCHI, T.; RUSSO, D.; LIU, Y. Searching in Cooperative Patent Classification: Comparison between keyword and concept-based search. **Advanced Engineering Informatics**, v. 27, n. 3, p. 335-345, 2013.

NAIR, J.J.; AREMU, A.O.; STADEN, J. Isolation of narciprimine from *Cyrtanthus contractus* (Amaryllidaceae) and evaluation of its acetylcholinesterase inhibitory activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 3, p. 1102-1106, 2011.

PUIATTI, M.; BORIONI, J.L.; VALLEJO, M.G.; CABRERA, J.L.; AGNESE, M.A.; ORTEGA, M.G.; PIERINI, A.B. Study of the interaction of *Huperzia saururus* Lycopodium alkaloids with the acetylcholinesterase enzyme. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 44, p. 136-144, 2013.

YANG, Z.D.; DUAN, D.Z.; XUE, W.W.; YAO, X.J.; SHUO, L. Steroidal alkaloids from *Holarrhena antidysenterica* as acetylcholinesterase inhibitors and the investigation for structure-activity relationships. **Life Sciences**, v. 90, p. 929-933, 2012.

ZHAN, Z.J.; YU, Q.; WANG, Z.L.; SHAN, W.G. Indole alkaloids from *Ervatamia hainanensis* with potent acetylcholinesterase inhibition activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 21, p. 6185-6187, 2010.

Recebido: 13/09/2013

Aprovado: 12/02/2014