

Óleos essenciais como inibidores da acetilcolinesterase

Essential oils as acetylcholinesterase inhibitors

¹Stefânia P. de Souza; ²Simone S. Valverde; ³Raphael L.N.R. da Silva; ⁴Keila S.C. Lima; ⁵Antônio L.S. Lima

^{1,2,4,5}Instituto Militar de Engenharia (IME), Urca, Praia vermelha. CEP. 22290270 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil

^{1,2,3}Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – FarManguinhos /FIOCRUZ.
Rua Sizenando Nabuco, 100 – Manguinhos. CEP. 21041-250 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil

*Correspondência: *e-mail: stefaniasouza@far.fiocruz.br

Palavras chave:

acetilcolinesterase; Alzheimer; óleos essenciais.

Keywords:

acetylcholinesterase; Alzheimer's disease; essential oils.

Resumo

Produtos naturais identificados a partir do uso tradicional de plantas medicinais representam uma grande oportunidade para o desenvolvimento de novos tipos de terapias. A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, progressiva, que afeta principalmente a população idosa, responsável por 50-60% dos casos de demência em pessoas com mais de 65 anos de idade. Um dos mais promissores caminhos para tratar esta doença é aumentar o nível de acetilcolina no cérebro usando inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Este trabalho traz uma atual revisão de estudos envolvendo óleos essenciais como inibidores da AChE.

Abstract

Natural products identified from the traditional herbal use represent a significant opportunity for developing new types of therapies. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder, progressive, affecting mainly the elderly population, accounting for 50-60% of dementia cases in people over 65 years of age. One of the most promising approaches for treating this disease is to increase the level of acetylcholine in the brain inhibiting acetylcholinesterase (AChE). This paper presents a review of current studies involving essential oils as inhibitors of AChE.





Introdução

A acetilcolina (ACh) é encontrada em vertebrados e artrópodes e é um dos principais compostos pelos quais, os impulsos elétricos são conduzidos por células nervosas, transmitidos para outras células nervosas ou para músculos voluntários e involuntários. Foi descoberta em 1867 como um composto sintético e detectado em tecido humano em 1906 em extratos de glândula supra-renal a partir da qual a adrenalina havia sido removida (Hunt e Taveau, 1906). Dois tipos principais de receptores sensíveis à ACh são reconhecidos: muscarínicos e nicotínicos.

Os receptores muscarínicos são principalmente associados ao sistema nervoso periférico e às musculaturas lisa e cardíaca. O efeito de ligação com a acetilcolina é geralmente associado com a estimulação do sistema nervoso parassimpático. Os sintomas clássicos da estimulação parassimpática são: diminuição da frequência cardíaca e da pressão sanguínea, constrição dos brônquios, aumento da salivação, a promoção da digestão e aumento da motilidade intestinal, a liberação de líquidos da bexiga e acomodação dos olhos para visão de perto, com a contração das pupilas (Lanari et al., 2006).

Os receptores nicotínicos são encontrados no sistema nervoso central (SNC) e na extremidade das placas motoras, que são as sinapses entre nervos e músculo esquelético. No SNC, a estimulação da ACh nos receptores nicotínicos parece estar associada com os processos cognitivos e memória, enquanto que em músculos esqueléticos provoca a ACh contração (Lombardi et al., 2011).

ACh é armazenada nos terminais nervosos em estruturas chamadas vesículas. O conteúdo dessas vesículas é liberado a partir das terminações nervosas quando o terminal do nervo é despolarizado, e a ACh liberada entra na sinapse e se liga ao receptor. A ACh que é liberada possui uma meia-vida muito curta devido à presença de grandes quantidades da enzima acetilcolinesterase (AChE) que hidroliza a ligação éster na molécula de ACh, levando à perda de sua atividade estimuladora. A inibição da AChE, portanto, resulta em um prolongamento da existência e atividade da ACh. Este conceito tem sido empregado na medicina para o tratamento de estados de doença associados a níveis insuficientes de acetilcolina, e na toxicologia, para causar intoxicação ou morte por meio da estimulação colinérgica em excesso (Silman e Sussman, 2005).

