



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA  
CHERIMOLA MILL, SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA**

Trabalho submetido por  
**José Pedro Patrício Sena Belo Rodrigues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**fevereiro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA  
CHERIMOLA MILL, SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA**

Trabalho submetido por  
**José Pedro Patrício Sena Belo Rodrigues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Margarida Maria de Mesquita Cabral Moncada**

**fevereiro de 2019**



## **Agradecimentos**

Um agradecimento especial a toda a minha família e amigos, que foram preponderantes ao longo do meu percurso académico.

Queria também agradecer à minha orientadora Professora Doutora Margarida Moncada, por toda a ajuda e disponibilidade que me concedeu.

Agradecer à minha Mãe, que foi a pessoa que mais preponderância teve para conseguir terminar este curso, motivando me até ao final da sua vida e posteriormente.

Agradecer à minha família, destacando desde já a minha irmã mais velha, Margarida Pereira, à minha irmã mais nova, Marta Rodrigues, ao meu pai que permitiu que isto fosse possível até ao fim, ao meu cunhado Filipe Ferreira que tal como a minha irmã mais velha me ajudou muito nesta parte final do curso. Ao meu padrinho José Andrade e à sua família. Aos meus Tios, em particular à minha Tia Alice Rodrigues, aos meus primos e em particular Inês Monteiro e Diogo Monteiro.

Finalmente, a todos os meus amigos e colegas que durante estes anos me ajudaram neste percurso, destacando o Leonardo Matos, João Lourenço, João Montez, Álvaro, Sara Moreira, Joana Videira, Samuel Galindo, Hussein Abibo, Pedro Policarpo, Vasco Lourenço, Filipe, Catarina Mira, Joana Cardoso, Sofia, Raquel Lopes, Miguel Correia, Tiago Santos, Frederico Oom, Gonçalo, Francisco Orta, Nelson, Eva Jardim, Guilherme Teixeira, João António, Nuno Lopes Rui Barros e Pedro Camilo.



## RESUMO

A *Annona Cherimola Mill.* é um fruto tropical e subtropical com origem na região andina do Peru e Equador, sendo amplamente cultivada em todo o mundo. A sua composição nutricional é característica de frutas doces, com uma grande quantidade de hidratos de carbono e diversas vitaminas. Além disso, a sua composição química é rica em minerais (potássio, magnésio, cálcio, ferro e fosforo) e em diversos constituintes fitoquímicos, dos quais se destacam os compostos fenólicos, as acetogeninas e os alcalóides.

Vários estudos revelaram que estes constituintes fitoquímicos possuem propriedades benéficas para a saúde. Os compostos fenólicos possuem propriedades antioxidantes devido à sua capacidade de inibir os radicais livres. Portanto, desempenham um papel muito relevante na prevenção de patologias associadas ao stress oxidativo, como por exemplo, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas e doenças cancerígenas.

As acetogeninas annonaceae são compostos característicos apenas desta família, os quais têm suscitado um crescente interesse nos últimos anos devido às suas propriedades anticancerígenas. A espécie *Annona Cherimola Mill.* possui ainda propriedades antidepressivas, as quais estão maioritariamente associadas aos alcalóides.

Deste modo, a *Annona Cherimola Mill.* mostrou ser uma espécie com um grande potencial para aplicações na área da saúde, tanto como agente preventivo como terapêutico, devido à quantidade e variedade de constituintes fitoquímicos, com diversas propriedades benéficas para a saúde.

Palavras chave: *Annona Cherimola Mill.*, annonaceae, fitoquímicos, acetogeninas.

*ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA CHERIMOLA MILL., SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA*

## ABSTRACT

The *Annona Cherimola Mill.* is a tropical and subtropical fruit originating in the Andean region of Peru and Ecuador, being widely cultivated all over the world. Its nutritional composition is characteristic of sweet fruits, with a great amount of carbohydrates and several vitamins. In addition, its chemical composition is rich in minerals (potassium, magnesium, calcium, iron and phosphorous) and in several phytochemical constituents, of which phenolic compounds, acetogenins and alkaloids stand out.

Several studies have shown that these phytochemical constituents have beneficial health properties. Phenolic compounds have antioxidant properties because of their ability to inhibit free radicals. Therefore, they play a very important role in the prevention of pathologies associated with oxidative stress, such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, neurodegenerative diseases and cancerous diseases.

Acetogenins annonaceae are characteristic compounds of this family only, which have gained a growing interest in recent years because of their anticancer properties. The species *Annona Cherimola Mill.* has antidepressant properties, which are mostly associated with alkaloids.

Thus, *Annona Cherimola Mill.* showed to be a species with a great potential for applications in the health area, both as preventive and therapeutic agent, due to the quantity and variety of phytochemical constituents, with several beneficial properties for health.

Keywords: *Annona Cherimola Mill.*, annonaceae, phytochemicals, acetogenins.

*ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA CHERIMOLA MILL., SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA*

**ÍNDICE GERAL**

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	3
ÍNDICE GERAL .....	5
ÍNDICE DE TABELAS .....	7
ÍNDICE DE FIGURAS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
Capítulo 1 - Introdução.....	15
1.1. Annona.....	16
1.2. Annona Cherimola Mill. ....	23
1.2.1. Caracterização Taxonómica .....	25
1.2.2. Valor Nutricional .....	25
Capítulo 2 - <i>Annona Cherimola Mill.</i> e as suas características .....	28
2.1. Composição química.....	28
2.2. Compostos fitoquímicos presentes em diferentes extratos da espécie <i>Annona Cherimola Mill.</i> .....	33
2.3. Propriedades benéficas para a saúde por constituinte da <i>Annona Cherimola Mill.</i> .....	37
Capítulo 3 - Aplicações na área da saúde .....	43
3.1. Propriedades antioxidantes .....	46
3.2. Propriedades Cardiovasculares .....	49
3.3. Propriedades anticancerígenas .....	51
3.4. Propriedades antidepressivas .....	54
Capítulo 4 - Conclusão .....	56
Capítulo 5 - Bibliografia.....	58

*ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA CHERIMOLA MILL., SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA*

**ÍNDICE DE TABELAS**

**Tabela 1** - Atividades farmacológicas e usos tradicionais das diferentes espécies da *Annona*. Adaptado de (Jamkhande et al., 2017; Quílez et al., 2018). ..... 19

**Tabela 2.** Taxonomia da *Annona Cherimola Mill.*, adaptada de Jamkhande et al. (2017) ..... 25

**Tabela 3.** Composição nutricional de 100 g de polpa da *Annona Cherimola Mill.* de acordo com diferentes autores. Adaptada de Jamkhande et al. (2017)..... 26

**Tabela 4.** Composição nutricional de 100 g de polpa de quatro variedades de *Annona Cherimola Mill.* de acordo Albuquerque et al. (2014) ..... 26

**Tabela 5.** Composição de minerais e de vitaminas em 100g da polpa de *Annona Cherimola Mill.* fresca. Adaptado de Jamkhande et al. (2017). ..... 27

**Tabela 6.** Estudos realizados e constituintes encontrados em diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.* ..... 34

**Tabela 7.** Estudos realizados com o objetivo de estudar os benefícios para a saúde de vários constituintes fitoquímicos extraídos de partes *Annona Cherimola Mill.* ..... 38

**Tabela 8.** Atividade citotóxica in vitro de extratos metanólicos brutos testados contra linhagens de carcinoma humano (A549, HepG-2, HT-29 e MCF-7) após 24 horas. Adaptada de Khalifa et al. (2013). ..... 54

*ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA CHERIMOLA MILL., SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA*

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> <i>Annona muricata L.</i> (A); aparência das (B) folhas; (C) flores e dos(D) frutos. Adaptado de Moghadamtousi et al (2015). .....	16
<b>Figura 2 -</b> <i>Annona reticulata Linn.</i> Adaptado de Jamkhande e Wattamwar (2015). .....	17
<b>Figura 3 -</b> <i>Annona squamosa L.</i> (A); aparência das (B) folhas; (C) dos frutos e (D) das sementes. Adaptado de Ma et al. (2107). .....	18
<b>Figura 4.</b> Diferentes partes da planta <i>Annona Cherimola Mill.</i> Adaptado de Jamkhande et al. (2017).....	24
<b>Figura 5.</b> Composição dos compostos fenólicos. Adaptada de Ferreira & Abreu (2007). .....	29
<b>Figura 6.</b> Classificação das acetogeninas Annonaceae. Adaptada de Tundis et al. (2017). .....	30
<b>Figura 7.</b> Estruturas das acetogeninas. Adaptada de Jamkhande et al (2017) e de Moghadamtousi et al (2015).....	31
<b>Figura 8.</b> Estruturas dos alcalóides. Adaptado de Jamkhande et al. (2017).....	32
<b>Figura 9.</b> Principais causas e consequências da ação dos radicais livres (Ferreira & Abreu, 2007).....	47

*ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DA ANNONA CHERIMOLA MILL., SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA*

**LISTA DE ABREVIATURAS**

2-NBDG- Derivado modificado de D-glicose fluorescente

5-HT1A- Recetor 5-hidroxitriptamina

A498- Células tumorais do carcinoma renal

A549- Células tumorais do carcinoma do pulmão

ACC- Acetil-CoA carboxilase

ACGs- Acetogeninas

ACN-Acetonitrilo

AD- Antidepressivos

ADT- Antidepressivos tricíclicos

AGE- Advanced glycation end products

AITD- Induzidos pela aloxana

Akt- Proteína cinase B

AMP- Proteína cinase ativada

AMPK- Proteína cinase adenosine monofosfato

APP- Proteína precursora amiloide

AR- Aldose redutase

ATP- Trifosfato de adenosina

AUC- Área sob a curva

CaCo2- Adenocarcinoma epitelial colorretal humano

CAN5-Neublastoma humano

CAT- Catalase

CLIMI- Clomipramina

C-NMR- Ressonância magnética nuclear de carbono

CoA- Coenzima A

COX-2- Cicloxigenase 2

DA- Dopamina

DAD-Detector Diode Array

DHA-Ácidos docoheicoico

DM- Diabetes Mellitus

DNA- Ácido desoxirribonucleico

EEAc- Extrato etanólico da Annona Cherimola Mill.

G2/M- Intervalo entre a duplicação do DNA e o início da divisão celular

GLUT4-Transportador da glucose 4

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- peróxido de hidrogénio

H<sub>2</sub>O-Molécula da água

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

HMG- 3-hidroxi-3-metilglutaril

H-NMR- Espetroscopia por ressonância magnética nuclear

HO•- Radical hidroxilo

HOMA-IR- Índice de resistência à insulina

HPLC-Cromatografia líquida de alta eficiência

HSV-1- Vírus do herpes simples

HT29- Adenocarcinoma do cólon

ICAM-1-Molécula de adesão celular 1

IFN- $\gamma$ - Interferão gama

IL-10- Interleucina 10

IL-1 $\beta$ - Interleucina 1 beta

IL-2- Interleucina 2

IL-4- Interleucina 4

IL-6- Interleucina 6

IMAOs- Inibidores da monoamina oxidase

IMI- Imipramina

ISRN-Inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina

ISRS- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

L6- Células do músculo da sexta lombar

LDL-Lipoproteína de baixa densidade

MCF-7- Carcinoma da mama

MCP-1-Proteína quimiotática de monócitos 1

MDA- Malondialdeído

MIA- carcinoma pancreático

NADH- Nicotinamida adenina dinucleótido

NEFA- Níveis de ácidos gordos não esterificados

NF-KB- Fator nuclear kappa beta

NO- óxido nítrico

NPC1L1- Proteína Transportadora

O-2 – Ânion superóxido

OMS- Organização mundial de saúde

PaCa-2- Células pancreáticas

PC-3- Adenocarcinoma da próstata

ROS- Espécies reativas de oxigénio

SNC- Sistema nervoso central

SOD- Superóxido dismutase

STZ- Estreptozotocina

TCD4+- Glicoproteína células T

TCD8- Recetor dos linfócitos T8

THF- Tetrahidrofurano

THP- Tetrahidropiranos

TNF- $\alpha$ - Fator necrosante tumoral alfa

UE- União Europeia

UV/vis- Ultravioleta / visível

VCAM-1- Molécula de adesão vascular 1

VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular

## Capítulo 1 - Introdução

A presente monografia tem como objetivo principal apresentar uma revisão bibliográfica sobre o estudo da aplicação na área da saúde da espécie *Annona Cherimola Mill* e a sua caracterização química.

