

Universidade Federal de Uberlândia
Instituto de Ciências Biomédicas
Curso de Graduação em Biomedicina

Isabelle Rodrigues de Pontes

**EFEITOS DE PLANTAS DO GÊNERO *ANNONA* SOBRE AS PRINCIPAIS
DOENÇAS QUE ACOMETEM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

UBERLÂNDIA

2023

Isabelle Rodrigues de Pontes

**EFEITOS DE PLANTAS DO GÊNERO *ANNONA* SOBRE AS PRINCIPAIS
DOENÇAS QUE ACOMETEM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Borges Bispo-da-Silva

UBERLÂNDIA

2023

Isabelle Rodrigues de Pontes

**EFEITOS DE PLANTAS DO GÊNERO *ANNONA* SOBRE AS PRINCIPAIS
DOENÇAS QUE ACOMETEM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Borges Luiz Bispo-da-Silva

Banca examinadora

Prof. Dr. Luiz Borges Bispo-da-Silva

Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia, MG

Profa. Dra. Celene Maria de Oliveira Simões Alves

Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia, MG

Profa. Dra. Érika Renata Barbosa Neiro

Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia, MG

Uberlândia, 24 de novembro de 2023

Agradecimentos

Agradeço profundamente aos meus pais por confiarem em mim e dedicarem todos os esforços para que eu alcançasse meus sonhos

Agradeço à minha avó, cujo apoio incondicional foi uma constante em toda a minha vida

Agradeço aos meus amigos, que se tornaram minha segunda família e forneceram todo o apoio ao longo dessa jornada

Agradeço ao Guilherme, meu parceiro de vida que esteve ao meu lado oferecendo suporte inabalável para concretizar meu sonho

Agradeço à minha psicóloga por me ajudar a recuperar a confiança em minha própria capacidade

Agradeço ao meu orientador pelos valiosos ensinamentos e pela compreensão

Resumo

O sistema nervoso central (SNC) desempenha um papel crucial em várias funções do corpo humano, incluindo respostas, sensações, movimentos, emoções e memória. Portanto, é de grande relevância compreender os mecanismos das patologias que podem afetá-lo. Diversos estudos demonstram o potencial terapêutico de plantas medicinais sobre essas condições. As espécies do gênero *Annona* são tradicionalmente utilizadas por diversos povos e oferecem perspectivas promissoras no tratamento de distúrbios do SNC. Contudo, vale destacar que algumas substâncias provenientes da *Annona* foram relacionadas a efeitos adversos, contribuindo para a patogênese de condições como o parkinsonismo atípico (PA). No entanto, a literatura carece de estudos abrangentes que tratem tanto sobre os efeitos benéficos quanto sobre os efeitos adversos das plantas desse gênero. O objetivo desta revisão é relatar os impactos das plantas pertencentes ao gênero *Annona* sobre o SNC, destacando os principais metabólitos secundários responsáveis pelos efeitos farmacológicos mais significativos, além de analisar os benefícios e malefícios para a saúde associados a essas plantas. Durante a pesquisa, foram identificados efeitos ansiolítico-símile, antidepressivo-símile, antiepilético, sedativo, hipnótico, neuroprotetor e pró-parkinsoniano. De maneira geral, as espécies de *Annona* exibiram potencial modulatório sobre os sistemas gabaérgico e monoaminérgico, destacando-se também por sua ação inibitória notável sobre o complexo I da cadeia transportadora de elétrons. As evidências demonstram que as espécies desse gênero possuem uma variedade de metabólitos secundários, dos quais se destacam os flavonoides, alcaloides e acetogeninas. Os efeitos contraditórios que essas plantas apresentam em diferentes estudos podem estar relacionados a essa variedade fitoquímica. São indispensáveis estudos adicionais com o intuito de aprofundar a compreensão desses efeitos antagônicos, investigando os mecanismos de ação pelos quais ocorrem, assim como o comportamento dos organismos testados frente a distintas doses e compostos.

Palavras-chave: acetogeninas, *Annona*, gabaérgico, pró-parkinsoniano, sistema nervoso central.

Abstract

The central nervous system (CNS) plays a crucial role in various functions of the human body, including responses, sensations, movements, emotions, and memory. Therefore, understanding the mechanisms of pathologies that can affect it is of great importance. Several studies demonstrate the therapeutic potential of medicinal plants for these conditions. Species of the *Annona* genus are traditionally used by diverse cultures and offer promising prospects in the treatment of CNS disorders. However, it is worth noting that some substances from *Annona* have been associated with adverse effects, contributing to the pathogenesis of conditions such as atypical parkinsonism (AP). However, the literature lacks comprehensive studies addressing both the beneficial and adverse effects of plants in this genus. The aim of this review is to report the impacts of plants belonging to the *Annona* genus on the CNS, highlighting the main secondary metabolites responsible for the most significant pharmacological effects, and analyzing the health benefits and drawbacks associated with these plants. During the research, anxiolytic-like, antidepressant-like, antiepileptic, sedative, hypnotic, neuroprotective, and pro-parkinsonian effects were identified. Overall, *Annona* species exhibited modulatory potential on the GABAergic and monoaminergic systems, standing out for their notable inhibitory action on complex I of the electron transport chain. Evidence shows that species in this genus possess a variety of secondary metabolites, including flavonoids, alkaloids, and acetogenins. The contradictory effects presented by these plants in different studies may be related to this phytochemical diversity. Further studies are essential to deepen the understanding of these antagonistic effects, investigating the mechanisms of action and the behavior of organisms tested under different doses and compounds.

Keywords: acetogenins, *Annona*, GABAergic, pro-parkinsonian, central nervous system.

LISTA DE ABREVIACOES

3NT - 3-nitrotirosina

5-HT - serotonina

AAL - extrato das folhas de *A. atemoya*

ACh - acetilcolina

AChe - extrato hexânico de folhas de *A. cherimola*

AChE - acetilcolinesterase

ACs - anticorpos

AD - pós-descarga

ADs - antidepressivos

AMPC - adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

AGE - extrato de *A. glabra*

ALP - extrato de polissacarídeos derivados de folhas de *A. muricata*

Ap - extrato de *A. purpurea*

As2 - cristais de *A. senegalensis*

Av-EtOH - extrato etanólico das folhas de *A. vepretorum*

BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro

*B*_{max} - capacidade de ligação máxima

BUSP - buspirona

BUP - bupropiona

CA - ácido cafeíco

cAMP - monofosfato cíclico de adenosina

CBZ - carbamazepina

CLIMI - clomipramina

DA - dopamina

DZP – diazepam

EEG - eletroencefalograma

EF - fração acetato de etil

EGFR - receptor do fator de crescimento epidérmico

EHFAC - extrato hidroetanólico das folhas de *A. coriacea*

EMM - extrato de casca da raiz

EO- β CD - óleo essencial de *A. vepretorum* complexado com β -ciclodextrina

EO – óleo essencial de *A. vepretorum*

FLU - flumazenil

FLX - fluoxetina

GABA - ácido gama-aminobutírico

GPX - glutationa peroxidase eritrocitária

HBT - teste do *hole-board*

HLEAM - extrato hidroalcoólico das folhas de *A. muricata*

IMI - imipramina

IOD - densidade óptica integrada

ISRS - inibidor seletivo da recaptção de serotonina

KA - *kaur-16-en-19-oic acid*

LC - teste do labirinto em cruz elevado

MDA - malondialdeído

MRT - tempo médio de recuperação

MSD - Manual Merck de Diagnóstico e Terapia

Na⁺ - sódio

NADH - dinucleótido de nicotinamida e adenina

NC - número de cruzamentos

NE - número de entradas

NMDA - N-metil-D-aspartato

NO - óxido nítrico

NT3 - neurotrofina 3

OXO - oxotremorina

PA - Parkisonismo atípico

PAT - teste de evitação passiva

PBB - pentobarbital

PD - Doença de Parkinson

PSP - Paralisia supranuclear progressiva

PTX - picrotoxina

PTZ - pentilenotetrazol

RAM - teste do labirinto de braço radial

ROS - espécies reativas de oxigênio

RSV - resveratrol

RR - teste de *rotarod*

SOD - superóxido dismutase

TA - extrato de alcaloides das partes aéreas da *A. cherimola*

TCA - teste do campo aberto

TI - tempo de imobilidade

TNF - teste do nado forçado

TrkB - receptor de tropomiosina quinase B

TP - tempo de permanência

TSC - teste de suspensão da cauda

TTX - tetrodotoxina

WT - *wild type*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Contextualização	11
1.2. Gênero <i>Annona</i>	12
1.3. Testes comportamentais empregados em estudos pré-clínicos	12
1.3.1. Teste do campo aberto (TCA)	13
1.3.2. Teste do labirinto em cruz elevado (LC)	13
1.3.3. Teste de suspensão da cauda (TSC)	14
1.3.4. Teste do nado forçado (TNF)	14
1.3.5. Teste de <i>rotarod</i> (RR)	14
1.3.6. Teste do <i>hole-board</i> (HBT)	14
1.3.7. Teste de acinesia induzido por reserpina	15
1.3.8. Teste da caixa claro-escuro	15
1.3.9. Teste do comportamento de enterrar	15
1.3.10. Teste de Evitação Passiva (PAT)	15
1.3.11. Teste do labirinto em Y	16
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. METODOLOGIA	17
5. RESULTADOS e DISCUSSÃO	18
5.1. Levantamento e análise dos trabalhos	18
5.2. Efeito ansiolítico-símile	20
5.3. Efeito antidepressivo-símile	23
5.4. Efeito anticonvulsivante, sedativo e/ou hipnótico	24
5.5. Efeito pró-parkinson	29
5.6. Efeito neuroprotetor	32
6. CONCLUSÃO	35
7. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

1.1. Contextualização

O sistema nervoso central (SNC) compreende estruturalmente o encéfalo e a medula espinhal (THAU *et al.*, 2023). O encéfalo é responsável por elaborar respostas a alterações periféricas, evocar sensações, controlar movimentos, elaborar emoções, possibilitar a comunicação e a aquisição e consolidação de memórias, enquanto a medula espinhal relaciona-se com o trânsito de informações da periferia para o encéfalo e deste para a periferia, além de participar de arcos reflexo motores locais (LUDWIG *et al.*, 2023).

As desordens que afetam o SNC estão vinculadas a malformações ou danos estruturais e funcionais. Essas condições englobam tanto doenças congênitas e de neurodesenvolvimento quanto distúrbios que podem surgir ao longo da vida (Organização Mundial da Saúde, 2022). Os sinais e sintomas que podem estar associados a essas desordens incluem movimentos excessivos, deterioração crônica das funções motoras, problemas de memória, dores de cabeça, parestesias, entre outros, os quais têm impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (LUDWIG *et al.*, 2023).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), é previsto que uma a cada três pessoas desenvolverá alguma desordem neurológica ao longo de sua vida. De acordo com Brunetti (2023), estima-se que 1 em cada 9 pacientes com alguma doença que acomete SNC venha a falecer por conta dela. Esses dados ressaltam a relevância do funcionamento adequado do SNC e sua influência crucial na saúde humana, tornando o estudo das desordens deste sistema de extrema importância.

No âmbito dos transtornos mentais, a OMS, em sua maior revisão mundial sobre saúde mental desde a virada do século, revelou que esses transtornos constituem a principal causa de incapacidade. Aproximadamente 10% da população mundial, 720 milhões de pessoas à época, sofria com algum tipo de transtorno mental. No Brasil, líder no ranking de ansiedade e depressão na América Latina, estima-se que cerca de 19 milhões de pessoas enfrentam esses transtornos, e apenas uma pequena parcela das pessoas necessitadas tem acesso a tratamentos eficazes (OMS, 2022).

Nesse sentido, inúmeros estudos têm demonstrado o potencial terapêutico das plantas medicinais no tratamento de desordens do SNC, incluindo doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Muitas dessas pesquisas são fundamentadas no uso tradicional das plantas por diferentes populações, como é o caso das plantas do gênero *Annona*. Essas descobertas abrem caminho para opções terapêuticas promissoras que podem trazer benefícios significativos para os pacientes que enfrentam essas condições de saúde (RAHMAN *et al.*, 2021; DA COSTA *et al.*, 2023), oportunizando, a depender das políticas de assistências à saúde adotadas, maior acesso ao tratamento farmacológico. Por outro lado, os estudos de produtos naturais possibilitam indicar a exposição à metabólitos secundários originados de algumas espécies como agentes que favorecem o desenvolvimento de distúrbios do SNC ou, quiçá, que os causem, permitindo a elaboração de estratégias profiláticas nesses casos.

1.2. Gênero *Annona*

A família Annonaceae abrange aproximadamente 135 gêneros, entre os quais se destaca o da *Annona*, predominantemente nativo de regiões tropicais e subtropicais, sendo amplamente reconhecido na flora brasileira como um dos mais relevantes dentro da família Annonaceae. Composto por cerca de 162 espécies (CHATROU *et al.*, 2012), o gênero *Annona* tem sido extensivamente utilizado na medicina tradicional devido às suas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e tranquilizantes (LOPES e MELLO-SILVA, 2014). Outros estudos demonstram que espécies deste gênero também possuem efeitos anticancerígeno, antioxidante, antimicrobiano e antiparasitário (VEISAGA *et al.*, 2023; ARRUDA *et al.*, 2023; VINDHYA, 2023; SOUZA *et al.*, 2008).

As plantas do gênero *Annona* são consumidas de diversas maneiras. Por exemplo, a *A. muricata*, conhecida como "graviola" no Brasil, tem seus frutos utilizados na preparação de xaropes, doces e bebidas. Além disso, estudos destacam a presença de compostos bioativos não apenas nos frutos, mas também nas cascas, sementes e raízes da planta, partes que são aproveitadas em medicamentos tradicionais (MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2015).

Diferentes espécies pertencentes ao gênero *Annona* têm sido alvo de pesquisas que revelam resultados significativos sobre as funções do SNC. A *A. muricata* é reconhecida na medicina tradicional devido a suas propriedades tranquilizantes e de sedação (HASRAT *et al.*, 1997), enquanto a *A. cherimola* demonstrou efeitos semelhantes aos de antidepressivos (ADs) em ratos (MARTÍNEZ-VÁZQUEZ *et al.*, 2012). No trabalho de REJÓN-ORANTES *et al.* (2011) a *A. purpurea* exibiu efeito ansiolítico-símile em ratos, enquanto a *A. glabra* evidenciou ação neuroprotetora contra peroxidação lipídica em ratos neonatos durante um processo neurodegenerativo causado por etanol (MA H., HAN J., DONG Q., 2018). Além disso, a *A. diversifolia* revelou propriedades antiepiléticas em ratos (GONZÁLEZ-TRUJANO *et al.*, (2009).

Apesar dos efeitos benéficos já conhecidos das plantas do gênero *Annona*, estudos conduzidos nas ilhas de Saint-Martin e Saint-Barthélemy, Martinica e Guadalupe, região conhecida como "Caribe francês", apontam para um potencial neurotóxico dessas plantas sobre neurônios dopaminérgicos *in vitro*. Essa observação parece ser a explicação mecanística para a possível associação do consumo dessas plantas e ao desenvolvimento de parkinsonismo atípico (PA), cuja incidência mostrou-se anormalmente elevada naquela região (LANNUZEL *et al.*, 2002).