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente a população idosa e é considerada como responsável pela maioria dos casos de demência em pessoas

de 65 anos ou mais. Esta doença é caracterizada por vários sintomas como perda de memória e distúrbios de linguagem, disfunção cognitiva e distúrbios comportamentais (depressão, agitação e psicose), que se tornam progressivamente mais graves. Devido à sua natureza debilitante, gera problemas sociais e econômicos na sociedade (Brookmeyer et al., 2007).

O déficit de acetilcolina é uma característica neuroquímica de pacientes com diagnóstico clínico da doença de Alzheimer. Usar inibidores da acetilcolinesterase (AChE) para retardar a hidrólise catabólica da acetilcolina, visando compensar essa deficiência em particular nos terminais sinápticos, tem sido sugerido como um dos remédios mais diretos para o tratamento DA. Até o momento, apenas três inibidores da acetilcolinesterase, rivastigmina, donepezil e galantamina, foram aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) dos EUA para a tratamento da DA. Atualmente, não há cura para o transtorno, assim, há uma real necessidade de novas pesquisas para o tratamento DA (Racchi et al., 2004; Lanari et al., 2006).

A atividade psicoativa de extratos obtidos de plantas terrestres é utilizada pela humanidade há milhares de anos. Atuam sobre o nível de consciência, cognição e sobre aspectos emocionais, sendo usados com vários fins na terapêutica, mas também em rituais espirituais e outros menos nobres. Estudos na farmacologia de produtos naturais como neurotransmissores destacam o papel de alcalóides e de terpenos, entre os quais, vários são compostos voláteis oriundos de óleos essenciais (Loizzo et al., 2009).

Óleos essenciais são compostos obtidos de partes de plantas principalmente, através de destilação por arraste com vapor d'água, bem como por processos de prensagem (como por exemplo do pericarpo de frutos cítricos). São constituídos de terpenos (principalmente mono e sesquiterpenos) e fenilpropanóides, metabólitos estes, que conferem suas características organolépticas, devido ao seu baixo peso molecular e alta pressão de vapor. Os terpenóides são produzidos pela natureza a partir do ácido mevalônico, do qual se obtém a unidade isoprênica, o pirofosfato de isopentenila. O encadeamento da unidade isoprênica produz diversas classes de terpenos, entre os quais os monoterpenos, compostos com dez átomos de carbono e os sesquiterpenos, com 15 átomos de carbono (Alves, 2001).

Flores, folhas, cascas, rizomas e frutos são matérias-primas para a obtenção e a produção de óleos essenciais, a exemplo dos óleos de rosas, eucalipto, canela, gengibre e laranja, respectivamente. Possuem grande aplicação na perfumaria, cosmética, alimentos e como coadjuvantes em medicamentos e como o próprio medicamento. São empregados prin-





principalmente como aromas, fragrâncias, fixadores de fragrâncias, em composições farmacêuticas orais e tópicas, sendo comercializados na sua forma bruta ou beneficiada, fornecendo substâncias purificadas como o limoneno, citral, citronelal, eugenol, mentol e safrol (Bizzo et al., 2009).

Terpenóides como inibidores da AChE

Numerosos óleos essenciais têm demonstrado atividade de inibição contra a AChE, incluindo *Narcissus poeticus* L. (Okello et al., 2008), espécies de *Melaleuca* (Mills et al., 2004), *Acorus calamus* L. (Mukherjee et al., 2007), *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. (Siramon et al., 2009), *Marlierea racemosa* Kiaersk. (Souza et al., 2009), *Cymbopogon schoenanthus* Spreng. (Khadri et al., 2008) e diversos óleos da família Lamiaceae (Dohi et al., 2009; Loizzo et al., 2008 e 2009; Houghton et al., 2007).

Muitos dos constituintes destes óleos têm sido identificados como inibidores da AChE incluindo monoterpenos como neral, geranial e linalol (Dohi et al., 2009; Picollo et al., 2008; Perry et al., 2000), sesquiterpenos como óxido de cariofileno e tumerona (Fujiwara et al., 2010) e alguns fenilpropanóides como eugenol (Dohi et al., 2009).