Vários estudos tem revelado a importância das frutas e vegetais na alimentação, devido à sua composição rica em compostos fitoquímicos com diferentes propriedades benéficas na saúde (Betancur-Galvis et al., 1999; Barreca 2011; khalifa et al, 2013; Jamkhande et al., 2015; Albuquerque et al., 2016). A família *Annonaceae* e em particular a espécie *Annona Cherimola Mill*. tem revelado um elevado valor nutricional e terapêutico, devido à sua composição rica em diversos compostos fitoquímicos. Devido a estas propriedades, tem havido um número crescente de estudos nas últimas décadas sobre as suas diversas aplicações na área da saúde (Barreca 2011; Falé et al, 2013; Kong et al., 2013; Goto et al., 2015).

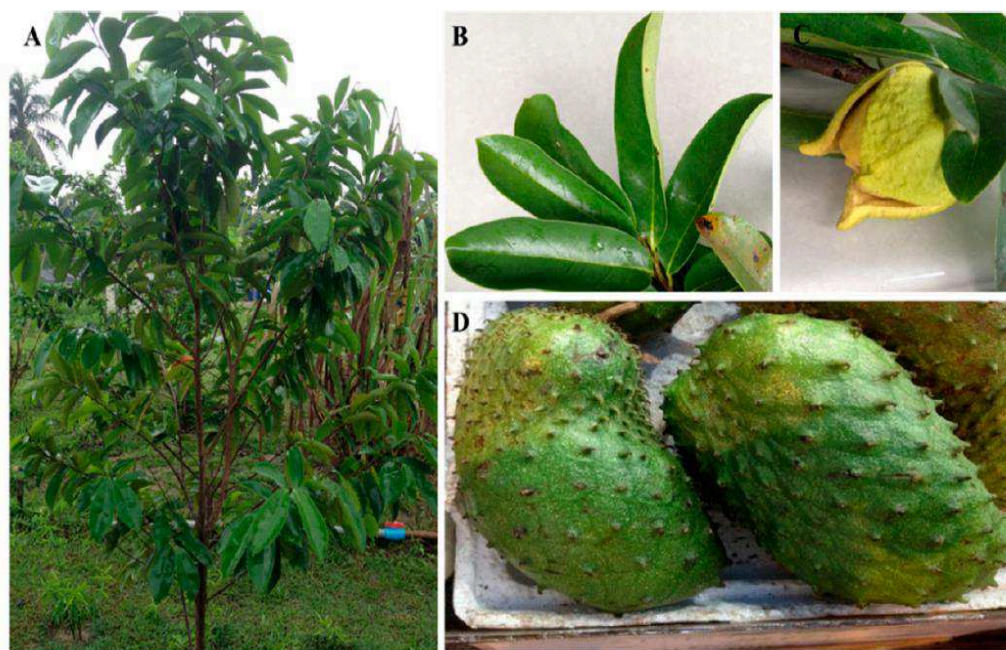
O primeiro capítulo desta monografia visa descrever as diferentes espécies desta família e as suas aplicações na área da saúde. Pretende também descrever a espécie *Annona Cherimola Mill*. relativamente ao seu valor nutricional e aplicações.

O segundo capítulo tem como objetivo identificar os diferentes constituintes fitoquímicos encontrados nos extratos da *Annona Cherimola Mill*., fazendo a caracterização química dos principais constituintes e identificando as suas propriedades benéficas na saúde.

O terceiro capítulo apresenta algumas das principais propriedades benéficas na saúde, fundamentadas nos mecanismos de ação dos diferentes constituintes bioativos encontrados.

### 1.1. Annona

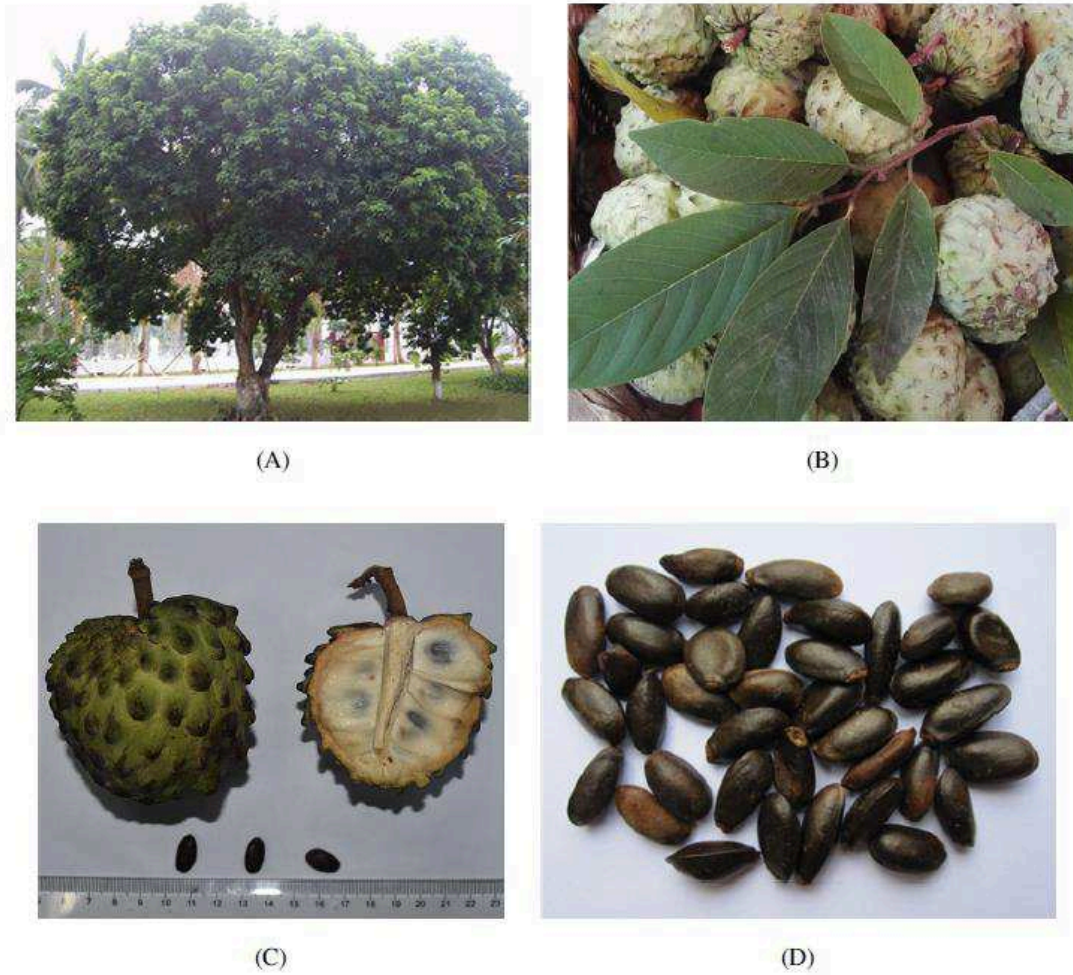
A família é constituída por cerca de 129 géneros e mais de 2000 espécies. A maioria das espécies pertence ao género *Annona*, que são arbustos ou pequenas arvores de 5-11 metros de altura, que podem variar dependendo de diversos fatores como espécies, clima, tipo de solo e cultivo. Muitas dessas espécies apresentam características importantes, como *Annona Muricata* L. (**Figura 1**), *Annona Reticulata* (**Figura 2**), *Annona Squamosa* L. (**Figura 3**) e *Annona Cherimola* Mill., como se pode verificar na **Tabela 1** (Albuquerque et al., 2016; Bettiol Neto, Del Nero, Kavati, & Pinto-Maglio, 2009; Bories et al., 1991; Cautín & Agustí, 2005; Ferreira et al, 2009; Jamkhande & Judge, 2017; Liu et al., 2016; Navarro García et al., 2003; Quílez, Fernández-Arche, García-Giménez, & De la Puerta, 2018; Tundis, Xiao, & Loizzo, 2017).



**Figura 1.** *Annona muricata* L. (A); aparência das (B) folhas; (C) flores e dos(D) frutos. Adaptado de Moghadamtousi et al (2015).



**Figura 2** - *Annona reticulata* Linn. Adaptado de Jamkhande e Wattamwar (2015).



**Figura 3** - *Annona squamosa* L. (A); aparência das (B) folhas; (C) dos frutos e (D) das sementes. Adaptado de Ma et al. (2107).

**Tabela 1** - Atividades farmacológicas e usos tradicionais das diferentes espécies da *Annona*. Adaptado de (Jamkhande et al., 2017; Quílez et al., 2018).

<b>Espécies</b>	<b>Região</b>	<b>Partes utilizadas</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Atividades farmacológicas</b>
<b>Cherimola Mill</b>	América tropical	Fruta, folha	Ansiedade	Antidepressivo: <i>Martinez-Vazquez et al. (2012)</i> .
	Ásia	Raiz, semente	Bronquite	Antifúngico: <i>Navarro-García et al. (2003)</i> .
	Gabão	caule	Tosse	Antimicrobiano: <i>Elhawary et al (2013), Takahashi et al. (2006)</i> .
			Diarreia	Antiparasitário: <i>Bories et al (1991)</i> .
	E cultivado na Espanha e Austrália		Gripe	Antiprotozoário: ( <i>E. Histolytica, G.Lambli</i> a) Calzada et al. (2006).
			Hipercolesterolemia	Anti-cancerígeno, Citotóxico seletivo (KB, MIA PaCa-2, PC-3, HT-29, MCF-7, A-498): <i>De Pedro et al. (2013), Quispe et al. (2009), García-Aguirre et al. (2008), Barrachina et al. (2004), Wélé et al. (2004), Son et al. (2003), Kim et al. (2001), Kim, Son &amp; Woo (2001), Woo et al. (1999), Woo, Chung &amp; Kim (1999)</i> .
			Infeções	Anti-hipercolesterolémico: <i>Falé et al. (2013)</i> .
			Doenças intestinais	Antiulcerativo: <i>Castillo-Juarez et al. (2009)</i> .
			Inflamações dolorosas	Antiviral: <i>Betancour-Galvis et al. (1999)</i> .
			Parasitas	Anticolítico: <i>Lopez-Rubalcava et al (2006)</i> .
		Tranquilizante	Vasodilatador: <i>Chuliá et al. (1995)</i> .	
		Entorses e contusões		
		Úlceras		

<b>Squamosa L.</b>	América tropical	Folha	Analgésico	<p>Acaricida, inseticida e larvicida: (<i>Madhumitha et al. 2012, Kamaraj et al, 2011.</i>)</p> <p>Antimicrobiano: <i>Elhawary et al (2013),</i></p> <p>Analgésico e anti-inflamatório: <i>Chavan et al. (2011), Chavan et al. (2010), Yeh et al, (2005).</i></p> <p>Antibacteriano: <i>Dholvitayakhun et al. (2013),Dholvitayakhun et al. (2012), Shanker et al. (2007), Mukhlesur Rahman et al.(2005), Shokeen e al. (2005).</i></p> <p>Antidiabético: <i>Agarwal, (2014), Ranjana e Tripath, (2014), Kaur et al. (2012), Kaleem et al. (2008), Panda e Kar, (2007a), Kaleem et al. (2006), Shirwaikar et al. (2004a).</i></p> <p>Antigenotoxicidade: <i>Suresh et al. (2008).</i></p> <p>Pediculose: <i>Intaranongpai et al. (2006).</i></p> <p>Anti-HIV: <i>Wu et al.(1996).</i></p> <p>Antileishmaniose: <i>Vila Nova e al. (2011).</i></p> <p>Antilipidêmico: <i>Gupta et al.(2008).</i></p> <p>Antimalárico: <i>Singh et al.(2015), Kihampa et al.(2009), El Tahir et al. (1999).</i></p> <p>Antioxidante: <i>Nandhakumar e Indumathi,(2013), Mariod et al. (2012), Sultana,(2008), Gupta et al.(2008), Panda e Kar, (2007b), Shirwaikar et al. (2004b), Yang et al.(2004).</i></p> <p>Antiplaquetários: I</p> <p>Anti-psoríase: <i>Saelee et al. (2011).</i></p>
	África	Semente	Anti-helmíntico	
	Ásia	Caule	Anti-inflamatório	
	Austrália		Antimicrobiano	
			Antirreumático	
			Cancro	
			Carminativo	
			Digestivo	
			Dor de cabeça	