1.3. Testes comportamentais empregados em estudos pré-clínicos

Com o objetivo de facilitar a compreensão e conclusão dos resultados derivados dos estudos revisados nesta análise, torna-se essencial fornecer uma explicação explicações, sobre dos testes amplamente empregados pelos diferentes autores, o que passaremos a fazer a seguir em linha gerais.

1.3.1. Teste do campo aberto (TCA)

O TCA é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar qualitativamente e quantitativamente a atividade exploratória e locomotora de roedores quando introduzidos em um ambiente desconhecido. Esse teste envolve o posicionamento dos animais em uma caixa com a parte superior aberta e o piso subdividido em quadrados, permitindo a análise dos seguintes parâmetros:

1. Número de cruzamentos (NC)/locomoção: esse parâmetro é utilizado para avaliar a locomoção do animal, contabilizando o número de vezes que ele cruza entre os quadrados.

2. Número de *rearings* (ficar em pé sobre as patas traseiras): essa é uma postura adotada pelo roedor com a finalidade de explorar o ambiente, sendo registrado o número de vezes que o animal a adota.

3. Número de vezes que o animal se desloca até o centro do aparato: esse comportamento é considerado um indicativo de exploração e de disposição para assumir riscos.

4. Número de *freezing* (congelamento): Esse comportamento refere-se à imobilidade voluntária do animal, uma resposta defensiva diante de uma situação de risco. Também pode surgir devido ao condicionamento. Por exemplo, é possível empregar um choque no pé para instigar o comportamento de congelamento. Ao associar um sinal auditivo ou visual ao choque nas patas, os animais tendem a congelar em resposta apenas ao estímulo sensorial (ou seja, sem qualquer choque no pé), demonstrando uma associação aprendida (CARTER e SHIEH, 2015; RODGERS, 2010).

5. Estereotipias: este termo refere-se a comportamentos repetitivos que ocorrem sobretudo em animais com alterações cerebrais. No CA, a estereotipia pode ser inferida pela contagem do número de vezes/tempo que o animal apresenta ou permanece realizando o comportamento de autolimpeza (*grooming*), que é a atividade de esfregar o corpo com as patas ou boca e esfregar a cabeça com as patas, e o comportamento de cheirar (VALVASSORI, 2017). Cabe ressaltar que a autolimpeza é um comportamento complexo que pode ter inúmeras e controvertidas interpretações.

1.3.2. Teste do labirinto em cruz elevado (LC)

O LC é um importante instrumento na pesquisa de comportamentos relacionados à ansiedade e no estudo de novas drogas para o tratamento dessa condição. O teste consiste em colocar o animal em uma barra em formato de cruz com braços abertos e fechados, a cerca de 30 a 50 cm do chão. Alguns dos parâmetros avaliados são o número de entradas (NE) e o tempo de permanência (TP) nos braços abertos e fechados. A diminuição na exploração dos braços abertos do labirinto observada nos roedores está associada à tigmotaxia, uma reação na qual o animal permanece próximo a superfícies verticais, como parte de seu repertório defensivo natural (CAROBREZ e BERTOGLI, 2005), enquanto animais tratados com ansiolíticos mostram muito menos evitação dos braços abertos (REJÓN-ORANTES *et al.*, 2011; TREIT, MENARD, ROYAN, 1993; PINTO *et al.*, 2012).

1.3.3. Teste de suspensão da cauda (TSC)

O TSC foi relatado pela primeira vez por Steru *et al.* em 1985, e consiste em suspender o roedor pela cauda em alguma superfície, sendo registrados os movimentos do animal. Os parâmetros avaliados são os períodos de agitação e imobilidade, sendo que os ADs diminuem a duração da imobilidade. Este teste é baseado na teoria do "desespero comportamental" de Porsolt (1981), que preconiza que um animal submetido a uma situação sem solução e aversiva alterna entre dois tipos de comportamentos, intensa atividade motora com gasto de energia e imobilidade com economia de energia, os achados de Steru *et al.*, (1985) e Porsolt (1981) sugerem que os ADs modificam o equilíbrio entre essas formas de comportamento em favor da busca do escape da situação aversiva, que se expressa como redução do tempo de imobilidade.

1.3.4. Teste do nado forçado (TNF)

O TNF é um teste comportamental utilizado para avaliar o potencial antidepressivo de substâncias, e é baseado na interpretação etológica de que “se render a uma situação em que o desespero é induzido, representa que o animal perdeu a esperança de escapar do ambiente estressante” (CAN *et al.*, 2012, tradução nossa). O experimento consiste em colocar o roedor em um tanque transparente cheio de água e mensurar o tempo de imobilidade (TI), que é o tempo que os animais passam flutuando na água e fazendo apenas os movimentos necessários para manter a cabeça acima d’água. A diminuição no TI é observado no tratamento com diversos ADs e por esse motivo o teste é utilizado para avaliar o potencial antidepressivo-símile de substâncias (PORSOLT, BERTIN e JALFRE, 1977).

1.3.5. Teste de rotarod (RR)

O RR possibilita a avaliação da coordenação motora e equilíbrio dos animais. Nesse teste, os animais são posicionados sobre um cilindro que é girado a uma velocidade determinada pelo experimentador. Os principais parâmetros analisados incluem o tempo de latência (ou resistência à queda) e a distância total percorrida, que estão diretamente relacionados à velocidade de rotação do cilindro (BROOKS e DUNNETT, 2009).

1.3.6. Teste do hole-board (HBT)

O HBT possibilita a análise do comportamento de um roedor ao ser introduzido em um ambiente desconhecido. O teste consiste em colocar o animal em uma caixa com quatro furos equidistantes e avaliar parâmetros relacionados à atividade exploratória, isto é, atividade locomotora total, quantidade e duração dos mergulhos de cabeça e latência para o primeiro mergulho de cabeça. Esses parâmetros também são encontrados com outros nomes, como elevação, inclinação e imersão da cabeça e *nose-poking*. Ansiolíticos benzodiazepínicos típicos como o diazepam (DZP) e clordiazepóxido, tendem a aumentar o número e duração dos mergulhos de cabeça. Contudo este efeito pode ser revertido caso a depender da dose do ansiolítico, uma dose mais alta pode induzir sedação. O comportamento de mergulhar de cabeça em camundongos é afetado de maneira oposta

pelo tratamento com ansiolíticos e ansiogênicos. Ademais, é importante destacar que a incidência de luz influencia na exploração do animal (KELLEY, 1993; TAKAKU *et al.*, 2007; TAKEDA, TSUJI e MATSUMIYA, 1998).

1.3.7. Teste de acinesia induzido por reserpina

O teste de acinesia induzido por reserpina baseia-se na capacidade desse alcaloide de gerar depleção de monoaminas nos terminais nervosos. Segundo a literatura, o uso crônico dessa substância pode causar depressão e acinesia (diminuição transitória na capacidade de locomoção e força muscular) implicando o sistema monoaminérgico na fisiopatologia de doenças afetivas e motoras (FREIS, 1954).

1.3.8. Teste da caixa claro-escuro

O teste da caixa claro-escuro baseia-se nas observações de que camundongos e ratos tendem naturalmente a explorar um novo ambiente (CRAWLEY E GOODWIN, 1980). O experimento consiste em uma caixa de acrílico com um compartimento bastante iluminado e outro escuro com uma pequena abertura entre os dois ambientes, o animal é colocado na caixa e o número de transições de um lado para o outro é registrado, sendo que o aumento dessas transições é interpretado como um efeito ansiolítico-símile.

1.3.9. Teste do comportamento de enterrar

O teste do comportamento de enterrar baseia-se na capacidade de reação e defesa de camundongos e ratos a um estímulo aversivo (PINEL e TREIT, 1978). O teste consiste em colocar os animais em uma gaiola contendo um bastão eletrificado posto a 2 cm da cobertura de serragem que fica no chão da gaiola. Cada vez que o animal toca o bastão recebe um choque elétrico, dessa forma, assim que o animal recebe o primeiro choque a tendência é que ele se mova até a fonte desse choque (do bastão), reconhecendo-o como o estímulo aversivo e comece a enterrar o bastão com a serragem. Os parâmetros registrados são a latência do comportamento de enterrar e o comportamento de enterramento cumulativo.

1.3.10. Teste de Evitação Passiva (PAT)

O PAT é uma ferramenta para avaliação da memória e aprendizagem do animal. O teste é realizado em um aparelho de dois compartimentos, onde um é pouco iluminado e o outro é bem iluminado e avalia-se o tempo de transição, ou seja, o tempo que o animal demora a passar do compartimento claro para o escuro após uma sessão de condicionamento, onde a entrada no compartimento preto é punida com um estímulo aversivo, um choque elétrico (BAMMER, 1982). Dessa forma, espera-se que o animal aprenda a evitar um estímulo desagradável inibindo a locomoção e a exploração. Em geral, o desempenho cognitivo (aprendizagem e memória) diminui com o aumento da latência entre aquisição (sessão de condicionamento) e a reaquisição (sessão após o condicionamento). Essa relação é mais desfavorável em animais mais velhos e está

vinculada à redução da capacidade cognitiva desses animais (JÄNICKE e HELMUT, 1996).

1.3.11. Teste do labirinto em Y

Os testes do labirinto em Y é utilizado para avaliar a memória de curto prazo de roedores baseado na curiosidade inata dos animais em explorar áreas ainda não visitadas. O parâmetro analisado é a alternância espontânea entre os braços. Ao serem colocados no labirinto, espera-se que os animais explorem os três braços e evitem os já visitados. Quando essa tendência não é observada, pode indicar prejuízo na memória de curto prazo do animal (KRAEUTER *et al.*, 2019).

2. JUSTIFICATIVA

A pesquisa sobre desordens que afetam o SNC é fundamental dada a significativa incidência dessas condições. Vários estudos destacam o potencial terapêutico de plantas medicinais no tratamento de doenças que afetam esse sistema. As plantas do gênero *Annona* são utilizadas tradicionalmente por diversos povos devido às suas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e tranquilizantes, conforme destacado por Lopes e Mello-Silva (2014). No entanto, é importante ressaltar que algumas substâncias derivadas da *Annona* foram associadas a efeitos adversos, participando da patogênese de condições como o PA (CHAMPY *et al.*, 2004; LANNUZEL *et al.*, 2002; LANNUZEL *et al.*, 2003; LANNUZEL *et al.*, 2006). Entretanto a literatura carece de estudos abrangentes que compilam tanto os efeitos benéficos quanto adversos das plantas do gênero *Annona* sobre o SNC. Diante dessa lacuna de conhecimento, o presente trabalho se propõe a discutir tanto os efeitos benéficos quanto adversos dessas plantas, explorando seus mecanismos de ação e principais compostos ativos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão dos estudos científicos acerca das plantas do gênero *Annona*, com ênfase nas ações farmacológicas que afetam o SNC.

3.2. Objetivos específicos

- Relatar os efeitos das plantas do gênero *Annona* sobre o SNC em modelos *in vivo* e *in vitro*;
- Evidenciar os principais metabólitos das plantas do gênero *Annona* responsáveis pelos seus efeitos farmacológicos mais relevantes;

- Explicar os mecanismos farmacológicos (farmacodinâmica) associados ao tratamento de enfermidades que afetam o SNC com preparados do gênero *Annona*;
- Analisar os impactos negativos em comparação com os benefícios no contexto do surgimento de doenças do SNC com o emprego de plantas gênero *Annona*.

4. METODOLOGIA

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica sobre os impactos das plantas pertencentes ao gênero *Annona* no SNC. A investigação foi realizada utilizando as bases de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com.br>) tendo como critérios de inclusão: artigos publicados a partir de 1993 e que fossem escritos em língua inglesa (**Tabela 1**). A pesquisa foi conduzida utilizando “AND” entre as palavras-chave, dessa forma apenas artigos com todas as palavras pesquisadas foram incluídos.

Os descritores (palavras-chave) utilizados durante a pesquisa bibliográfica foram: (1) “*Annona*” + “Central effect”; (2) “*Annona*” + “Nervous system”; (3) “*Annona*” + “Anxiety”; (4) “*Annona*” + “Depression”; (5) “*Annona*” + “Epilepsy”; (6) “*Annona*” + “Parkinson”; (7) “*Annona*” + “Memory”; (8) “*Annona*” + “Behavior”; (9) “*Annona*” + “Behaviour”; (10) “*Annona*” + “Human”; (11) “*Annona*” + “Clinical trial”; (12) “*Annona*” + “Neuroprotective effect”; (13) “*Annona*” + “Neuroprotection”; (14) “*Annona*” + “Degenerative diseases”; (15) “*Annona*” + “Alzheimer”, o levantamento também foi realizado utilizando os mesmos descritores no plural (nos casos para os quais o plural se aplicava). Note que os termos utilizados neste estudo possibilitam uma pesquisa abrangente e o levantamento de artigos que exploram os efeitos da *Annona* sobre as principais doenças do SNC. É relevante ressaltar que, ao longo do levantamento, não foram identificados trabalhos relacionados a psicoses, e devido a essa ausência, esse tema não foi incluído nesta revisão, embora seja considerado relevante no contexto das desordens do SNC.

Na plataforma Google Scholar, utilizou-se a ferramenta “Pesquisa Avançada”, tendo como critérios de inclusão: artigos publicados a partir de 1993 que fossem escritos em língua inglesa e “palavras chaves apenas no título ou resumo” (**Tabela 1**). Independentemente da plataforma não encontramos A pesquisa foi conduzida utilizando “AND” entre as palavras-chaves como na plataforma PubMed.

Tabela 1. Restrições e critérios de busca empregados na pesquisa nas diferentes bases de dados

<i>Restrições e Critérios de busca</i>	<i>Pubmed</i>	<i>Google Scholar</i>
1 Estudos publicados a partir de 1993	✓	✓
2 Estudos escritos em língua inglesa	✓	✓
3 Estudos com palavras chaves apenas no título ou resumo	✗	✓

Fonte: A autora, 2023.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Levantamento e análise dos trabalhos

Nas duas plataformas, os resultados encontrados nas buscas com as palavras “Behavior” e “Behaviour” foram os mesmos, a pesquisa foi realizada com os dois termos devido a existência destas diferentes grafias dentro da língua inglesa.

Somando os trabalhos obtidos em ambas as plataformas, totalizou-se 775 artigos, 78 apareceram em duplicidade permanecendo para análise apenas uma versão destes. A triagem dos trabalhos foi realizada da seguinte forma: Foram excluídos pela leitura do título (1) estudos que não abordavam o tema proposto e (2) artigos de revisão, monografias, teses, dissertações, comentários e banner de apresentação. Foram excluídos pela leitura do resumo (3) artigos que não continham o termo "*Annona*" no título nem no resumo e (4) Trabalhos que apenas identificavam e/ou quantificavam compostos e suas estruturas e não estudavam seus efeitos biológicos (**Tabela 2**).