Estudos sobre a relação estrutura-atividade entre AChE e monoterpenóides mostraram que os hidrocarbonetos apresentam forte inibição comparados a álcoois e cetonas. A presença do grupo funcional oxigenado diminui a força de inibição da AChE (Miyazawa

e Yamafuji, 2005). E mais recentemente, estudos de estrutura-atividade com sesquiterpenóides do tipo bisabolano, por Fujiwara e colaboradores (2010) constataram que estes inibem a AChE na seguinte ordem de potência: cetonas < álcoois < hidrocarbonetos.

Alguns óleos essenciais e seus constituintes têm sido investigados por seus efeitos potenciais nos distúrbios cognitivos. Esses estudos incluem principalmente os óleos de *Salvia officinalis* L. e *S. lavandulifolia* Vahl. (Lamiaceae), que inibem a AChE *in vitro* e influenciam positivamente a função colinérgica e cognitiva *in vivo* (Perry et al., 1996; Perry et al., 2002). As substâncias 1,8-cineol e α -pineno são considerados os componentes inibitórios da AChE mais ativos do óleo de *S. lavandulifolia* Vahl. (α -pineno é também um componente anti-AChE do óleo de *S. potentillifolia* Boiss. & Heldr. ex Benth.), embora outros de seus constituintes também possam inibir a AChE, provavelmente por sinergismo (Perry et al., 2000; Savelev et al., 2003).

O extrato das partes aéreas de outro membro das Lamiaceae, *Teucrium polium* L., é anti-amnésico *in vivo* e inibe a AChE *in vitro*, mas os compostos responsáveis por essa atividade ainda não foram determinados (Orhan e Aslan, 2009). O limoneno e álcool perílico, componentes dos óleos essenciais de *Citrus* (Rutaceae), melhoram o comprometimento da memória induzida por escopolamina, que é possivelmente devido à inibição da AChE (observada *in vitro*). Os resultados mais recentes envolvendo inibição da AChE por óleos essenciais estão relatados na tabela 1.





Tabela 1. Inibição da AChE por óleos essenciais.

Plantas	Família	Inibição do óleo (IC ₅₀)	Moléculas Isoladas (IC ₅₀)	Referência
<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Asteraceae	0,058 mg/mL	1,8-cineol (0,015 mg/mL), α-pineno (0,022mg/mL), eugenol (0,48 mg/mL), α-terpineol (1,3 mg/mL), terpinen-4-ol (3,2 mg/mL)	Dohi et al., 2009
<i>Inula graveolens</i> L.,	Asteraceae	0,27 mg/mL		
<i>Lavandula officinalis</i> Chaix	Lamiaceae	0,82 mg/mL		
<i>Ocimum sanctum</i> L.	Lamiaceae	1,6 mg/mL		
<i>Peltophorum dasyrachis</i> Kurz ex Bakar	Fabaceae	2,8 µg/mL		Fujiwara et al., 2010
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill	Apiaceae	252 µg/mL	(S)-ar-turmerona (191,1 µM), (S)-dihidro-ar-turmerona (81,5 µM)	Mata et al., 2007 e Miyazawa et al., 1998
<i>Mentha spicata</i> L.	Lamiaceae	357 µg/mL		
<i>Mentha pulegium</i> L.	Lamiaceae	324 µg/mL		
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	69,8 µg/mL		
<i>Thymus serpyllum</i> L.	Lamiaceae	190 µg/mL		
<i>Salvia potentillifolia</i> Boiss. and Heldr ex Bentham	Lamiaceae	>200 µg/M		Kivrak et al., 2009
<i>Salvia fruticosa</i> Mill.	Lamiaceae	0,06 mg/mL	α-pineno (81,7 µg/M)	
<i>Salvia lavandulaefolia</i> Vahl.	Lamiaceae	0,12 mg/mL		
<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	0,08 mg/mL		
<i>Salvia officinalis</i> L. <i>purpurea</i>	Lamiaceae	0,24 mg/mL		
<i>Myrcogenia myrcioides</i> (Cambess.) O. Berg.	Myrtaceae	21,88 µg/mL		Souza et al., 2010
<i>Eugenia riedeliana</i> O. Berg.	Myrtaceae	67,3 µg/mL		
<i>Salvia chionantha</i> Boiss.	Lamiaceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 56,7%		Tel et al., 2010
<i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnhardt	Myrtaceae	18,98 µg/mL		Kiendrebeogo et al., 2011
<i>Ocimum canum</i> Sims	Lamiaceae	36,16 µg/mL		
<i>Mentha aquatica</i> L.	Lamiaceae	27 µg/mL		
			(-)-piperitona (136 µg/mL), (+)-pulegona (136µg/mL), piperitenona (100 µg/mL), viridiflorol (25 µg/mL), elemol (34 µg/mL), 1,8-cineol(41 µg/mL)	Miyazawa et al., 1998