<b>Reticulata L.</b>	Floresta tropical da América do Sul e da Meso-américa, Sul da Ásia, África, Madagáscar	Casca da fruta Folha Raiz Semente Casca de caule	Disenteria, distúrbios da coluna vertebral Dores de estômago, Desmaios, Febre, Histeria, Gripe, Depressão, Doenças de pele, Úlceras, Feridas	Antiplaquetários: <i>Chang et al. (2000), Chang et al. 1998a, 1998b).</i> Ansiolítico: <i>Rejón-Orantes et al. (2011).</i> Anticancerígeno, Citotoxicidade seletiva: <i>Camacho et al.(2003), Chávez e Mata, (1998, 1999), Soneto e Jacobson, (1971).</i> Tripanocida: <i>Camacho et al.(2003).</i> Antibacteriano, Antidiabético: <i>Jamkhande e Wattamwar, (2015), Chavan et al. (2014), Pathak e Zaman,(2014)</i> Anti-inflamatório, analgésico, depressores da atividade do SNC: <i>Jamkhande e Wattamwar (2015), Chavan et al. (2012, 2014).</i> Antioxidante: <i>Thang et al.(2013b), Baskar et al.(2007).</i> Antipirético: <i>Jamkhande eWattamwar, (2015)</i> Anticancerígeno: Citotoxicidade seletiva (Caco-2, Hep G2, T24, KB 3-1,): <i>Jamkhande e Wattamwar, (2015). Suresh et al. (2011), Duval et al. (2005), Yuan et al.(2003, 2006), Chang et al. (1993, 1998c), Cassady et al.(1990)</i> Anti-ulcerosos: <i>Jamkhande eWattamwar, (2015).</i> Atividade Cardiotônica: <i>Pathak e Zaman,(2014).</i>
----------------------	--	--	---	--

Muricata L.	Floresta tropical de Meso-América, Ásia e África	Casca da fruta, Folha, Raiz, Semente, Casca do caule, Casca da raiz	Anti-helmíntico Antiescorbúticos Asma Antiespasmódico Percevejos. Cancro Tosse Cistite Dermatose Diabetes Diurético Eczema Emético Convulsões febris Dores de cabeça Piolhos Hematúria Hipertensão Inflamações Reumatismo Insónia Lactação Distúrbios do fígado Neuralgia Parasítico infecções Erupção cutânea Pé de atleta Ruturas na pele Sudorífico Tónico, Dor de dentes Uretrite	Anti-artrítico: <i>Chan et al.(2010)</i> . Antidepressivo, sedativo, anti-stress: <i>Hasrat et al. (1997), Padma et al. (1997)</i> . Anticonvulsivo: <i>N'gouemo et al. (1997)</i> . Antidiabético: <i>Moghadamtousi et al. (2015a), Florence et al. (2014), Karou et al. (2011), Adeyemi et al. (2010,2008)</i> . Antiinflamatório: <i>Ishola et al.(2014), Chan e Roslida, (2012)</i> . Anti-hiperglicémico: <i>Adeyemi et al. (2008)</i> . Antimicrobiano: <i>Solomon-Wisdom et al (2014), Elhawary et al (2013), Vieira et al. (2010), Di Stasi e Akiko, (2002)</i> . Antinociceptivo: <i>Moghadamtousi et al. (2015a), De Sousa et al. (2010), Roslida et al. (2012, 2008)</i> . Antimalárico: <i>Moghadamtousi et al. (2015a), Mohd Abd Razak et al. (2014)</i> . Antileishmanial, tripanocida: <i>Vila-Nova et al. (2013, 2011), Osorio et al. (2007), Jaramillo et al. (2000)</i> . Antioxidante: <i>Moghadamtousi et al. (2015a), George et al. (2015), Gavamukulya et al. (2014), Nawwar et al. (2012), Correa Gordillo et al. (2012), Baskar et al. (2007)</i> . Antiulcerogénico, gastroprotetor: <i>Moghadamtousi et al. (2015a, 2014b), Roslida et al. (2012)</i> . Antiviral (HSV-1): <i>Padma et al. (1998)</i> . Hepatoprotetores: <i>Moghadamtousi et al. (2015a), Adewole e Ojewole, (2009), Padma et al. (1999)</i> .
-------------	--	---	--	--

Como apresentado na **Tabela 1**, vários estudos têm sido realizados sobre as atividades farmacológicas destas espécies de *Annona*, com o objetivo de serem utilizadas na prevenção e tratamento de diversas patologias. Com esse objetivo foram analisadas as diferentes partes da planta como, folhas, flores, (casca, polpa e sementes) dos frutos, caules e raízes, para extrair e isolar os seus constituintes fitoquímicos.

Verificou-se que as diferentes espécies de *Annona* têm diferenças nas propriedades farmacológicas e nas suas respectivas aplicações na saúde (**Tabela 1**).

## 1.2. *Annona Cherimola* Mill.

A *Annona Cherimola* Mill. (**Figura 4**) é um fruto tropical e subtropical com origem na região andina do Peru e Equador, sendo amplamente cultivada em todo o mundo. Atualmente, Espanha, Peru e Chile são os principais produtores, no entanto, devido às condições favoráveis existem em pequenas áreas da Califórnia, Israel e Portugal (ilha da Madeira), este fruto tem sido também produzido nestes países. Em particular, na Ilha da Madeira a produção estimada em 2014 foi de 1104 toneladas numa área de 115ha (van Zonneveld et al., 2012; Branco et al., 2015; Santos et al., 2016).

Este fruto, geralmente pesa entre 150 a 500 gramas, tem uma forma em coração, de tamanho médio (10-20 cm de comprimento e até 10 cm de largura). A casca é esverdeada e espessa, apresenta textura lisa com marcas de impressão digital ou protuberâncias arredondadas. A polpa da fruta é branca, carnuda e suculenta, apresentando um aroma agradável e um sabor agridoce. As sementes são grandes e duras, de cor preta, semelhantes a feijões. As folhas são amarelas e finas, ovais a lanceoladas elípticas, pontiagudas na extremidade, verde-escuras e ligeiramente pilosas na superfície superior. As flores são perfumadas e apresentam-se sozinhas ou em pequenos grupos de duas ou três, são formadas por três pétalas, esverdeadas e carnudas e três pequenos filamentos internos. A *Annona Cherimola* Mill. é também conhecida como planta medicinal. O chá preparado com as suas folhas e casca tem propriedades relaxantes. (Albuquerque et al., 2016; Arun Jyothi, Venkatesh, Chakrapani, & Roja Rani, 2011; Barreca et al., 2011; Cautín & Agustí, 2005; Seeds, Haro, Tobaru, & Guzmán, 2008; Vanhove & Damme, 2013).



**Figura 4.** Diferentes partes da planta *Annona Cherimola* Mill. Adaptado de Jamkhande et al. (2017)

## 1.2.1. Caracterização Taxonómica

*Annona Cherimola Mill.*, também conhecida por cherimoya, nome comum inglês, classifica-se como reino Plantae, pela divisão Tracheophyta, classe Magnoliopsida, ordem Magnoliales, família Annonaceae, género *Annona* e espécie *Annona Cherimola Mill.* (Gayoso Bazán & Chang Chávez, 2017). Na **Tabela 2** apresenta-se a taxonomia da *Annona Cherimola Mill.*.

**Tabela 2.** Taxonomia da *Annona Cherimola Mill.*, adaptada de Jamkhande et al. (2017)

Classificação científica	Nome botânico	Nome Local
Reino: Plantae	Nome botânico: <i>Annona cherimola</i> Mill.	Hindi: Marytiphal
Divisão: Tracheophyta	Nome comum: maçã de creme, Cherimoya	Marathi: Hanuman phal, Maruti phal
Classe: Magnoliopsida	Inglês: Custard apple, Cherimoya	Tamil: Hanuman phalamu
Subclasse: Magnoliidea	Espanhol: Anona poshte, Cherimolia, Cherimoyer, Cherimolla, Cherimoya	
Ordem: Magnoliales	Francês: Anone, Cherimolier, Cherimole	
Família: Annonaceae	Português: Grabiola, Graveola, Graviola, Anonas	
Género: <i>Annona</i>	Japonês: Cherimoa, Cherimoya	
Espécie: <i>Annona</i> <i>cherimola</i> Mill.	Mexicano: Pox, poox	

## 1.2.2. Valor Nutricional

As frutas são cada vez mais importantes na nutrição humana devido à sua composição nutricional e aos seus potenciais benefícios na saúde (Albuquerque et al., 2016). A composição nutricional da *Annona Cherimola Mill.* é característica de frutas doces, com uma grande quantidade de hidratos de carbono, açúcares (principalmente frutose e sacarose) e diversas vitaminas (**Tabela 3**, **Tabela 4** e **Tabela 5**) como por exemplo a Vitamina A, vitamina C, as vitaminas do complexo B, tais como vitamina B1 ou (tiamina), vitamina B2 ou (riboflavina), vitamina B6 ou (piridoxina), niacina e folatos (Amoo et al, 2008; Albuquerque et al., 2016; Arun Jyothi et al., 2011; Gayoso Bazán & Chang Chávez, 2017; Jamkhande et al., 2017). Em relação à composição mineral (**Tabela 5**), sobressai a grande quantidade de minerais essenciais como o potássio, magnésio, cálcio e ferro, bem como o fósforo (Jamkhande et al., 2017).

**Tabela 3.** Composição nutricional de 100 g de polpa da *Annona Cherimola Mill.* de acordo com diferentes autores. Adaptada de Jamkhande et al. (2017).

Componente	Franciosi	De La Rocha	Wu Lung	Zurita &
	Tijero (1992)	(1965)	(1970)	Lopez (1980)
Água (g)	77.1	75.7	76.1	73.2
Proteínas (g)	1.9	1.0	1.1	1.4
Lípidos (g)	0.1	0.1	0.2	0.2
Hidratos de carbono (g)	18.2	22.0	21.3	24.5
Fibras (g)	2.0	1.8	1.9	1.3
Cinzas (g)	0.7	1.0	0.8	0.7
Cálcio (mg)	32.0	24	34.0	25.0
Fósforo (mg)	37.0	47	35.0	31.0
Ferro (mg)	0.5	0.4	0.6	0.8
Vitamina A (IU)	0.0	0.01	*	*
Tiamina (vit. B1) (mg)	0.1	0.06	0.09	0.10
Riboflavina (vit. B2) (mg)	0.14	0.14	0.13	0.14
Niacina (vit. B3) (mg)	0.9	0.75	0.90	0.94
Ácido ascórbico (mg)	5	4.3	17.0	29.0
Calorias (Kcal)	73	81	82	95

\*sem dados.

**Tabela 4.** Composição nutricional de 100 g de polpa de quatro variedades de *Annona Cherimola Mill.* de acordo Albuquerque et al. (2014)

Componente	Variedade			
	Funchal	Madeira	Mateus II	Perry Vital
Energia (kj)	376	429	378	345
Humidade (g)	76.1	71.5	75.9	78.3
Cinzas (g)	0.372	0.556	0.547	0.510
Proteínas (g)	1.96	1.48	1.78	1.36
Lípidos (g)	0.176	0.103	0.133	0.156
Hidratos de carbono (g)	18.2	21.1	18.8	17.6
Fibras (g)	3.21	5.32	2.84	2.09

**Tabela 5.** Composição de minerais e de vitaminas em 100g da polpa de *Annona Cherimola Mill.* fresca. Adaptado de Jamkhande et al. (2017).