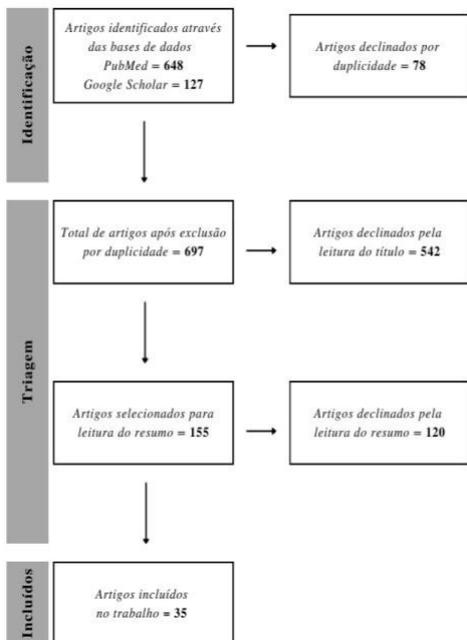
Tabela 2. Trabalhos declinados

<i>Forma de seleção</i>	<i>Critérios de exclusão</i>	<i>Qntd.</i>
<i>Pela leitura do título</i>	1 Estudos que não abordavam o tema proposto	522
	2 Artigos de revisão, monografias, teses, dissertações, comentários e banner de apresentação	20
<i>Pela leitura do resumo</i>	3 Artigos que não continham o termo " <i>Annona</i> " no título nem no resumo	58
	4 Trabalhos que apenas identificavam e/ou quantificavam compostos e suas estruturas e não estudavam seus efeitos biológicos	62

Fonte: A autora, 2023.

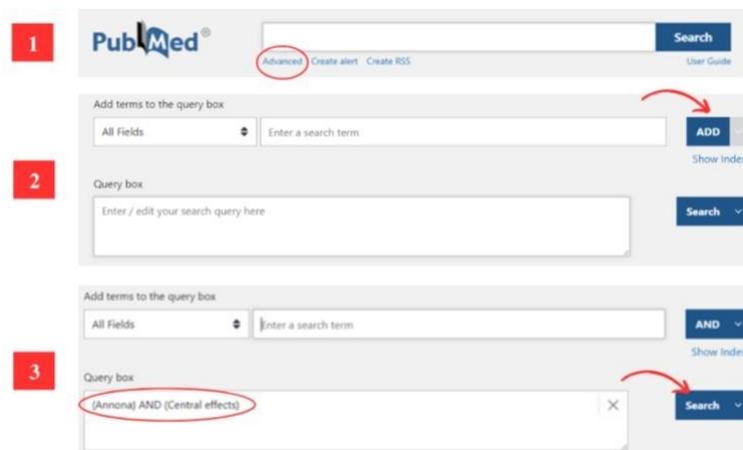
Após a triagem, os 35 artigos restantes foram lidos, interpretados e sintetizados (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão de artigos.



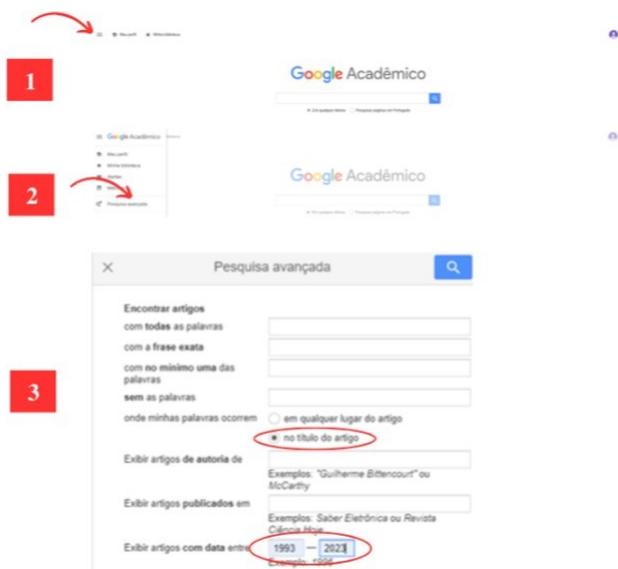
Fonte: A autora, 2023.

Figura 2. Levantamento realizado na base de dados do PubMed utilizando a ferramenta “pesquisa avançada”. As setas indicam os passos seguidos durante a realização da pesquisa.



Fonte: A autora, 2023.

Figura 3. Levantamento realizado na base de dados do Google Acadêmico utilizando a ferramenta “pesquisa avançada”. As setas indicam os passos seguidos durante a realização da pesquisa.



Fonte: A autora, 2023.

A maioria dos estudos abordou análises comportamentais em animais, principalmente camundongos e ratos, além de análises fitoquímicas por diferentes métodos para identificação dos compostos bioativos das plantas. Os extratos foram majoritariamente extraídos com álcool e metanol, e feitos a partir das folhas das plantas, alguns estudos também utilizaram outras partes, como as raízes, polpa do fruto e casca da raiz.

Os estudos incluídos neste trabalho foram categorizados, agrupados e apresentados em blocos relacionados aos efeitos do gênero *Annona* sobre o SNC (i.e., efeitos ansiolítico-símile, antidepressivo-símile, anticonvulsivante, sedativo e/ou hipnótico, pró-parkinson e neuroprotetor). Vale ressaltar que determinados trabalhos estão presentes em múltiplos blocos devido à apresentação de resultados que se enquadram em mais de uma categoria.

5.2. Efeito ansiolítico-símile

No trabalho de DINIZ *et al.* (2019) a administração do óleo essencial de *A. vepretorum* (EO) em camundongos *Swiss* aumentou o NE e o TP nos braços abertos no LC, efeito semelhante ao observado no grupo tratado com DZP, um ansiolítico benzodiazepínico que se liga de forma alostérica ao receptor no receptor ácido gama-aminobutírico (GABA) subtipo A e potencializa sua ação (DHALIWAL, ROSANI e SAADABADI, 2022). No HBT, o EO aumentou o número e duração dos mergulhos de cabeça e reduziu o tempo de latência para o primeiro mergulho, enquanto o óleo essencial de *A. vepretorum* complexado com β -ciclodextrina (EO- β CD) a 100 mg/kg potencializou os efeitos do extrato livre. Os resultados sugerem que o EO possui efeito ansiolítico-

símile e que sua complexação com a β -ciclodextrina parece potencializar tal efeito. Destaca-se que a β -ciclodextrina é um oligossacarídeo cíclico com um interior hidrofóbico capaz de reter moléculas apolares, protegendo-as de processos de degradação, melhorando dessa forma o desempenho farmacológico de substâncias com componentes apolares, como é o caso do óleo essencial de *A. vepretorum* (SIQUEIRA-LIMA *et al.*, 2017).

Já no estudo de DINIZ *et al.* (2013) que utilizou a mesma espécie do estudo supracitado, o tratamento com extrato etanólico das folhas de *A. vepretorum* (Av-EtOH) em camundongos *Swiss* não produziu efeito no LC. No TCA, o Av-EtOH reduziu o número de ambulções e comportamentos de levantar-se sobre as patas traseiras, aumentou o TI e diminuiu o tempo de autolimpeza. No HBT o tratamento com Av-EtOH diminuiu o número de mergulhos de cabeça dos camundongos e no RR a coordenação motora dos animais não foi afetada. Esses resultados sugerem que o Av-EtOH possui efeito sedativo sem afetar a coordenação locomotora do animal, no entanto, não apresenta efeito ansiolítico-símile, em contraste com o estudo citado anteriormente. Vale ressaltar que, no trabalho de DINIZ *et al.* (2019), foi utilizado o óleo essencial da planta, enquanto no presente estudo foi utilizado-se o extrato etanólico das folhas. Outro ponto relevante é que a análise fitoquímica demonstrou que o Av-EtOH contém fenóis, esteroides, terpenoides e flavonoides. Entretanto, a presença de alcaloides não foi detectada, o que é uma consideração pertinente, tendo em vista que os alcaloides são um dos compostos bioativos mais abundantes em algumas espécies do gênero *Annona*. Em alguns estudos, como o de REJÓN-ORANTES *et al.* 2011, os alcaloides demonstraram efeito ansiolítico-símile. Vale realizar mais análises a fim de descobrir quais são os compostos responsáveis pelo efeito ansiolítico-símile observado no estudo de DINIZ *et al.* (2019) e se esses compostos estão ou não presentes no extrato etanólico da *A. vepretorum*.

MONTEIRO *et al.* (2019) observaram que camundongos *Swiss* submetidos ao tratamento com extrato hidroalcolico das folhas de *Annona coriacea* (EHFAC) e o ácido cafeico (CA), um dos maiores componentes desse extrato, apresentaram um aumento no NE e no TP nos braços abertos no LC, efeito que foi parcialmente revertido pelo flumazenil (FLU). De maneira semelhante, O estudo de REJÓN-ORANTES *et al.* (2011) evidenciou que a *annomontine*, um alcaloide isolado das raízes de *A. purpurea* aumentou os mesmos parâmetros de observados no estudo anterior, e que esse efeito também foi antagonizado por FLU. Ademais, SOUZA *et al.* (2018) observaram o mesmo efeito relatado anteriormente após administração do extrato das folhas de *A. muricata* (HLEAM) em camundongos *Swiss*. Estes resultados sugerem que os compostos estudados possuem efeito ansiolítico-símile atribuído à modulação de receptores GABAA, tendo em vista que tal efeito foi antagonizado por um antagonista benzodiazepínico que atua sobre receptores GABAA.

No estudo de GONZÁLEZ-TRUJANO *et al.* (2006) o *palmitone*, uma cetona alifática extraída das folhas de *A. diversifolia*, aumentou o TP nos braços abertos dos camundongos *Swiss* no LC. Entretanto, no HBT, o *palmitone* diminuiu os mergulhos de cabeça, resposta semelhante ao do DZP, e que indica um efeito sedativo. Favorecendo essa hipótese, no teste exploratório do cilindro os animais tratados com *palmitone* apresentaram um aumento do comportamento de ficar sobre as patas traseira, que segundo

UGALDE *et al.* (2005) é um parâmetro considerado um indicativo de efeito sedativo. Sendo assim, é possível inferir que a *palmitone* produziu ansiolítico-símile e sedativo .

De maneira similar, no estudo de ONOFRE-CAMPOS *et al.* (2023) o tratamento com *palmitone* aumentou o TP nos braços abertos de camundongos *Swiss* no LC e diminuiu o comportamento de mergulhar de cabeça no HBT, efeito similar ao dos animais tratados com DZP ou buspirona (BUSP), um ansiolítico agonista parcial de receptores 5-HT1A (LOANE e POLITIS, 2012). Também foi observada para uma diminuição da atividade exploratória dos animais no TCA. É importante avaliar esse achado com critério, pois essa diminuição pode indicar um efeito sedativo e não ansiolítico-símile como apontado no estudo. A administração de picrotoxina (PTX), um antagonista de receptor GABAA, diminuiu a resposta ansiolítica-símile induzida pelo DZP no HBT e LC, mas não afetou a resposta do *palmitone*. Por outro lado, o WAY, um antagonista dos receptores 5-HT1A, não alterou os efeitos de *palmitone* no teste de HBT, no entanto, impediu completamente o TP nos braços abertos no LC e reduziu a resposta ansiolítica induzida por 8-OH-DPAT, um agonista de receptores serotoninérgicos (LANE, 2007) no HBT e parcialmente no LC. Tanto *palmitone* quanto a BUSP resultaram em uma desaceleração na atividade do eletroencefalograma (EEG), ao passo que o DZP teve um efeito oposto. Adicionalmente, o *palmitone* e a BUSP induziram alterações nas mesmas bandas do EEG, enquanto o DZP promoveu mudanças em bandas distintas. Relacionando esses achados é possível inferir que o mecanismo de ação ansiolítico-símile de *palmitone* é mais parecido com a BUSP quando comparado com o DZP e que esse mecanismo pode estar relacionado a modulação de receptores 5-HT1A.

Ademais, LÓPEZ-RUBALCAVA *et al.* (2006) observaram que o extrato das folhas de *A. cherimola* (AChe) aumentou o número de transições dos camundongos *Swiss* no teste da caixa claro-escuro, efeito semelhante ao DZP. Entretanto, as doses mais altas do extrato e do DZP não produziram efeito. No caso do DZP essa resposta pode estar relacionada ao seu efeito sedativo, já que a mesma dose (2 mg/kg) produziu a diminuição da atividade geral dos animais no TCA. Por outro lado, tal efeito não foi observada com AChe. No teste de comportamento de enterrar, a administração de AChe produziu efeito ansiolítico-símile, como evidenciado pela significativa diminuição na latência do comportamento de enterrar (tempo, em segundos, desde o primeiro choque até a exibição do comportamento de enterrar). Esse efeito também foi observado após administração do DZP, no entanto, em doses mais baixas (0,25mg/kg), o DZP provocou um aumento na latência do comportamento de enterrar, considerado um efeito colateral que indica uma reatividade diminuída (ou seja, a prontidão do animal para responder a uma determinada condição). Por outro lado, o AChe só produziu esse efeito em sua dose mais alta (100 mg/kg). Dessa forma pode-se pressupor que o AChe produziu efeito ansiolítico-símile e apresentou menos efeitos colaterais quando comparado ao DZP.

Portanto, as espécies *A. vepretorum*, *A. coriacea* e *A. cherimola* e os metabólitos CA e *palmitone* apresentam efeito ansiolítico-símile verificado por testes comportamentais, principalmente pelo LC que foi utilizado em todos os estudos aqui citados. Este efeito é atribuído à capacidade de modular os sistemas gabaérgico e monoaminérgico por meio dos receptores GABAA e 5HT1A.

5.3. Efeito antidepressivo-símile

No estudo de MONTEIRO *et al.* (2019), observou-se uma redução no TI de camundongos *Swiss* no teste do nado forçado (TNF) após o tratamento com EHFAC ou CA. Essas substâncias também foram testadas em doses sublimiáres (0,01 mg/kg e 0,015 mg/kg, respectivamente), em combinação com doses sublimiáres dos ADs imipramina (IMI) a 30 mg/kg, bupropiona (BUP) a 20 mg/kg e fluoxetina (FLX) a 10 mg/kg, resultando em uma redução significativa do TI. Cabe mencionar que a IMI é um inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina, a BUP é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina, e a FLX é um inibidor da recaptação de serotonina (MORENO *et al.*, 1999). No teste de acinesia induzida por reserpina, a administração de EHFAC nos animais reverteu parcialmente a acinesia, no entanto, o CA não causou tal efeito. Estes resultados sugerem que o EHFAC é capaz de aumentar a neurotransmissão monoaminérgica, e que o CA parece participar desse efeito, pelo menos em parte. São necessários estudos adicionais para elucidar os mecanismos de ação específicos dessas substâncias e investigar a presença de outros compostos bioativos no extrato, além do CA, que possam influenciar os efeitos observados no estudo.