Plantas	Família	Inibição do óleo (IC50)	Moléculas Isoladas (IC50)	Referência
<i>Mentha arvensis</i> L.	Lamiaceae	49 µg/mL		
<i>Mentha citrata</i> (Ehrh.)	Lamiaceae	38 µg/mL		
<i>Mentha gentilis</i> (Mint)	Lamiaceae	52 µg/mL		
<i>Mentha japonica</i> (Miq.) Makino	Lamiaceae	120 µg/mL		
<i>Mentha piperita</i> L.	Lamiaceae	74 µg/mL		
<i>Mentha requienii</i> (Corsican Mint)	Lamiaceae	130 µg/mL		
<i>Mentha spicata</i> L.	Lamiaceae	109 µg/mL		
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel	Myrtaceae	51,2 µg/mL	1,8-cineol(49 µg/mL)	Miyazawa e Yamafuji 2006
<i>Eupatorium ballotifolium</i> Kunth	Asteraceae	inibição em CCD		Albuquerque et al., 2010
<i>Teucrium polium</i> L.	Lamiaceae	0,55 mg/ml		Orhan e Aslan, 2009
<i>Salvia triloba</i> L.	Lamiaceae	0,71 mg/ml		
<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.	Lamiaceae	0,31 mg/ml		Perry et al., 2002
<i>Cymbopogon schoenanthus</i> L. Spreng.	Poaceae	0,26 mg/ml		Khadri et al., 2008
<i>Ajuga bracteosa</i> Wall ex. Benth	Lamiaceae	14 µM		Riaz et al., 2007
<i>Pimpinella anisoides</i> V Brig.	Apiaceae	227,5 µg/mL	limoneno (225,9 µg/mL), trans-anetol (134,7 µg/mL), sabineno (176,5 µg/mL)	Menichini et al., 2009
<i>Hypericum undulatum</i> Willdenow	Hypericaceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 81,7 %		
<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 56,1 %		Ferreira et al., 2006
<i>Lavandula pedunculata</i> (Miller.) Cav	Lamiaceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 67,8 %		
<i>Malva silvestris</i> L.	Malvaceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 25 %		
<i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	0,5 mg/mL de óleo inibe 53,1 %		
<i>Origanum ehrenbergii</i> Boiss	Lamiaceae	0,3 µg/mL		Loizzo et al., 2009
<i>Origanum syriacum</i> L.	Lamiaceae	1,7 µg/mL		





Conclusão:

O presente trabalho mostra que muitos óleos essenciais têm apresentado atividade inibidora da acetilcolinesterase e podem ser considerados para estudos posteriores no tratamento da doença de Alzheimer (DA). Em particular, as espécies que pertencem à família Lamiaceae têm sido as mais estudadas. Os monoterpenos 1,8-cineol e α -pineno apresentaram forte atividade de inibição quando testados isoladamente. Mais pesquisas são necessárias para seguir explorando estes terpenos para a busca de tratamentos promissores para DA.