	<b>Componentes</b>	<b>Quantidade (mg)</b>
<b>Minerais</b>	Cálcio	8-9
	Ferro	0.25-0.30
	Magnésio	16
	Fósforo	24-26
	Potássio	269
	Sódio	4
	Zinco	0.18
	Cobre	0.073
	Magnésio	0.083
<b>Vitaminas</b>	Vitamina C	11.5-12.2
	Tiamina (vit. B <sub>1</sub> )	0.091-0.112
	Riboflavina (vit. B <sub>2</sub> )	0.112-0.119
	Niacina (vit. B <sub>3</sub> )	0.574-1.02
	Ácido pantoténico (mg)	0.237
	Vitamina B <sub>6</sub>	0.212
	Folato	18

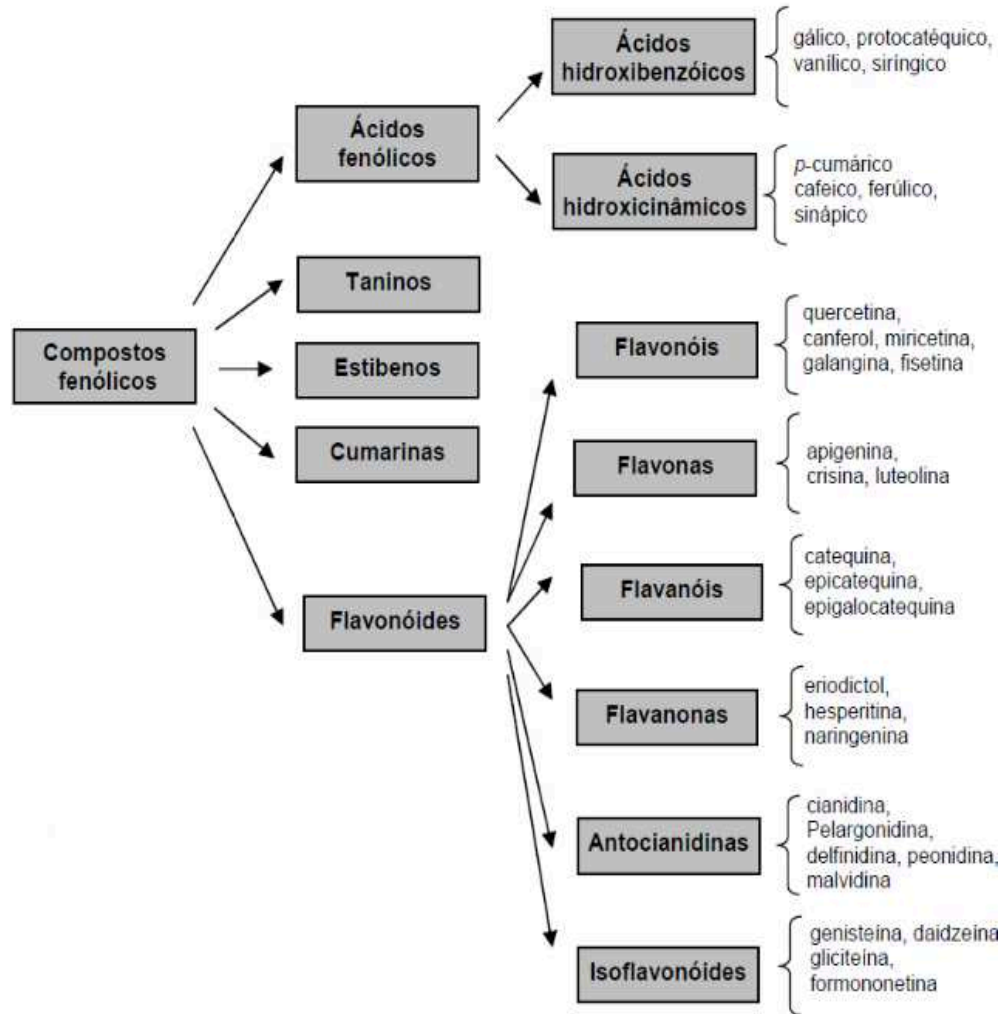
## Capítulo 2 - *Annona Cherimola Mill.* e as suas características

### 2.1. Composição química

A *Annona Cherimola Mill.* é uma espécie da família *Annonaceae* com características químicas que a tornam interessante. É constituída por compostos fitoquímicos, presentes em diversos extratos, com propriedades benéficas na saúde (Jamkhande et al., 2017). A sua composição química é rica em minerais (potássio, magnésio, cálcio, ferro e fosforo) e água (compostos inorgânicos), bem como alcalóides, compostos fenólicos, acetogeninas (ACGs), taninos, glicosídeos, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas, aminoácidos e fitoesteróis (compostos orgânicos) (Gupta-Elera, Garrett, Martinez, Robison, & O'Neill, 2011).

#### Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são constituídos por um dos principais grupos do metabolismo secundário das plantas, sendo dos mais amplos e diversificados. São classificados como substâncias que possuem anel aromático com um ou mais substituintes hidroxilos, incluindo os seus grupos funcionais - fenol simples ou polifenóis, respetivamente (Pereira-Netto, 2018). São formados por ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos e ácidos hidroxicinâmicos), flavonoides (flavonóis, flavonas, flavanóis, flavanonas, antocianidinas e isoflavonoides), estibenos, cumarinos e taninos (**Figura 5**) (Ferreira & Abreu, 2007).



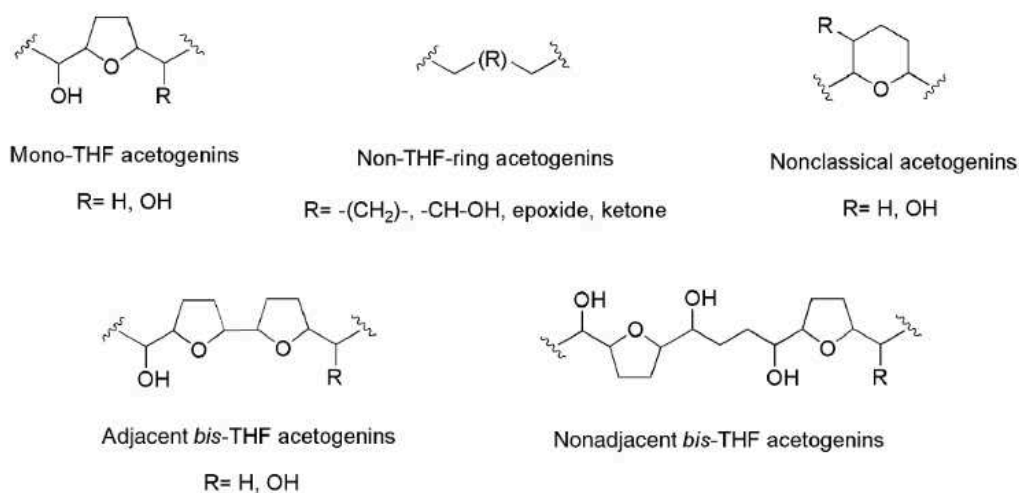
**Figura 5.** Composição dos compostos fenólicos. Adaptada de Ferreira & Abreu (2007).

### Acetogeninas (ACGs)

As acetogeninas são uma classe de compostos químicos que foram isolados e identificados em espécies da família das *Annonaceae*. Caracterizam-se por apresentar uma longa cadeia alifática de 32 a 34 átomos de carbono e um anel  $\gamma$ -lactónico terminal insaturado ou saturado. Ao longo da cadeia alifática podem ser encontrados um a três anéis tetrahydrofuranos (THF) ou tetrahydropiranos (THP), e grupos funcionais oxigenados (cetonas, epóxidos, hidroxilos) (Tundis et al., 2017).

São classificados em seis grandes grupos: acetogeninas lineares, mono-THF, bis-THF adjacente, bis-THF não adjacentes, não THF e THP, e não clássicas (**Figura 6**) (Tundis et al., 2017)

Neste estudo, e em particular nesta espécie de *Annona*, o foco é o grupo das acetogeninas mono-THF que são constituídas por algumas das seguintes estruturas químicas: cis-annonacina, (2,4)-cis e trans isoannonacina annomocherina, annonacina, annomontecina, annocherimolina, annomolina, epímeros de annomolona A e annomolona B, na **Figura 7** estão representadas algumas dessas estruturas. (Moghadamtousi et al. 2015; Jamkhande et al. 2017)

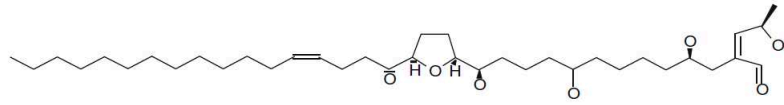


**Figura 6.** Classificação das acetogeninas Annonaceae. Adaptada de Tundis et al. (2017).

### Alcalóides

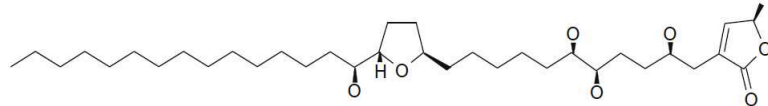
Os alcalóides são um grupo heterogêneo de compostos naturais, com estrutura complexa, são constituídos por um anel heterocíclico de compostos oxigenados formado por carbono, hidrogênio e azoto (Lúcio, Almeida, da-Cunha, Tavares, & Barbosa Filho, 2015). Os alcalóides encontrados na família Annonaceae são alcalóides distintos, denominados por alcalóides de aporfina, que pertencem à classe de alcalóides isoquinolinas, tais como anocherine A, anocherine B, romucosine H, cherianoine, cherimoline e liriodenine (**Figura 8**) (Chuliá et al., 1995; Lúcio et al., 2015).

Annocherimolin

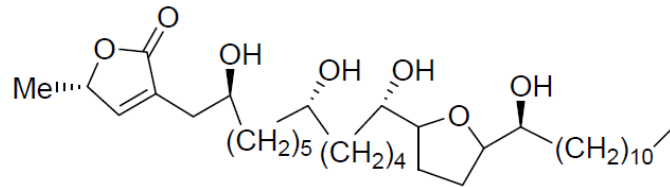


(2S)-2-methyl-4-[(2R,11R)-2,7,11-trihydroxy-11-[(2R,5R)-5-[(Z,1R)-1-hydroxyheptadec-4-enyl]oxolan-2-yl]undecyl]-2H-furan-5-one

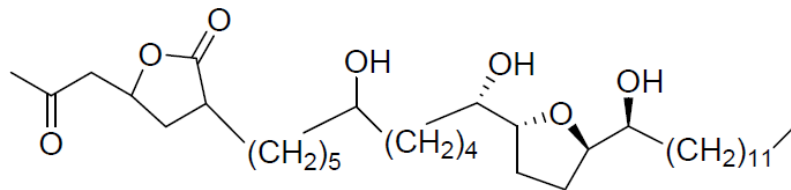
Annomolin



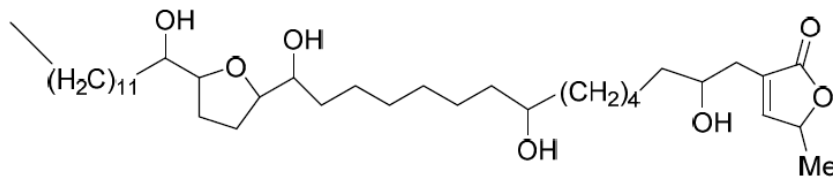
(2S)-2-methyl-4-[(2R,5R,6R)-2,5,6-trihydroxy-11-[(2R,5S)-5-[(1S)-1-hydroxypentadecyl]oxolan-2-yl]undecyl]-2H-furan-5-one