MARTÍNEZ-VÁZQUEZ *et al.* (2012) demonstrou que a administração aguda do extrato de alcaloides de *A. cherimola* (TA) ou de FLX não produziu efeitos no TI no TNF, enquanto a IMI e a CLIMI reduziram este parâmetro. Por outro lado, o tratamento crônico com TA ou FLX produziu uma diminuição significativa no TI. O efeito do extrato também foi avaliado em doses sublimiáres (5 e 10 mg/kg) combinado com os ADs em doses também sublimiáres [IMI (12,5 mg/kg), CLIMI (12,5 mg/kg) e FLX (10 e 15 mg/kg)]. A combinação de TA facilitou o efeito antidepressivo de CLIMI e de IMI, produzindo uma redução do TI em ambas as combinações. Entretanto, a administração combinada de TA e FLX, que não gerou alteração no TI. A análise dos neurotransmissores e seus metabólitos demonstrou que o tratamento crônico com TA aumentou os níveis e o *turnover* de dopamina (DA) e serotonina (5-HT) e de seus principais metabólitos, HVA e 5-HIVAA, respectivamente. Esses achados sugerem que o efeito antidepressivo-símile de TA pode estar associado ao sistema monoaminérgico. Por outro lado, o tratamento com FLX levou a uma redução na razão entre HVA/DA e a uma diminuição no *turnover* de 5-HT. Isso sugere que o sistema serotoninérgico pode ter um papel secundário no efeito de TA no TNF, uma vez que o TA, que aumentou tanto os níveis de DA quanto de 5-HT, não provocou aumento no TI quando combinado com o FLX, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). No entanto, é importante ressaltar que são necessárias investigações adicionais para compreender completamente o mecanismo de ação específico desse extrato. Ademais, foi identificada a presença dos alcaloides aporfínicos *anonaine* e *nornuciferine* no TA, substâncias previamente investigadas no estudo de HASRAT *et al.* (1997), que examinou o potencial antidepressivo desses compostos, bem como da *asimilobine* isolados da *A. muricata*

HASRAT *et al.* (1997) realizaram o ensaio de formação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) induzido por forskolina em células NIH-3T3 de bezerros transfectadas de forma estável com o receptor 5-HT1A humano. A *nornuciferine* exibiu uma atividade significativa, apresentando moderada afinidade para o receptor 5HT1A. Um segundo experimento com os três alcaloides mostrou atividade agonista da *anonaine*, *nornuciferine* e *asimilobine*, evidenciada pela redução do acúmulo de AMPC estimulado

por forskolina, sendo que, a estimulação do receptor 5HT1A está negativamente acoplada à formação de AMPc. Esses resultados demonstram que os alcaloides aporfínicos testados possuem capacidade agonista para receptores 5-HT1A, dessa forma pode-se inferir que a ação antidepressiva-símile que derivados de *Annona* demonstraram nos estudos anteriores tem relação com a modulação serotoninérgica no SNC. Corroborando com essa hipótese, no estudo de DINIZ *et al.* (2019) o EO, EO- β CD, e a FLX diminuíram o TI de camundongos *Swiss* no TSC, indicando um efeito antidepressivo-símile. O TSC também foi realizado utilizando um pré-tratamento com *p*-chloro-phenylalanine (PCPA), um inibidor da síntese de serotonina que bloqueou o efeito do EO sobre o TI no TSC, sugerindo que o sistema serotoninérgico está envolvido com o efeito antidepressivo-símile do extrato.

Portanto, as espécies, *A. coriácea*, *A. cherimola* e *A. vepretorum* e os metabólitos CA e *anonaine* e *nornuciferine* e *asimilobine* apresentam efeito antidepressivo-símile verificado por testes comportamentais e análises bioquímicas de neurotransmissores e de seus metabólitos. Tal efeito é atribuído ao aumento da neurotransmissão monoaminérgica, com destaque a serotonina e seu receptor 5HT1A.

5.4. Efeito anticonvulsivante, sedativo e/ou hipnótico

Para uma compreensão mais aprofundada dos resultados apresentados a seguir neste tópico, é importante caracterizar alguns tipos de crise convulsivas. As crises tônicas se caracterizam por contrações mantidas dos músculos axiais, geralmente iniciando abrupta ou gradualmente e se disseminando para os membros, com rigidez cervical e duração de 10 a 15 segundos. Já as crises clônicas apresentam abalos rítmicos sustentados nos membros e em diversas regiões do corpo, enquanto as crises tônico-clônicas compreendem uma fase tônica inicial, com perda de consciência e contração do corpo, seguida por uma fase clônica, onde ocorrem contraturas e contorções das extremidades. Por fim, as crises mioclônicas manifestam-se como abalos breves, semelhantes a choques, em membros ou tronco, podendo ser repetitivas, sem perda de consciência, a menos que evoluam para uma crise tônico-clônica generalizada (MSD Manual, 2022).

Os resultados obtidos no estudo de GONZÁLEZ-TRUJANO *et al.* (1998) revelaram que a administração do extrato etanólico das folhas de *A. diversifolia* em camundongos machos NIH promoveu um significativo atraso no início das convulsões tônico-clônicas induzidas por PTZ. Além disso, o extrato aumentou a latência para a morte dos animais e reduziu a porcentagem de mortes. Um outro efeito observado foi o aumento significativo na duração do sono induzido por PBB, com exceção da dose de 3 mg/kg. Nas doses mais elevadas do extrato (400 e 800 mg/kg), houve uma redução significativa no tempo em que os animais permaneceram no cilindro durante o RR, e no TNF houve uma diminuição no tempo de natação. Esses resultados indicam que o extrato de *A. diversifolia* produz efeito anticonvulsivante que pode estar atrelado ao efeito depressor sobre o SNC, indicado pelos resultados do RR e TNF.

Por outro lado, os resultados do estudo de REJÓN-ORANTES *et al.* (2011) revelaram que camundongos BALB/c tratados com *annomontine* isolada das raízes da *A. purpurea* não apresentaram alterações nos parâmetros analisados durante o teste de hipnose induzida por pentobarbital (PBB), indicando que a *annomontine* não gerou

efeitos sedativos ou hipnóticos nos animais. É relevante frisar que o PBB é um barbitúrico reconhecido por sua ação sedativa. Ele atua no SNC, ligando-se aos receptores GABAA, o que resulta em uma modificação no receptor do transporte de íons cloreto. Esse efeito culmina em um prolongamento do tempo em que os canais de cloreto permanecem abertos, intensificando, assim, os efeitos do GABA (JOHNSON e SADIQ, 2022).

Em contrapartida, no trabalho de DINIZ *et al.* (2019), a administração de EO- β CD diminuiu significativamente a latência e aumentou a duração do sono no teste de hipnose induzida por tiopental, enquanto o EO aumentou somente o tempo de sono. Os extratos também reduziram a duração das crises tônico-clônicas sem afetar a latência no teste de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), demonstraram uma redução na mortalidade induzida por PTZ e forneceram proteção em todas as doses testadas. No teste do sono induzido por tiopental com pré-administração de FLU, houve uma reversão nos efeitos dos extratos evidenciado pela diminuição do tempo de sono. Resultado similar foi observado com animais tratados com DZP, sugerindo que o sistema gabaérgico pode estar envolvido com o efeito depressor do SNC induzido por EO e EO- β CD. Nesse contexto, vale ressaltar que o tiopental é um barbitúrico, enquanto o PTZ é um bloqueador seletivo do ionóforo cloreto acoplado ao receptor GABA A e apresenta efeito convulsivante quando administrado de forma aguda (SEJIMA *et al.*, 1997).

Na pesquisa conduzida por LÓPEZ-RUBALCAVA *et al.* (2006), o AChe administrado em camundongos *Swiss* submetidos ao teste de hipnose induzida por PBB, não produziu ação hipnótica, no entanto, a duração do sono foi prolongada. Na dose subanestésica de PBB (30 mg/kg), os animais não perderam o reflexo de endireitamento, entretanto, quando administrado em conjunto com AChe ou DZP, os animais apresentaram prolongamento do tempo de sono, sendo que a ação do AChe foi significativamente mais forte do que a do DZP. Vale frisar que, no teste de hipnose induzido por PBB, o tempo, em minutos, decorrido desde a perda até a recuperação do reflexo de endireitamento após a administração do medicamento é registrado e referido como tempo de sono. Tendo em vista que a ação do PBB está atrelada a modulação de GABA, é possível inferir que a potencialização da ação hipnótica de PBB pelo AChe está associada com o sistema gabaérgico.

No estudo de SOUZA *et al.* (2018), o tratamento com HLEAM aumentou a latência para a primeira convulsão e para a morte dos animais no teste de convulsão induzida por PTZ. O mesmo teste foi desempenhado com o pré-tratamento de FLU que diminuiu a latência para primeira convulsão e para a morte dos animais. No TCA houve uma diminuição da locomoção espontânea após tratamento com HLEAM, entretanto, no teste desempenhado com pré-tratamento de FLU a locomoção espontânea aumentou. Estes resultados mostram que o FLU antagonizou parcialmente o efeito do extrato e do DZP em ambos os testes. Dessa forma é possível inferir que o efeito sedativo do HLEAM está relacionado com o sistema gabaérgico, tendo em vista que sua ação é semelhante a produzida pelo DZP (benzodiazepínico) e antagonizada pelo FLU (antagonista benzodiazepínico). Outra evidência que suporta essa hipótese é a presença de flavonoides do extrato, dentre eles a *quercetin* que foi previamente descrita como redutor da atividade locomotora no TCA (SELVAKUMAR *et al.*, 2013), sugerindo que esse composto pode estar associado ao efeito sedativo do extrato.

No estudo de GONZÁLEZ-TRUJANO *et al.* (2006) o extrato das folhas de *A. diversifolia* e o *palmitone* aumentaram a latência para o início das crises convulsivas no teste de crises induzidas por penicilina em ratos *Wistar*. Além disso, essas substâncias reduziram a duração das crises e retardaram o aparecimento do primeiro pico de atividade epileptiforme nas regiões do córtex, amígdala e hipocampo. O estudo também abordou o potencial hipnótico das substâncias por meio da análise da duração das fases do sono, com base em registros de EEG, no entanto, não houve nenhum indício de efeito sedativo. Cabe contextualizar que o foco epileptogênico da penicilina é dependente de cloreto e se deve a uma ação de antagonismo ao receptor GABAA (MCDONALD E BARKER, 1977; HABLITZ, 1981). À luz desses conhecimentos e dos resultados mencionados anteriormente, é plausível inferir que o extrato de *A. diversifolia* reduziu a gravidade das crises induzidas por penicilina por meio de um efeito depressor no SNC, mediado pela modulação gabaérgica, e que o *palmitone* é responsável, ao menos em parte por esse efeito.

No estudo de GONZÁLEZ-TRUJANO *et al.* (2009) a análise do EEG de ratos *Wistar* tratados com os extratos etanólico e hexânico da *A. diversifolia* e com *palmitone* revelou um aumento no número de estimulações elétricas necessárias para a progressão da crise epilética. Além disso, houve uma diminuição na duração de AD, definida como o período durante o qual o EEG mostrava picos com amplitude pelo menos duas vezes maior que a linha de base, e uma redução no número de picos por unidade de tempo (picos/segundo). Isso sugere uma diminuição na atividade paroxística e a necessidade de maior estimulação para a manifestação de crises, resultando em uma redução na severidade das crises. Através desses resultados, é possível concluir que os extratos e o *palmitone* não previnem o fenômeno do desencadeamento elétrico (*kindling*); no entanto, o atrasam e diminuem a severidade das crises. Esses efeitos parecem estar relacionados à modulação do sistema gabaérgico, tendo em vista que resultados similares foram encontrados nos tratamentos com os fármacos de referência, a fenitoína (antiepilético) e o DZP.

Em outro trabalho de Gonzalez-Trujano, publicado em 2001, o *palmitone* foi mais potente na redução das convulsões induzidas por PTZ em comparação com fármacos antiepiléticos de referência, como a etossuximida, o valproato de sódio e a carbamazepina (CBZ). Além disso, o *palmitone* diminuiu o índice de mortalidade induzido por PTZ e aumentou significativamente o período de latência para a primeira crise induzida por 4-Aminopiridina (4-AP), um bloqueador de canais de K⁺ que gera aumento da excitabilidade neuronal, e aumento da liberação da acetilcolina (Ach) e glutamato, potencializando a transmissão sináptica e neuromuscular. Este fármaco também atua em células piramidais do hipocampo e do córtex, regiões que possuem grandes quantidades de neurônios gabaérgicos (MARTINS, LOYOLA e BRAGA, 2007; MARESCAUX *et al.*, 1992). O *palmitone* também diminuiu o índice de mortalidade induzido por bicuculina (antagonista de receptores GABAA) e 4-AP. No TNF e RR, a substância em questão não demonstrou efeito sedativo e/ou miorrelaxante, ou seja, não houve efeito sobre a coordenação motora nem potencialização da hipnose induzida por PTZ. Os dados indicam que o *palmitone* possui propriedades antiepiléticas, sendo possível inferir que sua ação ocorre pela depressão do SNC, decorrente da modulação do sistema gabaérgico.

O estudo de OKOYE *et al.* (2013) investigou os efeitos de cristais de *A. senegalensis* (AS2), extrato da casca da raiz (EMM) e fração acetato de etila (EF) nos testes de convulsão induzida por PTZ e eletrochoque máximo convulsivo. Todas as substâncias atrasaram o início de espasmos mioclônicos e protegeram contra convulsões letais. Notavelmente, o AS2 foi mais eficaz em atrasar os espasmos mioclônicos e as fases tônica e clônica induzidas por PTZ. Além disso, essas substâncias exibiram efeitos sedativos no teste de sono induzido por fenobarbital (barbitúrico que produz efeito anticonvulsivante, hipnótico e sedativo) indicando um efeito sedativo. No RR, o MME e EF prejudicaram a coordenação motora, enquanto o AS2 não apresentou este efeito adverso. Ademais, no teste de convulsões induzidas por PTX, o MME atrasou e reduziu as convulsões, proporcionando proteção contra a mortalidade. Esses resultados sugerem que AS2, identificado como *kaur-16-en-19-oic acid* (KA), possui fortes propriedades anticonvulsivantes e pode ser o composto responsável pelas propriedades anticonvulsivantes da casca da raiz de *A. senegalensis*.

No estudo de MONTEIRO *et al.* (2019) o EHFAC e o CA aumentaram a latência para a primeira crise no teste de convulsão induzida PTZ. No teste de tremores induzidos por oxotremorina (OXO), um agonista colinérgico muscarínico que causa tremores por um efeito centralmente mediado (NANNAN *et al.*, 2007), o EHFAC e CA não diminuíram a intensidade dos tremores quando comparados ao grupo que recebeu atropina (antagonista muscarínico), a qual bloqueou o efeito da OXO. A IMI também reduziu os tremores devido suas propriedades anticolinérgicas. É importante destacar que esses testes foram realizados com o objetivo de avaliar se o extrato e o CA apresentavam efeitos colaterais semelhantes aos dos antidepressivos tricíclicos, como convulsões e efeitos anticolinérgicos. Os resultados demonstraram que essas substâncias não diminuíram a latência para a primeira crise nem bloquearam os tremores induzidos pela OXO, indicando que não possuem efeitos colaterais semelhantes aos ADs tricíclicos. Isso representa uma conclusão positiva do ponto de vista terapêutico.