Referências

- Albuquerque, M.R., Jane, R., Santos, H.S., Souza, E.B., Silva, R.M., Menezes, J.E.S.A., Pessoa, O.D.L., Braz-Filho, R., Costa, S.M.O. 2010. Composição química volátil e não-volátil de *Eupatorium ballotifolium* Kunth, Asteraceae. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 20, p. 615-620.
- Alves, H.M. 2001. A diversidade química das plantas como fonte de fitofármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, v.3, p.10-15.
- Bizzo, H.R., Hovell, A.M.C., Rezende, C.M. 2009. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, v. 32, p. 588-594.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., Arrighi, H.M. 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, v. 3, p. 186-191.
- Dohi, S., Terasaki, M., Makino, M. 2009. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity and Chemical Composition of Commercial Essential Oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 57, p. 4313-4318.
- Ferreira, A., Proenca, C., Serralheiro, M.L.M., Araujo, M.E.M. 2006. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 108, p. 31-37.
- Fujiwara, M., Yagi, N., Miyazawa, M. 2010. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Volatile Oil from *Peltophorum dasyrachis* Kurz ex Bakar (Yellow Batai) and Bisabolane-Type Sesquiterpenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, p. 2824-2829.
- Houghton, P.J., Howes, M., Lee, C.C., Steventon G. 2007. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 110, p. 391-400.
- Hunt, R., Taveau, R.D. 1906. On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin. *British Medical Journal*, v. 2, p. 1788-1791.
- Khadri, M.L.M., Serrakheiro, J.M.F., Nogueira, M., Nefati, S., Smiti, M.E.M., Araujo, A. 2008. Antioxidant and Antiacetylcholinesterase Activities of Essential Oils from Tunisian *Cymbopogon schoenanthus* L. Spreng. Determination of Chemical Composition by GC-MS and ¹³C-NMR. *Food Chemistry*, v. 109, p. 630-637.
- Kiendrebeogo M., Ahmed, Y. Coulibaly, R.C.H., Nèbie, B.Z., Lamien, C.E., Lamien-Meda, A., Nacoulma, O.G. 2011. Antiacetylcholinesterase and antioxidant activity of essential oils from six medicinal plants from Burkina Faso, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* v. 21, p. 63-69.
- Kivrak, I., Mehmet, E.D., Mehmet, O., Nazime, M., Mansur, H., Gulacti, T. 2009. Antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial constituents from the essential oil and ethanol extract of *Salvia potentillifolia*. *Food Chemistry*, v. 116, p. 470-479.
- Lanari, A., Amenta, F., Silvestrelli, G., Tomassoni, D., Parnetti, L. 2006. Neurotransmitter Deficits in Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 127, p. 158-165.
- Loizzo, M.R., Tundis, R., Menichini, F., Menichini, F. 2008. Natural products and their derivatives as cholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative disorders: An update. *Current Medicinal Chemistry*, v. 15, p. 1209-1228.
- Loizzo, M.R., Menichini, F., Conforti, F., Tundis, R., Bonesi, M., Saab, A.M., Statti, G.A., De Cindio, B., Houghton, P.J., Menichini, F., Frega, N.G. 2009. Chemical analysis, antioxidant, antiinflammatory and anticholinesterase activities of *Origanum ehrenbergii* Boiss and *Origanum syriacum* L. Essential Oils. *Food Chemistry*, v. 117, p. 174-180.
- Lombardi, E.M.S., Prado, G.F., Santos, U.P., Frederico, L.A.F. 2011. Women and smoking: Risks, impacts, and challenges. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 37, p. 118-128.