annonacin

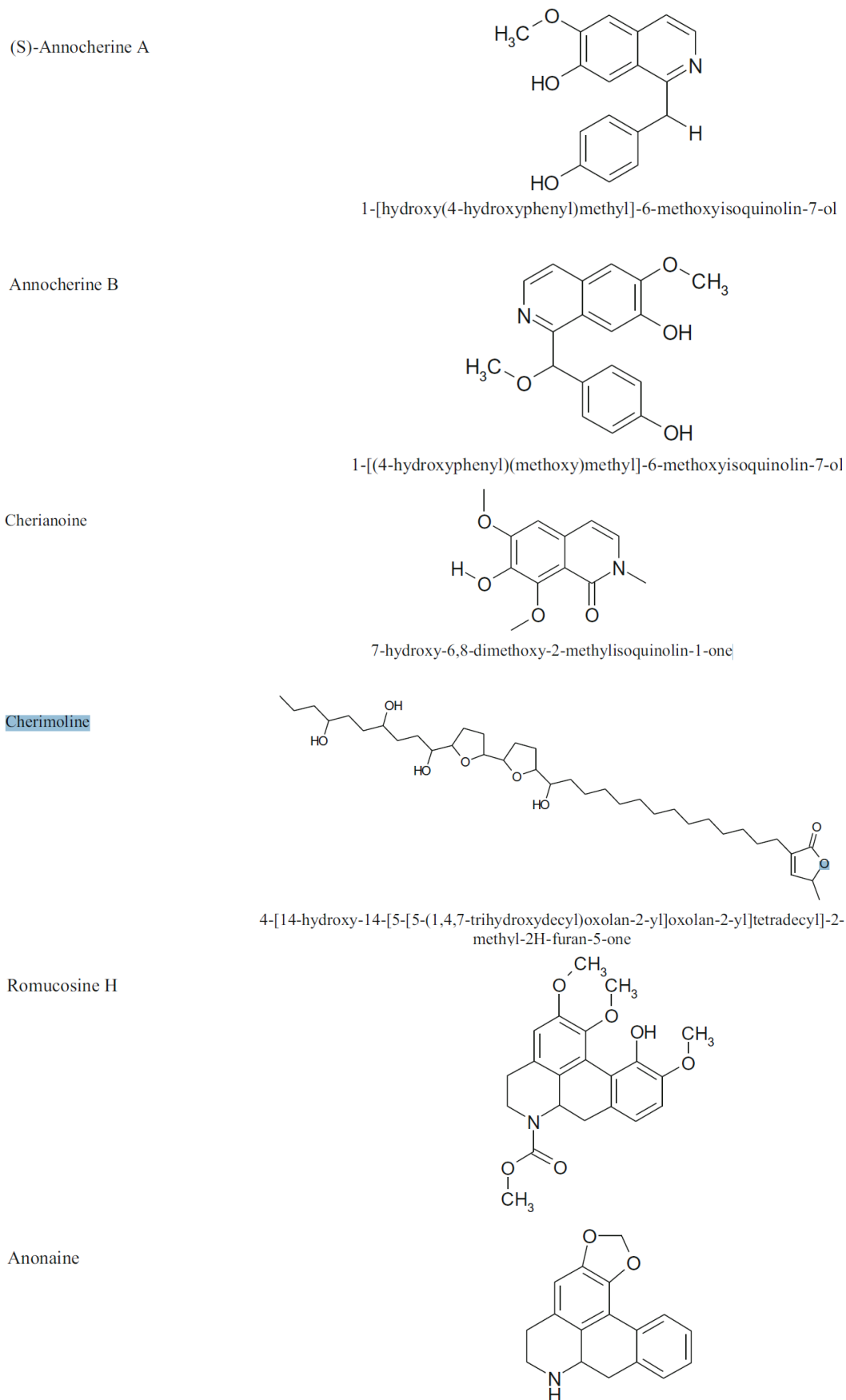


isoannonacin



annomutacin

**Figura 7.** Estruturas das acetogeninas. Adaptada de Jamkhande et al (2017) e de Moghadamtousi et al (2015)



**Figura 8.** Estruturas dos alcalóides. Adaptado de Jamkhande et al. (2017).

## 2.2. Compostos fitoquímicos presentes em diferentes extratos da espécie *Annona Cherimola Mill.*

Ao longo das últimas décadas realizaram-se diversos estudos com o objetivo de identificar constituintes fitoquímicos com diferentes atividades biológicas. Na **Tabela 6** apresentam-se alguns desses estudos onde foram isolados e identificados importantes constituintes fitoquímicos em diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*

A identificação de certos constituintes fitoquímicos na espécie *Annona Cherimola Mill.*, com propriedades antioxidantes, depende do solvente extrator e do tipo de método utilizado, por isso, é importante referir sempre esses elementos quando é descrita a composição de fitoquímicos.

**Tabela 6.** Estudos realizados e constituintes encontrados em diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*

<b>Autores</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Solvente extrator</b>	<b>Método</b>	<b>Constituintes</b>
(Albuquerque et al., 2016)	polpa	acetonitrilo (ACN), n-hexano, metanol, diclorometano, etanol, acetato de amônio e hidróxido de potássio	Técnicas cromatográficas e espectrofotométricas. A atividade antioxidante é determinada usando o DPPH; técnica de HPLC (UV/vis)	compostos fenólicos, (ou polifenóis), flavonóides, carotenóides
(Albuquerque et al., 2016)	Casca			Polifenóis, flavonóides, ácido L-ascórbico, carotenóides (luteína, $\beta$ -criptoxantina, $\beta$ -caroteno)
(Albuquerque et al., 2016)	Sementes			Flavonoides, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)
(Barreca et al., 2011)	Polpa de frutos maduros	Etanol, metanol e dimetilformamida Metanol/H <sub>2</sub> O	RP-HPLC-DAD-ITMS Espectros MS-MS e UV	Compostos fenólicos, flavonóides e proantocianidinas Os conteúdos fenólicos extraídos são maiores usando os solventes etanol e DMF do que usando o metanol.
(Bories et al., 1991)	sementes	500ml de metanol diclorometano, acetato de etilo (4:6)	cromatografia em sílica gel	7 Acetogeninas 2 Y-lactonas bis-tetrahidrofurânicas
(Chen et al., 2001)	Caules	Metanol	H-NMR, C- NMR, EIMS	Quatro alcalóides (Annocherine A, Annocherine B, Cherianoine, Romucosine H)
(Chuliá et al., 1995)	raizes	Metanol e hexano	H-NMR, C- NMR, EIMS, CIMS	dois alcalóides de aporfina (liriodenina e norushinsunina)
(Díaz-de-Cerio et al., 2018)	Folhas	Etanol/água (80/20) Acetona/água (70/30)	NMR e HPLC-TOF-MS	23 compostos (ácidos orgânicos, derivados do ácido fenólico e flavonóides) por RMN;

				66 metabólitos (ácidos fenólicos e derivados, flavonóides, fenilpropanóides), por HPLC-TOF-MS
(Falé et al., 2013)	Folhas	metanol e ácido trifluoroacético	HPLC-DAD LC-MS LC-MS/MS	Ácidos fenólicos( ácido cafeoilquínico, Ácido clorogénico), rutina (vitamina P), xilosida de rutina, Kaempferol-3-O-rutinoside. A rutina, inibe a atividade da HMG-CoA redutase e, posteriormente, diminui a captação de colesterol nas células intestinais. Por isso, é considerada no tratamento da hipercolesterolemia
(García-Aguirre et al., 2008)	Sementes secas	Etanol, hexano, diclorometano	HPLC, H-NMR, C-NMR	três acetogeninas isoméricas (Ace)
(García-Salas et al., 2015)	Polpa	Ácido acético Acetonitrilo 2ml metanol/água (80:20,v/v)	HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS	compostos fenólicos
(García-Salas et al., 2015)	Casca	metanol/água (80:20,v/v)	HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS	compostos fenólicos e outros
(García-Salas et al., 2015)	Sementes	metanol/água (80:20,v/v)	HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS	compostos fenólicos e outros
(Kim, Son, & Woo, 2001)	sementes	Etanol (95%), Metanol e hexano	HPLC, H-NMR, C-NMR	três acetogeninas mono-tetra-hidrofurano (THF)bioativas: annomocherin, annonacin e annomontacin
(Ríos et al., 2003)	Folhas	Etanol	GC-MS	biciclogermacreno, o trans-cariofileno e $\delta$ -amorfenos
(Ríos et al., 2003)	Frutos	Etanol	GC-MS	$\beta$ -pineno, $\alpha$ -terpinoleno,

				$\beta$ - álcool fenílico e $\alpha$ -pinene
(Ríos et al., 2003)	Flores	Etanol	GC-MS	biclogermacreno, o trans-cariofileno e $\delta$ -amorfo
(Santos et al., 2016)	mesocarpo maduro	Diclorometano (m/v 1:100); metanol/água (50:50 v/v)	GC-MS	Os compostos lipofílicos predominantes são diterpenos kaurenos, ácidos gordos e esteróis. O ácido Kaur-16-en-19-oico é o principal componente lipofílico.
(Santos et al., 2016)	mesocarpo maduro	Diclorometano (m/v 1:100); metanol/água (50:50 v/v)	UHPLC-MS	Cinco compostos fenólicos: catequina, (epi) catequina (epi) galocatequina, (epi) galocatequina, (epi) afzelechin- (epi) catequina e tetrâmero de procianidina.
(Son, Kim, & Woo, 2003)	Sementes	Etanol (95%) Metanol e hexano	HPLC, EIMS, H-NMR, C- NMR	dois pares de acetogeninas, uma mistura de epimeros de anomolon A e 34-epi-anomolon A e uma mistura de epimeros de anomolon B e 34-epi-anomolon B
(Martínez-Vázquez et al., 2012)	Folhas	Metanol e hexano	HPLC-ESI-MS	alcalóides: 1,2-dimetoxi-5,6,6a, 7-tetra-hidro-4H-dibenzoquinolina-3,8,9,10-tetraol, anonaína, liriodenina e normuciferina
(Woo et al., 1999)	Sementes	Etanol (95%), Metanol e hexano	HPLC, H-NMR, C-NMR	Três acetogeninas: cis-anonacina, (2,4)-cis-isoanonacinas, (2,4)-trans-isoanonacinas

Atendendo aos estudos identificados na **Tabela 6**, pode constatar-se a diversidade de compostos fitoquímicos presentes em diferentes extratos da *Annona Cherimola Mill.*. Por exemplo, na polpa e na casca podemos encontrar compostos fenólicos (ou polifenóis), flavonóides e carotenoides. Nas sementes podemos encontrar flavonóides, compostos fenólicos e várias acetogeninas. Nos caules e raízes podemos encontrar alcalóides e nas folhas podemos encontrar alcalóides e ácidos fenólicos.

### 2.3. Propriedades benéficas para a saúde por constituinte da *Annona Cherimola Mill.*

Vários estudos epidemiológicos mostraram a correlação entre o consumo de determinados constituintes fitoquímicos e melhorias na saúde. Na **Tabela 7** apresentam-se alguns desses constituintes, extraídos das diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*, que foram identificados e estudados com o objetivo de documentar o seu mecanismo de ação com potenciais efeitos benéficos na saúde. Em geral esses estudos foram realizados com ratos ou linhagens celulares.

**Tabela 7.** Estudos realizados com o objetivo de estudar os benefícios para a saúde de vários constituintes fitoquímicos extraídos de partes *Annona Cherimola Mill.*

<b>Autores</b>	<b>Constituintes</b>	<b>Amostra</b>	<b>Efeitos benéficos para a saúde</b>	<b>Mecanismos de ação</b>
Go et al., (2012)	Quercetina (flavonóide)	Ratos: Células MIA PaCa-2 (carcinoma do pâncreas)	Anticancerígeno	Indução de apoptose por ativação de AMPK e inibição de Akt e NF-kB.
Wu et al., (2010)	Quercetina	Ratos (células cancerígenas da mama 4T1)	Anticancerígeno	Indução da apoptose por aumento dos níveis de IFN- $\gamma$ e IL-2 e diminuição dos níveis de IL-4 e IL-10. Estimulação dos linfócitos TCD8 contra as células cancerígenas.
Kong, Luo, Li, Zhou, & He, (2013)	Rutina	Linha de células de CAN-5 (neuroblastoma humano)	Anticancerígeno	Suprime a proliferação e a viabilidade das células CAN-5, induzindo a fase G2/M ao recorrer à clivagem e desencadeando a apoptose
Falé et al., (2013)	Rutina	Células Caco-2 (linha celular epitelial de adenocarcinoma coloretal humano)	Redução da hipercolesterolemia	Inibe a atividade da HMG-CoA redutase e, posteriormente, diminui a captação de colesterol nas células intestinais.
Kong et al., (2013)	Kaempferol	Coelhos brancos da Nova Zelândia	Anti-inflamatório e antiaterosclerótico	Diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e MDA; Redução dos níveis de E-sel, da molécula de adesão intracelular (ICAM-1), da molécula de adesão vascular (VCAM-1) e da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)
McMillan et al., (2015)	Kaempferol	Ratos machos	Antidiabético (preservação das células beta do pâncreas por diminuição da resistência periférica à insulina, síntese do glicogênio e lipólise)	Favorecimento da produção da AMPK nas células musculares e da expressão do transportador da glucose 4 (GLUT-4) para o musculo
Ul Amin et al, (2017)	Ácido vanílico	Ratinhos machos selvagens	Neuroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório	Atividade sequestradora de radicais livres, diminui e inibi a peroxidação lipídica