No estudo de CANO-EUROPA *et al.* (2010) o potencial protetor do *palmitone* contra convulsões induzidas por PTZ em ratos pré-púberes foi investigado. Análises imuno-histoquímicas demonstraram que o PTZ causou danos na região hipocampal CA3, caracterizados pela condensação da cromatina, perda de nucléolo e encolhimento celular. Por outro lado, o grupo que recebeu *palmitone* antes do PTZ mostrou menos danos celulares. Estudos anteriores indicaram que a inibição dos neurônios gabaérgicos pelo PTZ leva à ativação dos neurônios glutamatérgicos e gera estresse oxidativo e danos celulares. (KONDZIELLA *et al.*, 2003; ROCHA *et al.*, 1996; SILVA *et al.*, 1998; RAMANJANEYULU e TICKU, 1984; HUANG *et al.*, 2001). Assim como no estudo em questão, outros trabalhos demonstram que a *palmitone* parece atenuar esses danos por meio de sua capacidade de modular proteínas que afetam o sistema glutamatérgico. O estudo de González-Trujano (2002) indicou que essa modulação pode reduzir a concentração de óxido nítrico (NO) e, conseqüentemente, a liberação de glutamato. Isso sugere que a neuroproteção promovida pelo *palmitone* pode estar relacionada à diminuição do estresse oxidativo, devido à modulação dos sistemas gabaérgico e glutamatérgico.

No estudo conduzido por Porwal M. e Kumar A. em 2015, foi observada uma redução significativa da capacidade de ligação de receptores GABA na região cortical de ratos *Wistar* epiléticos, os quais desenvolveram essa condição após tratamento com pilocarpina, um potente agonista colinérgico que causa danos neuronais associados ao desenvolvimento da epilepsia (TURSKI *et al.*, 1983). A administração do extrato das folhas de *A. squamosa* e da *anonaine* isolada resultou em melhorias significativas na

memória, conforme demonstrado nos testes do labirinto de braço radial (RAM) e do labirinto em y. Além disso, no ensaio de ligação ao receptor GABA, o extrato das folhas de *A. squamosa* e a *anonaine* reverteram em grande parte a diminuição da capacidade de ligação máxima (B_{max}) gerada pela pilocarpina no hipocampo dos animais. No ensaio de microscopia confocal utilizando anticorpos da subunidade do receptor GABA α 1, o tratamento com extrato ou *anonaine* reverteram a diminuição da subunidade do receptor GABA α 1 gerada pela pilocarpina, resultado semelhante ao da CBZ, um fármaco utilizado como antiepilético e que possui efeito bloqueador de canais de Na⁺ (sódio) dependentes de voltagem (RAGSDALE e AVOLI, 1998). Esses resultados indicam que o extrato e a *anonaine* possuem efeito terapêutico na epilepsia induzida pela pilocarpina em ratos, atuando na reversão das alterações na capacidade de ligação dos receptores GABA e de suas subunidades, normalizando o efeito inibitório do GABA no sistema SNC. Vale ressaltar que a melhora na memória associada ao extrato e à *anonaine* pode estar relacionada a essa reversão das alterações na neurotransmissão gabaérgica, particularmente no córtex, uma região crucial para a memória e atenção.

KONATE *et al.* (2012) demonstraram que o extrato da casca das raízes de *A. senegalensis* reduziu a severidade e preveniu significativamente as convulsões no teste da pilocarpina como indutor de crises convulsivas em ratos, além de aumentar a latência para a crise, efeitos semelhantes ao do DZP. No teste de convulsões induzidas pela PTX, o extrato também demonstrou um efeito protetor, indicando o efeito terapêutico da *A. senegalensis* na epilepsia. A análise fitoquímica revelou a presença de alcaloides e terpenoides no extrato, semelhante aos achados de KONATE *et al.* (2021) que verificaram a presença de terpenoides, flavonoides e diterpenoides em uma fração de extrato da casca da raiz de *A. senegalensis* e investigaram suas propriedades anticonvulsivantes. Nesse trabalho, observou-se uma redução dos surtos epileptiformes e da excitabilidade intrínseca dos neurônios piramidais hipocámpais (região CA1) de ratos *Wistar* tratados com PTX, efeito semelhante ao dos anticonvulsivantes de referência, CBZ e retigabina. Além disso, o efeito antiepilético da fração em questão foi bloqueado pela tetrodotoxina (TTX), uma neurotoxina bloqueadora de canais de Na⁺ que impede a despolarização e a propagação do potencial de ação nas células nervosas (CARMELIET, 1987), sugerindo que o efeito anticonvulsivante da *A. senegalensis* pode estar associado ao antagonismo de canais de sódio voltagem-dependentes.

Ademais, o DARE *et al.* (2021) avaliou a *Drosophila melanogaster paralytic bangsensitive (parabss) mutants*, um modelo experimental com alta suscetibilidade a convulsões devido uma mutação no gene *paralytic*, que diminui o limiar excitatório dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem (PARKER *et al.*, 2011). As análises foram conduzidas separadas para machos e fêmeas, devido às diferenças na expressão do fenótipo *parabss* entre os gêneros da espécie. O extrato aquoso das folhas de *A. senegalensis* teve efeitos benéficos na recuperação de moscas fêmeas afetadas por convulsões, enquanto o extrato da casca do caule apresentou melhorias significativas na porcentagem de recuperação e na redução da ocorrência de convulsões em moscas fêmeas. No entanto, nenhum dos extratos afetou o tempo médio de recuperação (MRT), que é o período após a crise que a mosca leva para recuperar sua postura habitual. Em moscas machos, apenas a dose de 13,3 mg/ml⁻¹ do extrato das folhas diminuiu o MRT, no entanto, o extrato aquoso da casca do caule melhorou significativamente a porcentagem de recuperação das moscas, além de aumentar a latência para crise. Esses resultados demonstram que a *Drosophila melanogaster paralytic bangsensitive (parabss)*

mutants é um ótimo modelo para o estudo para triagem de drogas antiepiléticas, tendo em vista que o extrato de *A. senegalensis* demonstrou um forte efeito anticonvulsivante, e devido a simplicidade e baixo custo do método, esse modelo oferece uma forma acessível de estudar inúmeras subfrações do extrato afim de encontrar os compostos bioativos responsáveis pelo efeito abordado.

Portanto, as espécies *A. purpúrea*, *A. vepretorum*, *A. cherimola*, *A. muricata*, *A. diversifolia*, *A. senegalensis* e *A. coriacea* e os metabólitos *annomontine*, *quercetin*, *palmitone*, KA e CA apresentam efeito anticonvulsivante, sedativo e/ou hipnótico, verificado através de testes comportamentais, análise de EEG e análises histológicas. Tais efeitos são atribuídos a modulação do sistema gabaérgico. Um dos mecanismos envolvidos nessa modulação é a reversão das alterações provocadas nos receptores GABA em modelos experimentais epiléticos, culminando no restabelecimento do efeito depressor do SNC promovido pelo sistema gabaérgico.

5.5. Efeito pró-parkinson

Apesar de todos os efeitos benéficos sobre o SNC tratados até o momento, estudos demonstram que algumas substâncias das espécies do gênero *Annona* parecem contribuir para o surgimento de síndromes parkinsonianas. Assim, discutiremos essa hipótese a seguir.

De acordo com a última versão do Manual Merck de Diagnóstico e Terapia (MSD, 2022), a doença de Parkinson (PD) é uma condição degenerativa caracterizada por tremores em repouso, rigidez muscular, bradicinesia (movimentos lentos e diminuídos) e, ao longo do tempo, pode apresentar instabilidade postural e/ou de marcha, com eventual risco de desenvolvimento de demência. O parkinsonismo atípico (PA), também abordado no MSD (2022), engloba um conjunto de doenças neurodegenerativas que compartilham algumas características com a doença de Parkinson, mas se distinguem por apresentar manifestações clínicas distintas, um prognóstico geralmente desfavorável, uma resposta limitada ou inexistente à levodopa e uma patologia diferente, como ocorre em condições como atrofia multissistêmica, paralisia supranuclear progressiva, demência com corpos de Lewy e degeneração corticobasal. A Paralisia supranuclear progressiva (PSP), conforme o mesmo manual, é uma condição rara de degeneração do sistema nervoso central que impacta gradualmente os movimentos oculares voluntários, resultando em bradicinesia, rigidez muscular acompanhada de distonia axial progressiva, paralisia pseudobulbar e demência.

O estudo de CAPARROS-LEFEBVRE *et al.* (1999) avaliou 87 pacientes em um hospital em Guadalupe, uma ilha do mar do Caribe, que apresentavam os seguintes diagnósticos: PD, PSP e PA. Baseado no histórico dos pacientes, notou-se que aqueles com PSP e PA consumiam regularmente frutas da família Annonaceae e chás de suas folhas em maior proporção do que os pacientes com PD (tabela 4). PA e PSP compreenderam 75% dos casos de parkinsonismos avaliados, uma frequência muito maior do que aquela encontrada em países Europeus e nos EUA. A hipótese para a maior incidência de casos em Guadalupe é a de eles tenham relação com o consumo de derivados da família Annonaceae.

Tabela 3. Relação entre a proporção do consumo de annonaceae entre os pacientes

	PD (n=22)	PA (n=30)	PSP (n=31)
Fruta	13 (59%)	30 (100%)	29 (94%)
Chá	4 (18%)	21(80%)	26 (84%)

Fonte: CAPARROS-LEFEBVRE *et al.*, 1999 editado pelo autor.

Semelhante ao trabalho anterior, um estudo com pacientes do Caribe francês investigou a relação entre o consumo de derivados da família Annonaceae e a manifestação clínica e agravamento dos sintomas da PA e PD. Foram incluídos 180 pacientes, sendo 74 diagnosticados com PD e 106 com PA. O consumo de frutas, sucos e infusões de *A. muricata*, *A. squamosa* e *A. reticulata* foi avaliado e os resultados mostraram que um baixo consumo cumulativo de frutas ou sucos de fruta (uma fruta a cada 5 dias) ou qualquer consumo de chá de ervas dessas espécies agravou os déficits cognitivos nas doenças parkinsonianas. Observou-se também um aumento do risco de desenvolvimento grave de parkinsonismo degenerativo com o consumo cumulativo superior a uma fruta a cada 5 dias ou qualquer quantidade de chá de ervas de Annonaceae. Os resultados sugerem que o consumo de espécies da família Annonaceae pode agravar os sintomas das doenças parkinsonianas. É importante observar que apesar desses estudos não possibilitarem indicar um elo causal entre o consumo de produtos naturais oriundos de anonáceas e a PA, há significativo corpo de evidências pré-clínicas que corroboram as hipóteses aventadas pelos estudos em humanos, o qual passaremos a descrever a seguir.

Na pesquisa realizada por CHAMPY *et al.* (2004), ratos *Lewis* tratados cronicamente com *annonacin*, a principal acetogenina da *A. muricata*, apresentaram sinais de neurodegeneração semelhantes aos descritos em pacientes com PA de Guadalupe, com perda significativa de neurônios dopaminérgicos e alterações celulares indicativas de apoptose. A quantificação da atividade do complexo I da cadeia transportadora de elétrons demonstrou uma diminuição da oxidação da nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), e diminuição da produção de ATP, indícios que sugerem uma ação inibitória da *annonacin* sobre esse complexo, efeito similar ao da rotenona, um pesticida inibidor do complexo I da cadeia transportadora de elétrons.

Corroborando com os achados do trabalho supracitado, LANNUZEL *et al.* (2006) revelaram que os alcaloides e a acetogenina mais abundantes da *A. muricata* (*reticuline*, *coreximine* e *annonacin*, respectivamente) causaram degeneração de neurônios dopaminérgicos em culturas. A *annonacin* foi a mais potente, com indução de morte neuronal maior do que a da MPP⁺, uma neurotoxina que inibe o complexo I da cadeia transportadora de elétrons, depleta ATP e induz morte celular (KALIVENDI *et al.*, 2003). A *annonacin* também diminuiu a produção de ATP, o que parece ser uma das causas da morte celular, tendo em vista que a adição de glicose foi capaz de prevenir esse efeito. Além disso, houve uma neurodegeneração significativa nos gânglios e núcleos do tronco cerebral, achados semelhantes aos observados em pacientes com parkinsonismo atípico, indicando que o mecanismo do PA encontrado no Caribe francês pode estar associado com a inibição do complexo I por acetogeninas, principalmente a *annonacin*.

Em outro trabalho LANNUZEL *et al.* (2002) observaram que o extrato de alcaloides de *A. muricata* e suas frações (*coreximine* e a *reticuline*) causaram degeneração em neurônios dopaminérgicos. O aumento da concentração de glicose na cultura, reduziu a degeneração, efeito semelhante aconteceu com o MPP⁺, sugerindo que a morte neuronal possa estar relacionada à redução no conteúdo energético celular. Neurônios gabaérgicos também apresentaram vulnerabilidade à ação do extrato. Além disso, observou-se que antagonistas dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), não-NMDA, bem como um bloqueador de canais de cálcio do tipo L não protegeram os neurônios da morte induzida pelo extrato ou pela *coreximine* e *reticuline* isoladas. Esses resultados sugerem que o efeito neurotóxico do extrato e seus metabólitos não decorre de excitotoxicidade ou do influxo exacerbado de Ca²⁺ a partir do meio extracelular. O bloqueador do transportador de dopamina de alta afinidade (GBR-12909), o qual impede a captação do MPP⁺ e sua neurotoxicidade, não preveniu a neurotoxicidade induzida pelo extrato ou suas subfrações. Ademais, através do tratamento agudo com o extrato, foi possível constatar que a *coreximine* ou *reticuline* inibiram reversivelmente a recaptação de dopamina e causaram apoptose de neurônios gabaérgicos, além de reduzir a recaptação dos GABA, achados interessantes, tendo em vista que no PSP também se observa a morte de neurônios gabaérgicos (LEVY *et al.*, 1995).

Reforçando esses resultados, LANNUZEL *et al.* (2003) constataram que a *annonacin* diminuiu a atividade do complexo I da cadeia transportadora de elétrons em ratos *Wistar* e foi mais eficaz na indução de morte celular em células dopaminérgicas mesencefálicas em comparação com inibidores convencionais, o MPP⁺ e a rotenona. Além disso, observou-se uma redução na recaptação de dopamina e a morte celular causada pela *annonacin* parece não ter ocorrido por mecanismos excitotóxicos, uma vez que os antagonistas dos receptores de glutamato NMDA e AMPA/cainato não impediram a morte das células. No entanto, mesmo na presença de substâncias antioxidantes, as células expostas à *annonacin* apresentaram um aumento significativo na produção de radicais livres, indicando que a toxicidade celular não foi prevenida por essas substâncias antioxidantes.