- Mata, A.T., Proença, C., Ferreira, A.R., Serralheiro, M.L.M., Nogueira, J.M.F., Araujo, M.E.M. 2007. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food Chemistry*, v. 103, p. 778–786.
- Menichini, F., Tundis, R., Loizzo, M.R., Bonesi, M., Marrelli, M., Statti, G.A., Menichini, F., Conforti, F. 2009. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition of ethanolic extract and monoterpenes from *Pimpinella anisoides* V Brig. (Apiaceae). *Fitoterapia*, v. 80, p. 297–300.
- Mills, C., Cleary, B.J., Gilmer, J.F., Walsh, J.J. 2004. Inhibition of acetylcholinesterase by Tea Tree oil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 56, p. 375-9.
- Miyazawa, M., Hitomi, W., Kazuyasu, U., Hiromu, K. 1998. Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Essential Oils of *Mentha* Species. *Journal of Agriculture Food Chemistry*, v. 46, p. 3431-3434.
- Miyazawa, M., Yamafuji, C. 2005. Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Bicyclic Monoterpenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, p. 1765–1768.
- Miyazawa, M., Yamafuji, C. 2006. Inhibition of acetylcholinesterase activity by tea tree oil and constituent terpenoids. *Flavour Fragrance*. v. 21, p. 198–201.
- Mukherjee, P.K., Kumar, V., Mal, M., Houghton, P.J. 2007. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity of essential oil and its main constituents of *Acorus calamus*. *Planta Medica*, v. 73, p. 283-285.
- Okello, E.J., Dimaki, C., Howes, M.R., Houghton, P.J., Perry, E.K. 2008. In vitro inhibition of human acetyl- and butyryl-cholinesterase by *Narcissus poeticus* L. (Amaryllidaceae) flower absolute. *International Journal of Essential Oil Therapeutics*, v. 2, p. 105-110.
- Orhan I., Aslan, M. 2009. Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and in vitro anti-acetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 122, p. 327–332.
- Perry, N., Court, G., Bidet, N., Court, J., Perry, E. 1996. European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 11, p. 1063–1069.
- Perry, N.S., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E.K. 2000. *In-vitro* inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by salvia *lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 52, p. 895–902.
- Perry, N.S.L., Houghton, P.J., Jenner, P., Keith, A., Perry, E.K. 2002. *Salvia lavandulaefolia* essential oil inhibits cholinesterase in vivo. *Phytomedicine*, v. 9, p. 48-51.
- Picollo, M.I., Toloza A.C., Mougabure C.G., Zygadlo, J., Zerba, E. 2008. Anticholinesterase and pediculi- cidal activities of monoterpenoids. *Fitoterapia*, v. 79, p. 271–278.
- Racchi, M., Mazzucchelli, M., Porrello, E., Lanni, C., Govoni, S. 2004. Acetylcholinesterase Inhibitors: Novel Activities of Old Molecules. *Pharmacological Research*, v. 50, p. 441-451.
- Riaz, N., Sarfraz, A., Nawaz, N.M., Abdul, M., Nighat, A., Samar, A., Shafi, U., Pir, M., Iqbal, C. 2007. Isolation and Enzyme-Inhibition Studies of the Chemical Constituents from *Ajuga bracteosa*. *Chemistry & Biodiversity*, vol. 4, p. 345-351.
- Savelev, S., Okello, S.E., Perry, N.S.L., Wilkins, R.M., Perry, E.K. 2003. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 75, p. 661–668.
- Savelev, S., Edward, U., Okello, J., Elaine K. Perry, E.K. 2004. Butyryl- and Acetyl-cholinesterase Inhibitory Activities in Essential Oils of *Salvia Species* and Their Constituents. *Phytotherapy. Reserch*, v. 18, p. 315–324.
- Silman, I., Sussman, J.L. 2005. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*. v. 5, p. 293–302.
- Siramon, P., Ohtani, Y., Ichiura, H. 2009. Biological performance of *Eucalyptus camaldulensis* leaf oils from Thailand against the subterranean termite *Coptotermes formosanus* Shiraki. *Journal of Wood Science*, v. 55, p. 41–46.
- Souza, A., Silva, M.C., Cardoso-Lopes, E.M., Cordeiro, I., Sobral, M.E.G., Young, M.C.M., Moreno, P.R.H. 2009. Differential acetyl cholinesterase inhibition by volatile oils from two specimens of *Marlierea racemosa* (Myrtaceae) collected from different areas of the





Atlantic rain forest. *Natural Product Communications*, v. 4, p. 1143-1146.

Souza, A., Elaine, M.C.L., Michelle, C.S., Cordeiro, I., Young, M.C.M., Sobral, M.E. G., Moreno, P.R.H. 2010. Chemical composition and acetylcholinesterase inhibitory activity of essential oils of *Myrceugenia myrcioides* (Cambess.) O. Berg and *Eugenia riedeliana* O. Berg, Myrtaceae. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 20, p. 175-179.

Tel, G., Mehmet, O., Mehmet, E.D., Mansur, H., Gulacti, T. 2010. Chemical composition of the essential oil and hexane extract of *Salvia chionantha* and their antioxidant and anticholinesterase activities. *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, p. 3189–3193.

Recebido em Março de 2012. Aceito em Julho de 2012