Chang et al., (2015)	Ácido vanílico	Ratos machos (hepatócitos FL83B de ratos resistentes à insulina)	Anti-hiperglicémico	Diminuição dos níveis de ácidos gordos não esterificados (NEFA), aliviando a inflamação hepática e a resistência à insulina hepática.
Semaming et al, (2015)	Ácido Protocatecuico	Ratos	Anti-inflamatório Antioxidante	Sequestro de radicais livres, diminuindo da peroxidação lipídica e intensificação da eliminação do peróxido de hidrogénio
Pragasam, Venkatesan, & Rasool, (2013)	Ácido p-cumárico	Ratos	Anti-inflamatório e imunomodulador	Inibe a expressão do gene NF- $\kappa$ B, que provavelmente induz a redução da produção de TNF- $\alpha$ .
Vianna et al., (2010)	Ácido p-cumárico	Peixe Zebra	Reduções da perda de memória	Inibem a diminuição dos níveis de acetilcolina e ATP.
Ko et al.,( 2013)	Ácido p-cumárico	Células músculo-esqueléticas L6 de rato	Antidiabético	Indução da fosforilação de proteína cinase adenosina monofosfato ativada (AMPK) e da acetil-coA carboxilase (ACC)
Shi et al., (2012)	Hesperina	Ratos machos (Sprague-Dawley)	Anti-inflamatório	A retinopatia diabética é uma doença que envolve o aumento da produção de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) e aumento da atividade da aldose redutase (AR), os quais favorecem o stress oxidativo e processos inflamatórios. A hesperidina induz o aumento da espessura da retina, a redução da glicose no sangue, inibe a atividade da AR e reduz os níveis de TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VEGF, IL-1 $\beta$ e AGEs na retina, contribuindo para combater a retinopatia.
Lichtenthaler et al., (2014)	Epicatequina	Ratos machos transgênicos da doença de Alzheimer	Neuroprotetor (Profilático da doença de Alzheimer)	Inibição da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP)

Shahid et al (2016)	Catequina	Ratos suíços albinos	Anti-inflamatório	Inibe o aumento dos níveis de NF-kB, COX-2 (ciclo-oxigenase-2) e de IL-6 e TNF- $\alpha$ (citocinas), desencadeado pelo Benzopireno.
Shahid et al (2016)	Catequina	Ratos suíços albinos	Antioxidante	Inibe a diminuição da atividade das enzimas CAT (Catalase) e SOD (superóxido dismutase); Impede a conjugação da glutatona com um metabolito tóxico do benzopireno.
Frei, (1995)	Procianidinas		prevenção das doenças cardiovasculares	Inibem a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) humanas, fenómeno que está associado ao desenvolvimento da arteriosclerose.
Goto, Wakagi, Shoji, & Takano-Ishikawa, (2015)	Procianidinas	Ratinhos	Efeito imunomodulador	Inibe as funções da células TCD4 <sup>+</sup> ativadas, através da inibição da glicose, através dos recetores da membrana celular
Kim, Ma, et al., (2001)	Acetogeninas: annomolin, anocerimolina	Células de tumor da próstata (PC-3), células do cancro da mama (MCF-7) e do colon (HT-29)	Anticancerígeno	Inibição potente do NADH, que é uma enzima essencial no transporte de eletrões mitocondriais (complexo 1), que eventualmente conduz à fosforilação oxidativa nas mitocôndrias. Inibição da NADH oxidase, nas membranas plasmáticas das células tumorais. O resultado de ambos os mecanismos é a privação de ATP.
Kim, Son, et al., (2001)	Acetogeninas: annomocherin, annonacin e annomontacin	Células do carcinoma da mama (MCF-7) e do rim (A-498)	Anticancerígeno	Inibição do transporte de eletrões mitocondriais (complexo I) e da inibição da NADH oxidase da membrana plasmática das células tumorais

Son et al., (2003)	Acetogeninas: epimeros de annomolon A epimeros de annomolon B	Células do tumor pancreático humano	Anticancerígeno	//
Woo, Chung, & Kim, (1999)	Acetogeninas: cis-anonacina, (2,4)-cis- isoanonacinas, (2,4)-trans- isoanonacinas	Carcinoma do pulmão (A-549), carcinoma de mama (MCF-7), adenocarcinoma do cólon (HT-29), carcinoma renal (A- 498), adenocarcinoma da próstata (PC-3) e carcinoma pancreático (MIA PaCa-2)	Anticancerígeno	//
M. Martínez- Vázquez et al., (2012)	anonaína	Ratos machos (Swiss Webster)	Antidepressivo	Estimulação dos receptores 5- HT <sub>1A</sub> , e participação na biossíntese da dopamina.
CHULIÁ et al., (1995)	anonaína	Ratos (aorta torácica)	Relaxante muscular	Bloqueio dos movimentos do cálcio através da membrana celular, e rutura dos adrenoceptores $\alpha 1$
Wélé et al., (2004)	Cherimolacyclo-peptide C	Células KB (carcinoma nasofaríngeo humano)	Anticancerígeno	-

Em geral, todos os constituintes fitoquímicos, apresentados na **Tabela 7**, demonstram que a espécie *Annona Cherimola Mill.*, é constituída por diversas propriedades biologicamente ativas de natureza química benéficas para a saúde.

Os compostos fenólicos que mais contribuíram para efeitos benéficos na saúde foram os ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos e ácidos hidroxicinâmicos) e os flavonoides (flavonóis, flavanóis, flavanonas e proantocianídnas).

Entre os ácidos hidroxibenzoicos encontrados na **Tabela 7** podemos destacar o ácido vanílico. Em relação aos ácidos hidroxicinâmicos, o ácido cumárico é o mais representativo das diferentes partes da planta.

Dentro do numeroso e diversificado grupo dos flavonoides, podemos encontrar flavonóis tais como (quercetina, rutina e canferol); flavanóis monómeros e dímeros de flavano-3-ol (flavanóis) como a catequina e epicatequina; flavononas como a hespertina e as proantocianídnas (tipo A e B).

Em relação aos alcalóides destacamos os compostos alcalóides de aporfina (roemerina, anonaína e desidroroimina) como os mais representativos das diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*

No entanto, destaco as acetogeninas (ACGs) como o constituinte mais interessante de todos os fitoquímicos apresentados na **Tabela 7**, por se tratar de um grupo de compostos químicos específicos da família *Annonaceae*.

### Capítulo 3 - Aplicações na área da saúde

Atualmente, com o crescente interesse no desenvolvimento de novos fármacos de origem vegetal, para o tratamento e prevenção de certas patologias, muitas plantas têm sido estudadas com o propósito de identificar constituintes fitoquímicos com propriedades biologicamente ativas e com efeitos benéficos na saúde.

No capítulo anterior, identificaram-se os constituintes fitoquímicos existentes em diversas partes da *Annona Cherimola Mill.*, com o objetivo de realçar os mais relevantes, isto é, aqueles com efeitos biologicamente ativos com maior impacto na saúde. Destes destacam-se três grandes grupos de constituintes, os compostos fenólicos, as acetogeninas (ACGs) e os alcalóides.

Os compostos fenólicos, são constituídos por dois grandes grupos de compostos químicos, os flavonóides e os não flavonóides. Os flavonóides dividem-se em vários constituintes, tais como flavonóis, flavonas, flavanóis, flavanonas, antocianidinas e isoflavonóides. Os não flavonoides dividem-se em ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóicos e ácidos hidroxifurânicos), taninos, estibenos e cumarinas.

Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de revelar os constituintes das várias partes da *Annona Cherimola Mill.* (**Tabela 6**). Nesses estudos foram identificados compostos fenólicos na polpa, casca e sementes da fruta, bem como nas folhas. Em relação a esses compostos, destacam-se os flavonóides (quercetina, rutina e kaempferol) (Albuquerque et al., 2016; Barreca et al., 2011; Díaz-de-Cerio et al., 2018; Falé et al., 2013; García-Salas et al., 2015); os ácidos fenólicos, tais como, o ácido vanílico, o ácido protocatecuico (ácido hidroxibenzoico) e o ácido cumárico (ácido hidroxifurânico) (não flavonoides) (Díaz-de-Cerio et al., 2018; Falé et al., 2013; García-Salas et al., 2015); as flavononas, como a hesperina (García-Salas et al., 2015); os flavanóis (monómeros e dímeros de flavano-3-ol), como a epicatequina e catequina (Falé et al., 2013; García-Salas et al., 2015; Santos et al., 2016); e os taninos (não flavonoides), proantocianidinas ou procianidinas (tipo A e B) (Barreca et al., 2011).

Foram também identificados constituintes alcalóides nas raízes e caules, bem como nas folhas. Em relação a esses alcalóides, as annocherine A, annocherine B, cherianoine, romucosine H (Chen et al., 2001), liriodenina, norushinsunina (Chuliá et

al., 1995), anonaína e nornuciferina (Martínez-Vázquez et al., 2012) têm sido alvo de grande interesse.

As acetogeninas annonaceae, foram identificadas e isoladas nas sementes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, sendo que dentro deste grupo encontraram-se rolliniastatin (1 e 2) (Betancur-Galvis et al., 1999), annomocherin, annonacin, annomontacin (Kim, Son, et al., 2001) e epímeros de annomolon (A e B) (Son et al., 2003).

Os compostos fitoquímicos acima identificados, em diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*, provaram ter diversos efeitos benéficos na saúde. Por exemplo, a quercetina foi identificada como um anticancerígeno em estudos efetuados com células do carcinoma do pâncreas e células cancerígenas da mama, respetivamente por Go et al. (2012) e Wu et al. (2010).

A rutina foi identificada em linhagens de células do neuroblastoma humano como um anticancerígeno (Kong et al., 2013) e como um redutor da hipercolesterolemia em linhagens celulares do epitélio do adenocarcinoma colorretal humano (Falé et al., 2013).

Em estudos realizados em coelhos brancos da Nova Zelândia, o kaempferol revelou ser um anti-inflamatório e anti-aterosclerótico (Kong et al., 2013). As suas propriedades como antidiabético foram demonstradas por McMillan et al. (2015).

Num estudo ratinhos machos selvagens, o ácido vanílico revelou funcionar como neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório (Ul Amin et al., 2017). As suas propriedades anti-hiperglicémicas foram documentadas por Chang et al. (2015).

O ácido protocatecuico foi identificado como um anti-inflamatório e antioxidante (Semaming et al., 2015). Os benefícios para a saúde do o ácido p-cumárico foram demonstrados por diversos estudos, nomeadamente como anti-inflamatório e imunomodulador (Pragasam et al., 2013). O seu impacto positivo a retardar perdas de memória foi demonstrado por Vianna et al. (2010) e os seus efeitos antidiabéticos foram documentados por Ko et al. (2013) em células musculo-esqueléticas de rato.

As propriedades anti-inflamatórias da hesperina foram estudadas por Shi et al. (2012) em ratos machos. A epicatequina revelou ser um neuroprotetor num estudo realizado com ratos machos transgênicos da doença de Alzheimer (Lichtenthaler et al., 2014).

Shahid et al. (2016) demonstrou o efeito anti-inflamatório e antioxidante da catequina em ratos suíços albinos. As procianidinas revelaram propriedades benéficas na prevenção das doenças cardiovasculares (Frei, 1995) e como imunomodulador (Goto et al., 2015).

Vários estudos relevaram propriedade anticancerígenas das acetogeninas, nomeadamente, (Kim, Ma, et al., 2001) demonstrou os benefícios das acetogeninas (annomolin e anocerimolina) em células de tumor da próstata, da mama e do colon; (Kim, Son, et al., 2001) revelou os efeitos das acetogeninas annomocherin, annonacin e annomontacin em células do tumor pancreático humano. Son et al. (2003) identificou os benefícios das acetogeninas (epímeros annomolon A e epímeros annomolon B), em células do tumor pancreático humano. O estudo de (Woo, Chung, et al., 1999) reconheceu as acetogeninas (cis-anonacina, (2,4)-cis-isoanonacinas e (2,4)-trans-isoanonacinas) como um anticancerígeno, em células do carcinoma do pulmão, carcinoma da mama, adenocarcinoma do colon, carcinoma renal, adenocarcinoma da próstata e carcinoma pancreático.

Os efeitos anticancerígenos do cherimolacyclopeptide C foram demonstrados por Wélé et al. (2004) em células KB do carcinoma nasofaríngeo humano.

A anonaína revelou os seus efeitos antidepressivo em ratos machos (Martínez-Vázquez et al., 2012) e revelou ser um relaxante muscular no estudo de Chuliá et al. (1995) realizados com a aorta torácica de ratos.