Cabe aqui um paralelo com o estudo de ESCOBAR-KHONDIKER *et al.* (2007), que não apareceu durante as pesquisas com as palavras-chave utilizadas neste trabalho. EA referida pesquisa demonstrou que a depleção de ATP induzida pela *annonacin* causa o transporte retrógrado de mitocôndrias para o corpo celular e induz alterações na distribuição intracelular da tau, proteína envolvida no desenvolvimento de demência (PAULA *et al.*, 2009). Além disso, foi avaliado se a inibição do complexo I da cadeia transportadora de elétrons era a responsável pela redistribuição de tau. Neurônios transfectados com NADH-quinone-oxidoreductase (NDI1) foram protegidos da depleção de ATP, da morte neuronal e da redistribuição da proteína tau produzida pela *annonacin*, indicando que o mecanismo de ação pelo qual essa substância causa morte celular é de fato inibição do complexo I da cadeia transportadora de elétrons. Outras análises foram conduzidas e a hipótese de toxicidade causada por radicais livre foi descartada, assim como citado anteriormente.

No estudo de ROTTSCHELL *et al.* (2016) camundongos geneticamente modificados com propensão a desenvolver taupatias que consumiram de forma crônica o suco de *A. muricata* por 12 meses, demonstraram imunorreatividade de fosfo-tau para os

ACs específicos direcionados aos aminoácidos da tau humana. Também foi observada uma redução significativa da densidade óptica da proteína pré-sináptica sinaptofisina no córtex frontal após o tratamento com piericidina A, um inibidor do complexo I da cadeia transportadora de elétrons (SCHILLER e ZICKERMAN, 2022). Essa redução é considerada um sinal precoce de neurodegeneração (ROTTSCHOLL *et al.*, 2016). Além disso foi observado o aumento na reatividade da 3-nitrotirosina (3NT) o que sugere que o suco de *A. muricata* promove a geração ROS. Ademais, a análise fitoquímica deste suco identificou diversas acetogeninas anonáceas, com destaque para a *anonacine*, além de 41 alcaloides isoquinolínicos, predominantemente *asimilobine* e *reticuline*. Esses achados sugerem que o consumo crônico de suco de *A. muricata* acelera mudanças neuropatológicas precoces associadas ao desenvolvimento de tauopatias em camundongos geneticamente modificados.

Ademais, GUILLOPÉ *et al.* (2011) empregaram frações do extrato da polpa de *A. cherimola* desprovidas de alcaloides e acetogeninas, em experimentos *in vitro* com células estriatais embrionárias de ratos, e os resultados indicaram a ausência de danos aos neurônios e a sobrevivência das células astrocíticas. Embora tenha sido encontrada uma abundância KA, um diterpeno considerado citotóxico na planta, essa substância não demonstrou toxicidade no modelo *in vitro* testado, sugerindo que a relação entre KA e o PA em Guadalupe é improvável. No entanto, é importante ressaltar que a planta utilizada não continha alcaloides nem acetogeninas, reforçando ainda mais a hipótese de que essas substâncias podem estar associadas ao desenvolvimento de PA, tendo em vista que nos outros estudos tratados durante esse tópico utilizaram substâncias de ambas as classes e foi observada citotoxicidade.

Portanto, a espécie, *A. muricata* e os metabólitos *annonacin*, *reticuline* e *coreximine* apresentam efeito pró-parkinson em animais, verificado através de análises imuno-histoquímicas. Tal efeito é atribuído à ação neurodegenerativa dessas substâncias sobre neurônios dopaminérgicos, efeito que parece ser causado pela inibição do complexo I da cadeia transportadora de elétrons.

5.6. Efeito neuroprotetor

MA, HAN e DONG (2018), observaram o efeito neuroprotetor do extrato de *A. glabra* (AGE) em ratos neonatos durante um processo neurodegenerativo causado por etanol. O nível de malondialdeído (MDA), um indicador de peroxidação lipídica, foi mensurado em três grupos: GI – controle, GII - ratos tratados com etanol e GIII - ratos tratados com etanol-AGE. Outros produtos da peroxidação lipídica causada pelo etanol foram reduzidos quando este foi administrado em combinação com AGE (GIII). No CA, a atividade locomotora de GII diminuiu, entretanto, esta foi aumentada após suplementação com AGE (GIII). As atividades das enzimas glutathione peroxidase eritrocitária (GPX), superóxido dismutase (SOD), catalase e acetilcolinesterase (AChE) apresentaram aumento em GIII em comparação com GII, indicando um sinal de proteção contra o estresse oxidativo, considerando que este tende a reduzir a atividade das mencionadas enzimas. Análises histológicas demonstraram um aumento de células piramidais com alterações degenerativas em GI, e uma redução desses danos em GIII quando comparado a GII, além de uma redução de células apoptóticas no GIII em

comparação a GII. Ademais, observou-se que o etanol induziu danos drásticos ao DNA celular, e que o tratamento de etanol-AGE foi capaz de reduzir tais danos. Os resultados demonstram que o AGE protegeu contra o estresse oxidativo induzido pelo etanol. A melhora dos parâmetros do TCA parece estar envolvida com o aumento da atividade enzimática da AChE, tendo em vista que a ACh é um importante neurotransmissor na atividade locomotora, aprendizagem e memória (BATTOOL *et al.*, 2016).

Similarmente, no estudo de SOHN *et al.* (2019), camundongos que tiveram sua memória comprometida devido a administração de escopolamina (SCO), um antagonista de receptores muscarínicos para ACh (KLINKENBERG e BLOKLAND, 2010) apresentaram uma melhora do quadro após tratamento com extrato das folhas de *A. atemoya* (AAL), observada através do aumento da latência de evitação passiva no PAT e uma reversão significativa do déficit das alternâncias espontâneas no teste do labirinto em Y. A análise histológica do hipocampo dos camundongos evidenciou que os animais tratados com AAL tiveram dano neuronal prevenido em detrimento dos camundongos que não receberam o extrato antes da administração da SCO. O AAL foi capaz de preservar a concentração de ACh, importante neurotransmissor na retenção da memória já existente, logo sua diminuição poderia levar à progressão de doenças neurodegenerativas. Além disso, ALL diminuiu a concentração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e células apoptóticas na região hipocampal evitando danos neuronais.

Por outro lado, no estudo comparativo realizado por PINEDA-RAMÍREZ *et al.* em 2020, foram avaliados os efeitos neuroprotetores dos extratos alcoólicos das famílias Annonaceae, Lamiaceae e Geraniaceae contra a citotoxicidade induzida por excitotoxicidade. Os resultados mostraram que os extratos da família Annonaceae foram altamente citotóxicos para a cultura de células neuronais de ratos *Wistar*, enquanto os extratos de Lamiaceae e Geraniaceae demonstraram efeitos protetores contra o estresse oxidativo. As espécies mais citotóxicas foram a *A. cherimola* seguida pela *A. muricata*. Por outro lado, no ensaio de eliminação de radicais livres, observou-se que o extrato de *A. muricata* teve a maior atividade contra os radicais livres OH• entre os extratos, com um IC50 de 98,96 µg/mL, sendo 3,3 vezes maior do que o IC50 do que o resveratrol (RSV), um polifenol com ação antioxidante com IC50 = 30,02 µg/mL. No caso dos radicais livres ROO•, o RSV apresentou um IC50 de 0,23 µg/mL, enquanto o extrato de *A. purpurea* mostrou a maior capacidade de eliminação dentre os extratos, com um IC50 de 4,49 µg/mL. Por outro lado, os extratos da família Annonaceae não conseguiram atingir 50% de sequestro de radicais livre O2•-, mesmo na maior dose testada (3 mg/mL), enquanto nos extratos das outras famílias, a atividade de eliminação de O2•- foi dose-dependente. A citotoxicidade causada pela Annonaceae pode estar associada aos achados previamente discutidos no presente trabalho, CHAMPY *et al.* (2004), LANNUZEL *et al.* (2003) e LANNUZEL *et al.* (2006) constaram um efeito neurotóxico da *annonacin* devido sua capacidade inibitória sobre o complexo I da cadeia transportadora de elétrons, similarmente LANNUZEL *et al.* (2002) verificou a degeneração de neurônios dopaminérgicos e gabaérgicos após administração de alcaloides de *A. muricata*. Ademais, o estudo de o extrato de *a. muricata* potencializou a genotoxicidade induzido por metanossulfonato de metila (agente alquilante de DNA) na medula óssea de ratos.

No estudo de LIM *et al.* (2019), o extrato alcoólico das folhas de *A. atemoya* (AAL) demonstrou efeitos sobre os mecanismos reguladores da doença de Alzheimer. O

tratamento com ALL preveniu a agregação β -amiloide em culturas e reverteu a morte celular e preveniu a inibição da produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em células expostas a H_2O_2 . O extrato também bloqueou a fosforilação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), uma proteína transmembrana associada aos processos de proliferação, diferenciação e desenvolvimento celular, citada por muitos estudos como um fator importante na patologia de DA (CHIANG *et al.*, 2010; MURPHREY *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2013). No teste do labirinto em Y e do PAT, observou-se uma melhora na memória dos animais tratados com AAL. Os flavonoides *rutin* e *isoquercitrin* foram identificados como os principais agentes inibidores da agregação β -amiloide. Em conjunto, esses resultados indicam que o AAL age de forma protetora sobre alguns dos mecanismos associados a patogênese da doença de Alzheimer e que os principais compostos responsáveis por esse efeito são a *rutin* e *isoquercitrin*, dois flavonoides.

O estudo conduzido por LI e LIU (2010) examinou os efeitos do composto FLZ de nome químico N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-2-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-acrilamida, um derivado de *A. glabra*, na via de sinalização BDNF/TrkB/CREB. Essa via desempenha um papel crucial na preservação da função cognitiva e está associada à proliferação, migração e diferenciação de células-tronco hipocámpais, conforme destacado por HE *et al.* (2021). Os experimentos foram realizados em camundongos expressando duas mutações transgênicas associadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (APP/PS1), as quais causam a deposição de proteínas β -amiloides no córtex cerebral e hipocampo, hiperfosforilação da tau, mudanças em neurotrofinas e alterações comportamentais (FAURE *et al.*, 2009). Análises imunohistoquímicas demonstraram que o tratamento crônico com FLZ aumentou os níveis de BDNF, a expressão de pTrkB, e a relação entre pTrkB/TrkB no hipocampo dos camundongos APP/PS1. O FLZ também aumentou a fosforilação de kinases reguladas por sinal extracelular (ERKs), enzimas associadas à proliferação e diferenciação de neurônios, anteriormente inativas no hipocampo dos camundongos APP/PS1. Além disso, é importante frisar que as ERKs dependem da presença de fatores de crescimento para serem ativadas (MARSHALL, 1995). Também foi observado um aumento na expressão de pCREB e na relação entre pCREB/CREB no hipocampo dos camundongos APP/PS1, além de um aumento de neurotrofina 3 (NT3), outro fator crucial na neuroplasticidade cerebral. Ademais, foi observada a diminuição de neurônios e encolhimento ou desaparecimento de núcleos no hipocampo de animais APP/PS1, efeitos que foram minimizados pelo tratamento crônico com FLZ. Os resultados obtidos sugerem que o composto FLZ, derivado da *A. glabra*, exibiu um efeito neuroprotetor ao aumentar a expressão de BDNF. Esse aumento induziu a autofosforilação de TrkB, ativou ERK e elevou a fosforilação de CREB, além de inibir a apoptose de neurônios em camundongos APP/PS1. Esses achados apontam para um potencial terapêutico promissor na doença de Alzheimer.

Portanto, a espécie, *A. glabra* e *A. atemoya* e o metabólito FLZ apresentam efeito neuroprotetor, verificado através de análises imunohistoquímicas. Tal efeito é atribuído ao aumento dos níveis de neurotrofinas, principalmente do BDNF. Por outro lado, a *A. cherimola* e a *A. muricata* (previamente associada a um efeito pró-parkinsoniano) demonstraram ação citotóxica. É notável como as diversas espécies de *Annona* podem manifestar efeitos diferentes e, por vezes, contraditórios. A Tabela 4 oferece uma visão da correlação entre as espécies, os metabólitos e os diferentes efeitos observados nos estudos deste trabalho.

Tabela 4. Correlação entre espécies, métodos de extração, compostos isolados, metabólitos identificados e efeitos manifestados.

Espécie	Extração	Composto(s) isolado(s) utilizado(s) nos experimentos	Metabólitos secundários e compostos ativos identificados	Efeito(s)
<i>A. atemoya</i>	extrato alcoólico das folhas	-	<i>rutin e isoquercitrin</i>	Neuroprotetor
<i>A. cherimola</i>	extrato hexânico das folhas	-	-	Ansiolítico-simile, anticonvulsivante e sedativo
	extrato de alcaloides	-	<i>liriodentine, anonaine e normuciferine</i>	Antidepressivo-simile
<i>A. coriacea</i>	extrato hidroalcoólico das folhas	CA	<i>gallic acid, ellagic acid, chlorogenic acid and caffeic acid, quercetin, quercetin, rutin, kaempferol, catechin e epicatechin</i>	Ansiolítico-simile
<i>A. diversifolia</i>	extrato hidroalcoólico das folhas	<i>palmitone</i>	-	Ansiolítico-simile, anticonvulsivante e sedativo
<i>A. glabra</i>	extrato hidroalcoólico das folhas	-	flavonóides, alcaloides, glicosídeos, esteróides, saponinas, taninos, antraquinonas, flobatanina, terpenóides, açúcares redutores, e compostos ácidos	Neuroprotetor
	-	FLZ	-	Neuroprotetor
<i>A. muricata</i>	extrato hidroalcoólico das folhas	-	<i>gallic acid, chlorogenic acid, caffeic acid, ellagic acid, rutin, isoquercitrin, quercitrin, quercetin e kaempferol</i>	Ansiolítico-simile e anticonvulsivante
	-	<i>anonaine, normuciferine e asimilobine</i>	-	Antidepressivo-simile
	-	<i>annonacin, reticuline, coreximine</i>	-	Pró-parkinson
<i>A. pupurea</i>	raízes	<i>annomontine</i>	-	Ansiolítico-simile
<i>A. senegalensis</i>	casca da raiz	KA	-	Anticonvulsivante
<i>A. squamosa</i>	-	<i>anonaine</i>	-	Anticonvulsivante
<i>A. vepretorium</i>	óleo essencial	-	<i>(E)-β-ocimene, bicyclogermacrene, germacrene D e limonene</i>	Ansiolítico-simile, antidepressivo-simile e anticonvulsivante
	extrato etanólico das folhas	-	fenóis, esteróides, terpenóides e flavonóides	Sedativo

Fonte: A autora, 2023.