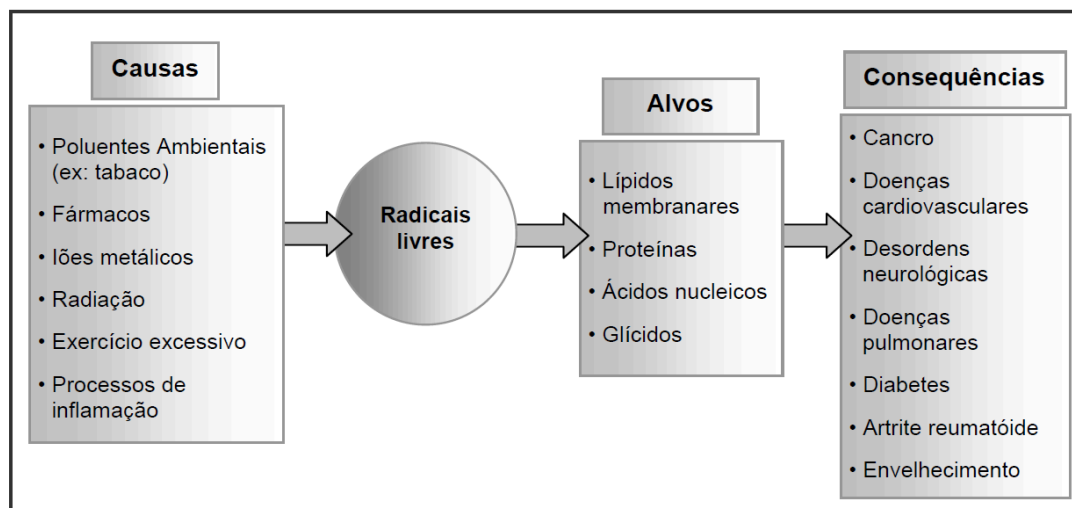
Esta pesquisa indica que a *Annona Cherimola Mill.* é uma espécie rica em vários fitoquímicos, com propriedades benéficas na saúde. Destas propriedades, destacam-se as antioxidantes, as cardiovasculares, as anticancerígenas e as antidepressivas, que são o resultado da presença de compostos fenólicos, de acetogeninas e de alcalóides.

### 3.1. Propriedades antioxidantes

Estudos sugerem que o stress oxidativo conduz ao desenvolvimento de várias patologias crônicas, como doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e vários tipos de cancro (Barreca et al., 2011; Ferreira & Abreu, 2007; Gupta-Elera et al., 2011; Li et al., 2016).

O stress oxidativo ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) é superior à capacidade antioxidante, o que provoca danos oxidativos (Gupta-Elera et al., 2011). O stress oxidativo é iniciado por radicais livres, que procuram estabilidade através do emparelhamento de eletrões com macromoléculas biológicas, como proteínas, lípidos, glícidos e ácidos nucleicos, causando danos nas proteínas e respetivos, em disseminação membranar e peroxidação lipídica. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento de vários tipos de cancro, aterosclerose, doenças inflamatórias e doenças cardiovasculares (Barreca et al., 2011).

Os radicais livres, que se incluem na classe dos ROS, podem ser classificados como primários e secundários, os primários (ânion superóxido ( $O_2^-$ )), são produzidos maioritariamente nas mitocôndrias e interagem com outras moléculas formando outros radicais, os conhecidos como secundários (Ferreira & Abreu, 2007; Pereira-Netto, 2018) O peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $HO\bullet$ ) e óxido nítrico (NO) são exemplos de radicais secundários. Na **Figura 9** apresentam-se as principais causas e consequências da ação dos radicais livres, de acordo com Ferreira & Abreu (2007).



**Figura 9.** Principais causas e consequências da ação dos radicais livres (Ferreira & Abreu, 2007).

Os antioxidantes são compostos existentes nos alimentos como frutas e legumes, e têm sido alvo de muito interesse pelo seu potencial para eliminar os ROS, através da inibição de reações oxidativas, evitando assim o início ou a propagação das mesmas. Por isso, podem contribuir para evitar danos oxidativos (Gupta-Elera et al., 2011).

Estudos científicos mostraram que o consumo de frutas e legumes contribui para a diminuição do risco de doenças crônicas e degenerativas. Por isso, a investigação recente tem sido direcionada para o desenvolvimento de novos fármacos naturais, com potentes propriedades antioxidantes (Barreca et al., 2011; Pereira-Netto, 2018).

A *Annona Cherimola Mill.*, pela sua composição fitoquímica, como mencionado no capítulo anterior, aguça o interesse na prevenção destas patologias devido às suas propriedades antioxidantes, contribuindo para diminuir a incidência de doenças degenerativas, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas e doenças cancerígenas (Pereira-Netto, 2018; Semaming et al., 2015).

No capítulo anterior, documentou-se a extração e o isolamento de compostos fitoquímicos, em diferentes partes da *Annona Cherimola Mill.*, ilustrando a sua grande gama de constituintes antioxidantes. Os extratos obtidos pela polpa do fruto são potentes captadores de radicais livres e a sua atividade antioxidante primária parece estar relacionada com a sua capacidade redutora, possivelmente devido a grupos

hidroxilos ligados à estrutura fenólica presente (Albuquerque et al., 2016; Barreca et al., 2011; García-Salas et al., 2015; Santos et al., 2016).

De facto, os compostos fenólicos mais encontrados e identificados nestes extratos da polpa da espécie *Annona Cherimola Mill.* foram procianidinas e flavanóis (ou flavan-3-ol). Estes dois constituintes do grupo dos flavonoides são formados por uma diversidade de grupos fenóis, os quais possuem a maior atividade antioxidante encontrada nos compostos fenólicos (Barreca et al., 2011; Santos et al., 2016). As suas propriedades antioxidantes baseiam-se sobretudo na sua capacidade de reduzir oxidantes ou inibir radicais livres.

Os antioxidantes dietéticos, encontrados em compostos alimentares, biologicamente ativos, exercem efeitos reguladores sobre a proliferação celular e a citotoxicidade. Antioxidantes como vitamina C, vitamina E e polifenóis protegem as células contra a proliferação induzida por peroxidação lipídica e oxidantes. Estudos demonstram que a espécie *Annona Cherimola Mill.* é rica em antioxidantes como as vitaminas A e C, podendo por isso ser um suplemento benéfico na saúde (Albuquerque et al., 2016; Gayoso Bazán & Chang Chávez, 2017; Gupta-Elera et al., 2011; Pereira-Netto, 2018)

### 3.2. Propriedades Cardiovasculares

As patologias cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade na União Europeia (UE) (42% na UE e 30% em Portugal). Estas patologias são maioritariamente provocadas por hipercolesterolemia e hiperglicemia (Falé et al., 2013).

No capítulo anterior, foram identificados os compostos fitoquímicos das diferentes partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, e posteriormente identificadas propriedades benéficas na saúde desses constituintes, referindo que certos constituintes apresentavam propriedades benéficas na prevenção e tratamento de patologias cardiovasculares, tais como, efeitos antidiabéticos, anti-hiperglicémicos e anti-hipercolesterolémicos (Falé et al., 2013; Frei, 1995; Ko et al., 2013; McMillan et al., 2015; Zang, Zhang, Igarashi, & Yu, 2015).

A diminuição da hipercolesterolemia humana está associada a dois mecanismos principais: inibição da via do colesterol, utilizando inibidores da atividade de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-redutase (HMG-CoA redutase), tais como as Estatinas, ou inibição da absorção do colesterol nas células intestinais, usando por exemplo a ezetimiba, que concorre com o colesterol pela proteína transportadora (NPC1L1) (Falé et al., 2013).

A diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crónicas com maior impacto na saúde pública, visto que, segundo a OMS afeta mais de 347 milhões de pessoas em todo o mundo e poderá aumentar para o dobro até 2030. A DM tipo 2 resulta da resistência crónica à insulina, causando a diminuição da captação de glicose pelas células e consequente aumento da glicemia. A obesidade é o principal fator para desenvolver essa resistência insulínica (Chang et al., 2015; McMillan et al., 2015).

A extração feita ao nível das partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, identificou nas folhas, flavonoides, tais como a rutina e o kaempferol, com propriedades benéficas nas patologias cardiovasculares (Díaz-de-Cerio et al., 2018; Falé et al., 2013; McMillan et al., 2015). Além disso, as folhas possuem também ácidos fenólicos, como o ácido vanílico (ácido hidroxibenzoico) e o ácido p-cumárico (ácido hidroxicinâmico) (Díaz-de-Cerio et al., 2018; Falé et al., 2013).

A rutina, presente essencialmente nas folhas da *Annona Cherimola Mill.*, contribui para inibir a atividade da HMG-CoA redutase e, posteriormente, diminuir a captação de colesterol nas células intestinais. Desta forma, a rutina atua em dois dos principais mecanismos que contribuem para o tratamento da hipercolesterolemia (Falé et al., 2013).

Comprovou-se também que a rutina, inibidor da  $\alpha$ -glicosidase, foi responsável, pela atividade anti-hiperglicêmica in vivo. Para tal foram utilizados ratos diabéticos tipo 2 induzidos pela aloxana (AITD) e ratos normoglicêmicos. Nos ratos AITD o extrato etanólico da *Annona Cherimola Mill.* (EEAc) induziu uma redução nos níveis de hiperglicemia, após administração, alcançando níveis semelhantes aos dos ratos normoglicêmicos. Este efeito sugere que a ação anti-hiperglicêmica do EEAe envolve a inibição da  $\alpha$ -glicosidase intestinal. A inibição desta enzima contribui para diminuir a digestão dos polissacarídeos, os quais são digeridos em unidades mais simples, os monossacarídeos, os quais são absorvidos na corrente sanguínea. Além disso, a inibição desta enzima provoca uma absorção lenta dos monossacarídeos e confere às células  $\beta$  do pâncreas mais tempo para secreção da insulina. Estes resultados confirmam as propriedades anti-hiperglicêmicas da família das Annonaceae, bem como as propriedades anti-diabéticas do EEAe. Conclui-se, portanto, que os EEAe são benéficos no controle do nível da glicose no sangue, atuando como inibidor da  $\alpha$ -glicosidase, o que pode ser atribuído à presença de flavonóis glicosídeos (rutina), contribuindo assim para o tratamento da diabetes (Calzada et al., 2017)

O kaempferol, também extraído das folhas da espécie *Annona Cherimola Mill.*, comprovou, ter propriedades antidiabéticas, melhorando a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, que está associada ao aumento da expressão Glut4 e AMPK nos tecidos musculares e adiposos em ratos induzidos por dieta rica em gorduras. In vitro, o kaempferol aumentou a lipólise, regulou os níveis da glicose e de ácidos gordos e melhorou a síntese de glicogênio nas células musculares esqueléticas. Além disso, o kaempferol preservou as funções das células  $\beta$  pancreáticas e preveniu a hiperglicemia e a intolerância à glicose em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), sugerindo o forte potencial do kaempferol como agente antidiabético (McMillan et al., 2015).

O ácido vanílico, extraído das folhas da espécie *Annona Cherimola Mill.*, mostrou ter propriedades anti-hiperglicêmicas e anti-hiperlipidêmicas em ratos com ácidos docosahexaenoico (DHA), diminuindo significativamente os valores da área sob a curva para a glicose (AUCglicose) e índice de resistência à insulina (HOMA-IR), sugerindo um efeito melhor na tolerância à glicose e resistência à insulina.

Chang et al. (2015) estudou o potencial de vários ácidos fenólicos, relativamente à sua capacidade para reduzir a resistência à insulina, tendo concluído que o ácido vanílico possui um potencial maior que os outros ácidos fenólicos testados.

O ácido p-cumárico, extraído das folhas da espécie *Annona Cherimola Mill.*, modula o metabolismo da glicose e lípidos, via proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Em células do músculo esquelético L6 de ratos, aumentou a fosforilação da AMPK e aumentou a fosforilação da acetil-CoA carboxilase (ACC). Para além disso, anulou a concentração de triglicéridos induzidos e aumentou a captação de 2-NBDG em células diferenciadas do músculo L6. Estes resultados indicam que o ácido p-cumárico possui propriedades benéficas na saúde, pois inibem a concentração de lípidos e proporcionam a captação da glicose através da ativação da AMPK nas células do músculo esquelético L6, e inibem a síntese de triglicéridos (Ko et al., 2013).

### 3.3. Propriedades anticancerígenas

O cancro é dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, tem uma taxa de mortalidade maior do que a tuberculose, malária e síndrome da imunodeficiência adquirida combinadas. Nos países desenvolvidos, os três tipos de cancro diagnosticados, mais comuns são cancro da mama, do colo do útero e pulmão (nas mulheres) e cancro do fígado, estômago e pulmão (nos homens) (Tundis et al., 2017).