6. CONCLUSÃO

Em resumo, a análise dos artigos revela que as espécies do gênero *Annona* manifestam tanto efeitos benéficos quanto prejudiciais sobre o SNC. Dentre os metabólitos secundários mais relevantes, destacam-se as acetogeninas, alcaloides, flavonoides e terpenos. Certos compostos ativos como a *annonacin*, *coreximine* e *reticuline*, chamam a atenção devido à sua capacidade neurodegenerativa sobre neurônios dopaminérgicos. Enquanto o *palmitone*, outro metabólito secundário de destaque, demonstra propriedades anticonvulsivantes e sedativas em diversos estudos, sendo sua ação associada à modulação gabaérgica. Observa-se que a maioria dos estudos relativos aos efeitos ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, sedativos e/ou hipnóticos converge para um mecanismo de ação associado à modulação gabaérgica e monoaminérgica.

Nota-se também que as espécies vinculadas ao efeito neuroprotetor (*A. glabra* e *A. atemoya*) não apresentaram associação com efeitos prejudiciais em outros estudos mencionados. Em contraste, a *A. muricata* exibe tanto efeitos terapêuticos quanto deletérios. No entanto, é essencial destacar que os metabólitos associados a cada uma dessas respostas eram distintos. Outro ponto significativo é que a presença de substâncias ativas observadas em cada espécie depende do método de extração, tipo de solvente e parte da planta utilizada. Portanto para que alguma espécie ou metabólito secundário das plantas do gênero *Annona* possa ser considerado como candidato a fitoterápico, é necessário garantir, por meio de análises fitoquímicas e métodos de isolamento, que apenas as substâncias com as propriedades terapêuticas desejadas sejam utilizadas.

7. REFERÊNCIAS

AGUIRRE-HERNANDEZ E., GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., MARTÍNEZ A. L., MORENO J., KITE G., TERRAZAS T., SOTO-HERNÁNDEZ M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. mexicana. **J. Ethnopharmacol.** 2010, 127: 91-7.

ALMEIDA J. R. G. DA S., ARAÚJO C. DE S., PESSOA C. DO Ó., COSTA M. P. DA., PACHECO A. G. M. Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). **Revista Brasileira De Fruticultura.** 2014. 36(spe1), 258–264.

ARRUDA H. S., ANGOLINI C. F. F., EBERLIN M. N., PASTORE G. M., MAROSTICA JUNIOR M. R. UHPLC-ESI-QTOF-MS/MS Profiling of Phytochemicals from Araticum Fruit (*Annona crassiflora* Mart.) and Its Antioxidant Activity. **Foods.** 2023.

Avaliação do impacto da manipulação neonatal no comportamento de ratas ovariectomizadas. 2010. 49. Trabalho de conclusão de curso – Bacharelado em Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

BAMMER G. Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: a review and some new results. **Neurosci Biobehav Rev.** 1982 Fall;6(3):247-96.

BATHINA S., DAS U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. **Arch Med Sci.** 2015 Dec 10;11(6):1164-78. doi: 10.5114/aoms.2015.56342. Epub 2015 Dec 11.

BATOOL Z., SADIR S., LIAQUAT L., TABASSUM S., MADIHA S., RAFIQ S., TARIQ S., BATOOL T. S., SALEEM S., NAQVI F., PERVEEN T., HAIDER S. Repeated administration of almonds increases brain acetylcholine levels and enhances memory function in healthy rats while attenuates memory deficits in animal model of amnesia. **Brain Res Bull.** 2016 Jan;120:63-74

BRINDIS F., GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., GONZÁLEZ-ANDRADE M., AGUIRRE-HERNÁNDEZ E., VILLALOBOS-MOLINA R. Aqueous extract of *Annona macrophyllata*: a potential α -glucosidase inhibitor. **Biomed Res Int.** 2013;2013:591313.

BROOKS S. P., DUNNETT S. B. Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide. **Nat Rev Neurosci.** 2009 Jul;10(7):519-29.

BRUNETTI, L. Pharmacological Studies on Neuromodulatory Effects of Plant Extracts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10653, 2023.

CAN A., DAO D. T., ARAD M., TERRILLION C. E., PIANTADOSI S. C., GOULD T.D. The mouse forced swim test. **Journal of Visualized Experiments.** 2012 Jan 29;(59):e3638.

- CANO-EUROPA E., GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., REYES-RAMÍREZ A., HERNÁNDEZ-GARCÍA A., BLAS-VALDIVIA V., ORTIZ-BUTRÓN R. Palmitone prevents pentylenetetrazole-caused neuronal damage in the CA3 hippocampal region of prepubertal rats. **Neuroscience Letters**. 2010 Feb 12;470(2):111-4.
- CAPARROS-LEFEBVRE D., ELBAZ A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. **The Lancet**. 1999 Jul 24;354(9175):281-6.
- CARMELIET E. Voltage-dependent block by tetrodotoxin of the sodium channel in rabbit cardiac Purkinje fibers. **Biophys J**. 1987 Jan;51(1):109-14.
- CAROBREZ A.P., BERTOGLIO L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. 2005. 29(8), 1193–1205.
- CARTER M., SHIEH J. Guide to Research Techniques in Neuroscience || Animal Behavior. 2015, (), 39–71.
- CHAMPY P., HÖGLINGER G. U., FÉGER J., GLEYE C., HOCQUEMILLER R., LAURENS A., GUÉRINEAU V., LAPRÉVOTE O., MEDJA F., LOMBÈS A., MICHEL P. P., LANNUZEL A., HIRSCH E. C., RUBERG M. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. **Journal of Neurochemistry**. 2004 Jan;88(1):63-9.
- CHATROU L.W., PIRIE M. D., ERKENS R. H. J., COUVREUR T. L. P., NEUBIG K. M., ABBOTT J. R., MOLS J. B., MAAS J. W., SAUNDERS R. M. K., CHASE M. W. A new subfamilial and tribal classification of the pantropical flowering plant family Annonaceae informed by molecular phylogenetics. **Bot. J. Linn. Soc.** 2012, 169, 5–40.
- CHIANG H. C., WANG L., XIE Z., YAU A., ZHONG Y. PI3 kinase signaling is involved in Abeta-induced memory loss in Drosophila. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 2010. 107, 7060–7065. 10.1073/pnas.0909314107
- CHOI H. J., JEONG Y. J., KIM J., HOE H. S. EGFR is a potential dual molecular target for cancer and Alzheimer's disease. **Front Pharmacol**. 2023 Aug 2;14:1238639.
- CLERET DE LANGAVANT L., ROZE E., PETIT A., TRESSIÈRES B., GHARBI-MELIANI A., CHAUMONT H., MICHEL P. P., BACHOU-D-LÉVI A. C., REMY P., EDLAGAS R., LANNUZEL A. Annonaceae Consumption Worsens Disease Severity and Cognitive Deficits in Degenerative Parkinsonism. **Movement Disorders**. 2022 Dec;37(12):2355-2366.
- CRAWLEY J., GOODWIN F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**. 1980. 13(2), 167–170.
- DA COSTA S. P., SCHUENCK-RODRIGUES R. A., CARDOSO V. D. S., VALVERDE S. S., VERMELHO A. B., RICCI-JÚNIOR E. Therapeutic Potential of Bioactive Compounds from Brugmansia suaveolens Bercht. & J. Presl. **Nutrients**. 2023 Jun 27;15(13):2912.

DARE S. S., MERLO E., RODRIGUEZ CURT J., EKANEM P. E., HU N., BERNI J. *Drosophila parabss* Flies as a Screening Model for Traditional Medicine: Anticonvulsant Effects of *Annona senegalensis*. **Frontiers in Neurology**. 2021 Jan 13;11:606919.

DE VOS H., CZERWIEC E., DE BACKER J. P., DE POTTER W., VAUQUELIN G. [3H]rauwolscine behaves as an agonist for the 5-HT_{1A} receptors in human frontal cortex membranes. **Eur J Pharmacol**. 1991 May 25;207(1):1-8.

DHALIWAL J. S., ROSANI A., SAADABADI A. Diazepam. [Updated 2022 Sep 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537022/>. Acesso em: 15 de setembro de 2023.

DÍAZ-VÉLIZ G., MORA S. Q. F. Uso de Modelos animales en el estudio de Plantas Medicinales com propiedades Ansiolíticas y Antidepresivas. **Revista de Farmacologia de Chile** (2012) 5: 21-6.

DINIZ T. C., ARAUJO C. S., SILVA J. C., OLIVEIRA-JUNIOR R.G., DE LIMA-SARAIVA S. R. G., QUITANS-JUNIOR L.J. Phytochemical screening and central nervous system effects of ethanolic extract of *Annona vepretorum* (Annonaceae) in mice, **Journal of Medicinal Plants Research**. 7 (2013) 2729–2735.

ESCOBAR-KHONDIKER M., HÖLLERHAGE M., MURIEL M. P., CHAMPY P., BACH A., DEPIENNE C., RESPONDEK G., YAMADA E. S., LANNUZEL A., YAGI T., HIRSCH E. C., OERTEL W. H., JACOB R., MICHEL P. P., RUBERG M., HÖGLINGER G. U. Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. **J Neurosci**. 2007 Jul 18;27(29):7827-37.

FREIS E. D. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. **The New England journal of medicine**, v. 251, n. 25, p. 1006–8, dez. 1954.

GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., MARTÍNEZ A. L., REYES-RAMÍREZ A., REYES-TREJO B., NAVARRETE A. Palmitone isolated from *Annona diversifolia* induces an anxiolytic-like effect in mice. **Planta Medica**. 2006 Jun;72(8):703-7.

GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., NAVARRETE A., REYES B., CEDILLO-PORTUGAL E., HONG E. Anticonvulsant properties and bio-guided isolation of palmitone from leaves of *Annona diversifolia*. **Planta Medica**. 2001 Mar;67(2):136-41.

GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., NAVARRETE A., REYES B., HONG E. Some pharmacological effects of the ethanol extract of leaves of *Annona diversifolia* on the central nervous system in mice. **Phytotherapy Research**. 1998, 12(8), 600–602.

GONZÁLEZ-TRUJANO M. E., TAPIA E., LÓPEZ-MERAZ L., NAVARRETE A., REYES-RAMÍREZ A., MARTÍNEZ A. Anticonvulsant Effect of *Annona diversifolia* Saff. and Palmitone on Penicillin-induced Convulsive Activity. A Behavioral and EEG Study in Rats. **Epilepsia**. 2006, 47, 1810–1817.

GONZÁLEZ-TRUJANO M. Estudio del efecto de la palmitona: participación de los opioides endógenos, del GABA y de los aminoácidos excitadores, **CINVESTAV**. 2002.

- GUILLOPÉ R., ESCOBAR-KHONDIKER M., GUÉRINEAU V., LAPRÉVOTE O., HÖGLINGER G. U., CHAMPY P. Kaurenoic acid from pulp of *Annona cherimolia* in regard to Annonaceae-induced Parkinsonism. **Phytotherapy Research**. 2011 Dec;25(12):1861-4.
- GUTIÉRREZ M. T., DURÁN A. G., MEJÍAS F. J. R., MOLINILLO J. M. G., MEGIAS D., VALDIVIA M. M., MACÍAS F. A. Bio-Guided Isolation of Acetogenins from *Annona cherimola* Deciduous Leaves: Production of Nanocarriers to Boost the Bioavailability Properties. **Molecules**. 2020 Oct 21;25(20):4861.
- HABLITZ J. J. Effects of intracellular injections of chloride and EGTA on postepileptiform-burst hyperpolarizations in hippocampal neurons. **Neurosci Letters**. 1981, 22:159–163.
- HASRAT J. A., DE BRUYNE T., DE BACKER J. P., VAUQUELIN G., VLIETINCK A. J. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HTergic 5-HT1A receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 1997 Nov;49(11):1145-9.
- HASRAT J.A., DE BRUYNE T., DE BACKER J.P., VAUQUELIN G., VLIETINCK A. J. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HTergic 5-HT1A receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 1997, 49 (11), 1145 – 1149.
- HE Q. Z., ZHU B. Q., XU X. N., ZENG H. C. Role of the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in the cytotoxicity of bisphenol S in SK-N-SH cells. **J Biochem Mol Toxicol**. 2021 Jun;35(6):1-11.
- HUANG R., BELL-HORNER C., DIBAS M., COVEY D., DREWE J., DILLON G. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma—aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 298 (2001) 986–995
- JÄNICKE B., HELMUT C. [Advances in Psychology] Changes in Sensory Motor Behavior in Aging Volume 114 || Tests in Rodents for Assessing Sensorimotor Performance During Aging. 1996, 201–233.
- JOHNSON A. B., SADIQ N. M. Pentobarbital. [Updated 2022 Feb 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545288/>. Acesso em: 04 de Agosto de 2023.
- KALIVENDI S. V., KOTAMRAJU S., CUNNINGHAM S., SHANG T., HILLARD C. J., KALYANARAMAN B. 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)-induced apoptosis and mitochondrial oxidant generation: role of transferrin-receptor-dependent iron and hydrogen peroxide. **Biochem J**. 2003 Apr 1;371(Pt 1):151-64.
- KAZMAN B. S. M. A., HARNETT J. E., HANRAHAN J. R. The Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Annona atemoya*: A Systematic Review. **Pharmaceuticals (Basel)**. 2020 Sep 24;13(10):269.

KELLEY, A. E. [Techniques in the Behavioral and Neural Sciences] **Methods in Behavioral Pharmacology Volume 10** || Locomotor activity and exploration. 1993, 499–518.

KIM W. S., KIM Y. E., CHO E. J., BYUN E. B., PARK W. Y., SONG H. Y., KIM K., PARK S. H., BYUN E. H. Neuroprotective effect of *Annona muricata*-derived polysaccharides in neuronal HT22 cell damage induced by hydrogen peroxide. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**. 2020 May;84(5):1001-1012.

KLINKENBERG I., BLOKLAND A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. **Neurosci Biobehav Rev** 34: 1307-1350, 2010.

KONATE A., DUBRUC F., SAWADOGO R. W., FERHAT L., BOUMEDINE N., MAHIOU V., OLLIVIER E., GUISSOU P. I., CAILLARD O. Therapeutic potential of *Annona senegalensis* Pers (Annonaceae), a plant used in traditional medicine for the treatment of epilepsy in Burkina Faso. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2021, 15(1), 1-9.

KONATE A., SAWADOGO W. R., DUBRUC F., CAILLARD O., OUEDRAOGO M., GUISSOU I. P. Phytochemical and Anticonvulsant Properties of *Annona senegalensis* Pers. (Annonaceae), Plant Used in Burkina Folk Medicine to Treat Epilepsy and Convulsions. **British Journal of Pharmacology and Toxicology**. 2012, 3(5): 245-250.

KONDZIELLA D., HAMMER J., SLETVOLD O., SONNEWALD U. The pentylenetetrazole kindling model of epilepsy in SAMP8 mice: glial-neuronal metabolic interactions. **Neurochem. Int.** 43 (2003) 629–637.

KRAEUTER A. K., GUEST P. C., SARNYAI Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. **Methods Mol Biol**. 2019;1916:105-111.

LANE J. WALLACE. 8-OH-DPAT. **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**. 2007, Pages 1-4.

LANNUZEL A., HÖGLINGER G. U., CHAMPY P., MICHEL P. P., HIRSCH E. C., RUBERG M. Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae? **Journal of Neural Transmission Supply**. 2006;(70):153-7.

LANNUZEL A., HÖGLINGER G. U., VERHAEGHE S., GIRE L., BELSON S., ESCOBAR-KHONDIKER M., POUILLAIN P., OERTEL W. H., HIRSCH E. C., DUBOIS B., RUBERG M. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? **Brain**. 2007 Mar;130(Pt 3):816-27.

LANNUZEL A., MICHEL P. P., CAPARROS-LEFEBVRE D., ABAUL J., HOCQUEMILLER R., RUBERG M. Toxicity of Annonaceae for dopaminergic neurons: potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. **Movement Disorders**. 2002 Jan;17(1):84-90.

LANNUZEL A., MICHEL P. P., HÖGLINGER G. U., CHAMPY P., JOUSSET A., MEDJA F., LOMBÈS A., DARIOS F., GLEYE C., LAURENS A., HOCQUEMILLER R., HIRSCH E. C., RUBERG M. The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is

toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism. **Neuroscience**. 2003;121(2):287-96.

LEVIN J., KURZ A., ARZBERGER T., GIESE A., HÖGLINGER G. U. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. **Dtsch Arztebl Int**. 2016 Feb 5;113(5):61-9.

LEVY R., RUBERG M., HERRERO M. T., VILLARES J., JAVOY-AGID F., AGID Y., HIRSCH E. C. Alterations of GABAergic neurons in the basal ganglia of patients with progressive supranuclear palsy: an in situ hybridization study of GAD67 messenger RNA. **Neurology**. 1995;45: 127–134.

LI N., LIU G. T. The novel squamosamide derivative FLZ enhances BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibits neuronal apoptosis in APP/PS1 mice. **Acta Pharmacologica Sinica**. 2010 Mar;31(3):265-72.

LIM H. S., KIM Y. J., SOHN E., YOON J., KIM B. Y., JEONG S. J. Annona atemoya leaf extract ameliorates cognitive impairment in amyloid- β injected Alzheimer's disease-like mouse model. **Experimental Biology and Medicine**. 2019 Dec;244(18):1665-1679.

LOANE C., POLITIS M. Buspirone: What is it all about? **Brain Research**. 2012. 1461, 21 June 2012, Pages 111-118.

LOPES J. C., MELLO-SILVA R. Diversidade e caracterização das Annonaceae do Brasil. **Revista Brasileira de Fruticultura**. 2014, 36(spe1), 125–131.

LÚCIO A. S., ALMEIDA J. R., DA-CUNHA E. V., TAVARES J. F., BARBOSA FILHO J. M. Alkaloids of the Annonaceae: occurrence and a compilation of their biological activities. **Alkaloids Chemical Biology**. 2015;74:233-409.

LUDWIG P. E., REDDY V., VARACALLO M. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS) [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442010/>. Acesso em: 01 de novembro de 2023.

M. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ M., ESTRADA-REYES R., ARAUJO A. G. E., LEDESMA I. V., MARTÍNEZ-MOTA L., MORENO J., HEINZE G.. Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of Annona cherimolia in mice. **Journal of Ethnopharmacology**. 2012 Jan 6;139(1):164-70.

MANNINO G., GENTILE C., PORCU A., AGLIASSA C., CARADONNA F., BERTEA C. M. Chemical Profile and Biological Activity of Cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) and Atemoya (*Annona atemoya*) Leaves. **Molecules**. 2020; 25(11):2612.

MARESCAUX C., VERGNES M., DEPAULIS S. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg. A review. **Journal of Neural Transmission**. General Section 1992; Suppl. 35: 37 - 69.

MARSHALL C. J. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. **Cell**. 1995 Jan 27;80(2):179-85.

MARTÍNEZ-VÁZQUEZ M. *et al.* Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of *Annona cherimolia* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**. V. 139, n. 1, p. 164–170, 6 jan. 2012.

MARTINS T. D., LOYOLA Y. C. S., BRAGA A. F. A. Influência da procainamida sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio e investigação sobre o mecanismo de ação da procainamida na junção neuromuscular. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2007, 57(1), 74–82.

MCDONALD R. L., BARKER J. L. Pentylentetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. **Nature**. 1977, 267:720–721.

MCFARLAND N. R. DIAGNOSTIC APPROACH TO ATYPICAL PARKINSONIAN SYNDROMES. **Continuum (Minneapolis, Minn)**. 2016 Aug;22 (4 Movement Disorders):1117-42.

MEIRA C. S., GUIMARÃES E. T., MACEDO T. S., DA SILVA T. B., MENEZES L. R., COSTA E. V., *et al.* Chemical composition of essential oils from *Annona vepretorum* Mart. and *Annona squamosa* L. (Annonaceae) leaves and their antimalarial and trypanocidal activities, *J. Essent. Oil Res.* 27 (2015) 160–168.

MOGHADAMTOUSI S., FADAEINASAB M., NIKZAD S., MOHAN G., ALI H., KADIR H. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. **International Journal of Molecular Sciences**. 2015, 16(7), 15625–15658.

MONTEIRO Á. B., KELLY S. R. C, PETÍCIA N. E., SALES V. D. S., DE ARAÚJO D. G, NOGUEIRA C. M. H., PEREIRA O. V. A., PEREIRA M. L., BOLIGON A. A., BARBOSA R., MARTINS C. J. G., ALENCAR M. I. R., BEZERRA F. C. F, KERNTOPF M. R. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Annona coriacea* (Mart.) and caffeic acid in mice. **Food and Chemical Toxicology**. 2020 Feb;136:111049.

MORENO R. A., MORENO D. H., SOARES M. B. D. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.** 1999. 21, 24-40.

MSD MANUAL. Doença de Parkinson. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-neurológicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/doença-de-parkinson>. Acesso em: 15 de novembro de 2023.

MSD MANUAL. Paralisia Supranuclear Progressiva. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-neurológicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/paralisia-supranuclear-progressiva>. Acesso em: 15 de novembro de 2023.

MSD MANUAL. Parkinsonismo Secundário e Atípico. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-neurológicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/parkinsonismo-secundário-e-atípico>. Acesso em: 15 de novembro de 2023.

MSD Manual. Transtornos Convulsivos. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbiosneurológicos/transtornos->

- PINEDA-RAMÍREZ N., CALZADA F., ALQUISIRAS-BURGOS I., MEDINA-CAMPOS O. N., PEDRAZA-CHAVERRI J., ORTIZ-PLATA A., PINZÓN ESTRADA E., TORRES I., AGUILERA P. Antioxidant Properties and Protective Effects of Some Species of the Annonaceae, Lamiaceae, and Geraniaceae Families against Neuronal Damage Induced by Excitotoxicity and Cerebral Ischemia. **Antioxidants**. 2020 Mar 20;9(3):253.
- PINEL P. J., TREIT D. Burying as a defensive response in rats. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**. 1978 92 (4), 708 – 712.
- PINTO W. B. V. R., KO G. M. Teste de rotarod: contribuições no estudo das doenças neuromusculares, das síndromes extrapiramidas e das ataxias cerebelares. **R. Soc. bras. Ci. Anim. Lab**. 2012. 1(2): 202-212.
- PINTO W. B. V. R., KO G. M., VALERO-LAPCHIK V. B., ARIZA C. B., PORCIONATTO M. Teste de labirinto em cruz elevado: aplicações e contribuições no estudo de doenças neuropsiquiátricas em modelos animais. **Rev. Soc. Bras. Ciênc. Anim. Lab**; 1(1): 102-120, 2012.
- PORSOLT R. D. BEHAVIORAL DESPAIR. IN: ENNA S. J., MALICK J. B., RICHELSON E. (eds) Antidepressants: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives. **Raven Press New York**. 1981, pp 121-139.
- PORSOLT R. D., BERTIN A., JALFRE M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther**. 1977 229, 327-336.
- PORWAL M., KUMAR, A. Neuroprotective effect of *Annona squamosa* & (-) Anonaine in decreased GABA receptor of epileptic rats. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**. 2015; 5 (Suppl 1): 018-023.
- RAGSDALE D. S., AVOLI M. Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Research*. **Brain Research Reviews**. 1998, 26:16-28.
- RAHMAN M. H., BAJGAI J., FADRIQUELA A., SHARMA S., TRINH T. T., AKTER R., JEONG Y. J., GOH S. H., KIM C-S., LEE K-J. Therapeutic Potential of Natural Products in Treating Neurodegenerative Disorders and Their Future Prospects and Challenges. **Molecules**. 2021; 26(17):5327.
- RAMANJANEYULU R., TICKU M. Interactions of pentamethylenetetrazole and tetrazole analogues with the picrotoxinin site of the benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex. **Eur. J. Pharmacol**. 98 (1984) 337–345.
- REJÓN-ORANTES J. C., GONZÁLEZ-ESQUINCA A. R., DE LA MORA M. P., ROLDAN ROLDAN G., CORTES D. Annonomontine, an alkaloid isolated from *Annona purpurea*, has anxiolytic-like effects in the elevated plus-maze. **Planta Medica**. 2011 Mar;77(4):322-7.
- REZAEI D., SAADATPOUR F., AKBARI N., ZOGHI A., NAJAFI S., BEIRANVAND P., ZAMANI-RARANI F., RASHIDI M. A., BAGHERI-MOHAMMADI S., BAKHTIARI M. The role of microRNAs in the pathophysiology of human central nervous system: A focus on neurodegenerative diseases. **Ageing Research Reviews**. 2023 Oct 11:102090.

ROCHA L., BRIONES M., ACKERMANN R. F., ANTON B., MAIDMENT N. T., EVANS C.J., ENGEL J. Pentylentetrazol-induced kindling: early involvement of excitatory and inhibitory systems. **Epilepsy Res.** 26 (1996) 105–113.

RODGERS R. J. Encyclopedia of Behavioral Neuroscience || Animal Tests for Anxiety. 2010, 90–100.

ROTTSCHOLL R., HAEGELE M., JAINSCH B., XU H., RESPONDEK G., HÖLLERHAGE M., RÖSLER T. W., BONY E., LE VEN J., GUÉRINEAU V., SCHMITZ-AFONSO I., CHAMPY P., OERTEL W. H., YAMADA E. S., HÖGLINGER G. U. Chronic consumption of *Annona muricata* juice triggers and aggravates cerebral tau phosphorylation in wild-type and MAPT transgenic mice. **Journal of Neurochemistry.** 2016 Nov;139(4):624-639.

SCHILLER J., ZICKERMANN V. Binding of Natural Inhibitors to Respiratory Complex I. **Pharmaceuticals.** 2022; 15(9):1088.

SEJIMA H., ITO M., KISHI K., TSUDA H., SHIRAISHI H. Regional excitatory and inhibitory amino acid concentrations in pentylentetrazol kindling and kindled rat brain. **Brain & Development.** 1997 Apr;19(3):171-5.

SELVAKUMAR K., BAVITHRA S., GANESH L., KRISHNAMOORTHY G., VENKATARAMAN P., ARUNAKARAN J. Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats: Anxiolytic-like effects of quercetin. **Toxicol. Lett.** (2013) 222: 45-54.

SELVAKUMAR K., BAVITHRA S., GANESH L., KRISHNAMOORTHY G., VENKATARAMAN P., ARUNAKARAN J. Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats: Anxiolytic-like effect of quercetin. **Toxicol. Lett.** (2013) 222: 45-54.

SILVA L. F., PEREIRA P., ELISABETSKY E. A neuropharmacological analysis of PTZ induced kindling in mice. **Gen. Pharmacol.** 31 (1998) 47–50.

SIQUEIRA-LIMA P. S., BRITO R. G., ARAÚJO-FILHO H. G., SANTOS P. L., LUCCHESI A., ARAÚJO A. A. S., MENEZES P. P., SCOTTI L., SCOTTI M. T., MENEZES I. R. A., COUTINHO H. D. M., ZENGİN G., AKTUMSEK A., ANTONIOLLI A. R., QUINTANS-JÚNIOR L. J., QUINTANS J. S. S. Anti-hyperalgesic effect of *Lippia grata* leaf essential oil complexed with β -cyclodextrin in a chronic musculoskeletal pain animal model: Complemented with a molecular docking and antioxidant screening. **Biomedicine Pharmacotherapy.** 2017 Jul;91:739-747.

SOHN E., LIM H. S., KIM Y.J., KIM B.Y., JEONG S.J. *Annona atemoya* Leaf Extract Improves Scopolamine-Induced Memory Impairment by Preventing Hippocampal Cholinergic Dysfunction and Neuronal Cell Death. **International Journal of Molecular Science.** 2019 Jul 19;20(14):3538.

SOUZA M. M., BEVILAQUA C. M., MORAIS S. M., COSTA C. T., SILVA A. R., BRAZ-FILHO R. Anthelmintic acetogenin from *Annona squamosa* L. Seeds. **An Acad Bras Cienc.** 2008 Jun;80(2):271-7.

STERU L., CHERMAT R., THIERRY B., SIMON P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**. 1985;85(3):367-70.

TAKAKU S., HABER W. A., SETZER W. N. Leaf essential oil composition of 10 species of *Ocotea* (Lauraceae) from Monteverde, Costa Rica. **Biochem. Syst. Ecol.**, 35 (2007), pp. 525-532.

TAKEDA H., TSUJI M., MATSUMIYA T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. **Eur J Pharmacol**. 1998 May 29;350(1):21-9

THAU L., REDDY V., SINGH P. Anatomy, Central Nervous System. [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>. Acesso em: 06 de setembro de 2023.

TURSKI W. A., CAVALHEIRO E. A., SCHWARZ M., CZUCZWAR S. J., KLEINROK Z., TURSKI L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. **Behav Brain Res**. 1983 Sep;9(3):315-35.

VALVASSORI S. S. Animal Models for the Study of Human Disease. **Animal Models of Mood Disorders: Focus on Bipolar Disorder and Depression**. 2017, (), 991–1001.

VEISAGA M. L., AHUMADA M., SORIANO S., ACUNA L., ZHANG W., LEUNG I., BARNUM R., BARBIERI M. A. Anti-proliferative effect of *Annona* extracts on breast cancer cells. **Biocell**. 2023.

VINDHYA P. S., SURESH S., KUNJIKANNAN R., KAVITHA V.T. Antimicrobial, antioxidant, cytotoxicity and photocatalytic performance of Co doped ZnO nanoparticles biosynthesized using *Annona Muricata* leaf extract. **J Environ Health Sci Eng**. 2023 Feb 3;21(1):167-185.

WANG L., CHIANG H. C., WU W., LIANG B., XIE Z., YAO X., MA W., DU S., ZHONG Y. Epidermal growth factor receptor is a preferred target for treating amyloid- β -induced memory loss. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2012 Oct 9;109(41):16743-8.

WANG L., LIANG B., ZHONG Y. Reduced EGFR level potentially mediates the A β 42-induced neuronal loss in transgenic fruit fly and mouse. **Protein Cell** 4. 2013, 647–649. 10.1007/s13238-013-3043-8