A prevenção do cancro por intermédio da dieta pode ser considerada uma forma eficaz para melhorar a saúde pública e reduzir o custo dos cuidados de saúde. Nesse contexto, as plantas representam boas fontes de fitoquímicos, que podem atuar na prevenção e tratamento destas doenças. Por isso, muitas espécies de plantas têm sido utilizadas em medicamentos tradicionais para o tratamento de uma panóplia de doenças (Tundis et al., 2017).

A espécie *Annona Cherimola Mill.* apresentou uma grande capacidade citotóxica nas células cancerígenas do pulmão, pâncreas, mama, próstata, colon e rim. As espécies da família das annonaceae têm ganho mais notoriedade devido à presença de constituintes fitoquímicos específicos, nomeadamente devido ao potencial das acetogeninas (ACGs). Esse potencial é devido ao fato das ACGs inibirem o complexo 1 da cadeia respiratória mitocondrial e do dinucleótido de nicotinamida e adenina

(NADH) oxidase nas membranas plasmáticas das células cancerígenas (Betancur-Galvis et al., 1999; khalifa et al., 2013; Tundis et al., 2017; Woo, Chung, et al., 1999).

No capítulo anterior, foram descritos os constituintes fitoquímicos, das partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*. Em particular, relatou-se a presença nas sementes de várias ACGs, nomeadamente, cis-anonacina e (2,4) cis-trans-isoannonacinas. Estas ACGs apresentaram citotoxicidade contra as linhas celulares tumorais humanas A-549 (carcinoma do pulmão), MCF-7 (carcinoma da mama), HT-29 (adenocarcinoma do colon), A498 (carcinoma renal), PC-3 (adenocarcinoma da próstata) e MIA PaCa-2 (carcinoma pancreático), as quais revelaram uma seletividade notável, 1000 vezes maior que a adriamicina (que é um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia do cancro) (Colegio Médico del Perú. et al., 1972). A cis-anonacina apresentou uma citotoxicidade potente e uma notável seletividade para a linhagem de células pancreáticas (PaCa-2), em cerca de 1000 vezes superior que a adriamicina, enquanto que a mistura de (2,4)-cis-trans-isoanonacinas e três acetogeninas annonaceas mono-tetra-hidrofurano (THF) apresentaram uma citotoxicidade 10000 vezes superior à adriamicina. Todos esses constituintes são cerca de 10 a 100 vezes mais citotóxicos que a adriamicina na linha celular pancreática (PC-3) (Woo, Chung, et al., 1999).

Uma nova e duas acetogeninas annonaceas THF (annomocherin, annonacin e annomontacin) foram também identificadas nas sementes. A primeira apresentou uma citotoxicidade potente e seletiva contra as linhas celulares do carcinoma da mama (MCF-7) e do carcinoma do rim (A-498) com 100 e 1000 vezes a potência da adriamicina. A segunda e terceira apresentaram citotoxicidade potente e seletiva para as linhas celulares do carcinoma da mama (MCF-7) e carcinoma renal (A-498) (Kim, Son, et al., 2001). Duas novas acetogeninas annonaceas citotóxicas (annomolin e anocherimolin) exibiram seletividade citotóxica para as linhas celulares do carcinoma da próstata (PC-3) e as linhas celulares do cancro da mama (MCF-7) e do colon (HT29), respetivamente (Kim, Ma, et al., 2001).

Dois pares de acetogeninas annonaceas, uma mistura de epímeros de annomolon A e 34-epi-annomolon A e uma mistura de epímeros de annomolon B e 34-epi-annomolon, presentes também nas sementes da espécie *Annona cherimola Mill.* exibiram citotoxicidade semelhante à da adriamicina, contra uma linha celular de carcinoma pancreático (MIA PaCa-2) (Son et al., 2003). Por fim, a annocherin e uma mistura de (2,4) cis e trans-annocherinones foram isoladas do extrato metanólico das

sementes da espécie *Annona Cherimola Mill.* e apresentaram seletividade para a linha de células cancerígenas renais (A-498) com propriedades equivalentes à da adriamicina (Woo, Kim, et al., 1999).

Além disso, outros constituintes fitoquímicos com propriedades anticancerígenas foram extraídos das sementes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, nomeadamente, um novo heptapeptídeo cíclico, o cherimolaciclopeptídeo C, o qual apresentou atividade citotóxica considerável contra células KB (Shaheen et al., 2012; Wélé et al., 2004; Wélé, Zhang, Brouard, Pousset, & Bodo, 2005).

Os compostos fenólicos, mais concretamente os flavonoides, extraídos das partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, também apresentam importantes propriedades preventivas e terapêuticas contra vários tipos de cancro e uma baixa toxicidade. A quercetina, por exemplo, inibiu o crescimento de linhas celulares pancreáticas, através da indução da apoptose, causando a redução de células cancerígenas, *in vitro* e *in vivo*. Este perfil favorável de efeitos adversos e a inibição eficiente do crescimento cancerígeno, torna este constituinte como um potencial auxiliar terapêutico no cancro pancreático (Go et al., 2012; Wu et al., 2010).

A rutina (quercetina rutinoside), outro flavonoide, extraído das partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, apresentou propriedades benéficas na diminuição das lesões pré-cancerígenas e na indução da apoptose no cancro do intestino grosso. Foi comprovado, que a rutina suprimiu consideravelmente a proliferação e a viabilidade das células LAN-5, induzindo o intervalo entre a duplicação do DNA e o início da divisão celular (fase G2/M) (Hu et al., 2013). Estes estudos sugerem que esta espécie é uma fonte promissora para fármacos anticancerígenos.

Muitos estudos, inclusive este, revelaram que fitoquímicos extraídos da espécie *Annona Cherimola Mill.*, podem seletivamente induzir o ciclo celular, inibir o crescimento (cerca de 90% em todas as linhagens celulares cancerígenas testadas na **Tabela 8**) e melhorar a apoptose, o que torna esta espécie uma fonte promissora para fármacos anticancerígenos (Khalifa et al., 2013).

**Tabela 8.** Atividade citotóxica in vitro de extratos metanólicos brutos testados contra linhagens de carcinoma humano (A549, HepG-2, HT-29 e MCF-7) após 24 horas. Adaptada de Khalifa et al. (2013).

Nome da planta	Média A-549	Média HepG-2	Média HT-29	Média MCF-7
Persea american	93.3	98.3	97.8	97.7
Anona Cherimola	95	94	93	94
DMSO	0	0	0	0
-Ve control	0	0	0	0
Branco	-	-	-	-

### 3.4. Propriedades antidepressivas

Segundo a OMS de 2010, a depressão é a doença mental mais comum e a principal causa de incapacidade no mundo. A depressão é frequentemente recorrente e crônica, afeta substancialmente o humor, o comportamento e a saúde em geral, estando associada a riscos de suicídio e a distúrbios psicossociais (Martínez-Vázquez et al., 2012; Martínez-Vázquez & Estrada-Reyes, 2014).

Atualmente, o tratamento da depressão com antidepressivos (AD) clássicos na prática clínica incluem antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidor seletivo da recaptção da noradrenalina (ISRN) têm conduzido a uma melhoria nos sintomas depressivos. Contudo, a maioria desses medicamentos acarreta custos elevados, efeitos adversos indesejáveis e tolerância limitada. Portanto, existe uma crescente procura por novos medicamentos mais eficazes e bem tolerados, utilizando produtos naturais à base de plantas, os quais têm sido testados em diversas doenças mentais e distúrbios, como o stress, a ansiedade e a depressão (Martínez-Vázquez et al., 2012; Martínez-Vázquez & Estrada-Reyes, 2014).

Várias espécies de Annonaceae têm sido utilizadas na medicina tradicional de certos países (em particular do México), pelas suas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e tranquilizantes (Ríos et al, 2003). A *Annona Cherimola* Mill., como discutido no capítulo anterior, é constituída por muitos compostos fitoquímicos, em particular os alcalóides. Estes demonstraram uma afinidade pelos recetores 5-HT1A in vitro e atuaram na biossíntese da dopamina (Martínez-Vázquez et al., 2012).

Os recetores 5-HT<sub>1A</sub> têm sido envolvidos nos distúrbios depressivos e no efeito dos fármacos AD. Como tal, os alcalóides isolados da espécie *Annona Cherimola Mill.*, podem contribuir para a indução dos efeitos AD (Martínez-Vázquez et al., 2012; Martínez-Vázquez & Estrada-Reyes, 2014).

No capítulo anterior, foram extraídos e isolados os compostos fitoquímicos das várias partes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, foram identificados alcalóides como um desses compostos, tais como anonaína, lirioidenina e nornuciferina. Esses compostos foram utilizados para avaliações experimentais in vivo, em ratinhos Swiss Webster machos adultos, e determinou-se que a administração repetida dos respetivos alcalóides isolados produziam um aumento generalizado no turnover da serotonina (5-HT) e dopamina (DA) no sistema nervoso central (SNC), devido ao aumento de neurotransmissores e respetivos metabolismos. Estes resultados demonstram que esses alcalóides interferem no mecanismo no qual participam monoaminas oxidases (Martínez-Vázquez et al., 2012).

Os resultados do presente estudo, confirmaram as propriedades dos alcalóides da espécie *Annona Cherimola Mill.*, pois os efeitos produzidos foram semelhantes aos fármacos ADT, imipramina (IMI) e clomipramina (CLIMI), o que os torna como alternativa aos já existentes AD clássicos na prevenção e tratamento antidepressivo, sendo que estes não induzem alterações na atividade locomotora ou efeitos sedativos (Martínez-Vázquez et al., 2012; Martínez-Vázquez & Estrada-Reyes, 2014).

## Capítulo 4 - Conclusão

A presente monografia apresenta uma revisão bibliográfica sobre a composição química da espécie *Annona Cherimola Mill* e sobre as suas aplicações na saúde. As diversas partes desta espécie possuem diversos constituintes fitoquímicos, os quais possuem propriedades antioxidantes, cardiovasculares, anticancerígenas e antidepressivas. Estas propriedades conferem-lhe inúmeras aplicações benéficas na área da saúde.

Relativamente às propriedades antioxidantes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, constatou-se que os seus constituintes fitoquímicos possuem propriedades na prevenção de patologias associadas ao stress oxidativo, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas e doenças cancerígenas (Pereira-Netto, 2018; Semaming et al., 2015). Essas propriedades antioxidantes são resultado da presença de compostos fenólicos, em particular as procianidinas e flavanóis (ou flavan-3-ol), dois constituintes do grupo dos flavonoides, que são formados por uma diversidade de grupos fenóis, os quais possuem uma potente atividade antioxidante devido à capacidade de inibir radicais livres (S. A. O. Santos et al., 2016).

As patologias cardiovasculares estão inteiramente relacionadas com determinados fatores de risco, tais como a hiperglicemia e com o aumento do colesterol (hipercolesterolemia). Foram identificados constituintes fitoquímicos das diferentes partes da espécie *Annona Cherimola Mill.* que contribuem para inibir a atividade da HMG-CoA redutase e diminuir a captação de colesterol nas células intestinais, bem como diminuir os níveis de ácidos gordos não esterificados (NEFA), aliviando a inflamação hepática e conseqüentemente a resistência à insulina hepática. Desta forma contribuem para melhorar a hipercolesterolemia e hiperglicémia (Chang et al., 2015; Falé et al., 2013).

As propriedades anticancerígenas da espécie *Annona Cherimola Mill.* envolvem diferentes mecanismos de ação dependendo do composto. Por exemplo, os flavonoides (quercetina e rutina) provocam a indução da apoptose por ativação do AMPK e inibição de Akt e NF-kB, bem como por aumento dos níveis de IFN-  $\gamma$  e IL-2 e diminuição dos níveis de IL-4 e IL-10, estimulando os linfócitos TCD8 contra as células cancerígenas.

Por outro lado, as ACGs causam a inibição do desenvolvimento de células cancerígenas através do bloqueio do complexo I mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidoreductase) e da inibição da NADH oxidase nas membranas plasmáticas de células tumorais. Comprovou-se que os diferentes compostos desta espécie apresentam importantes propriedades preventivas e terapêuticas contra vários tipos de células cancerígenas, tais como pulmão, pâncreas, mama, próstata, colon e rim (Go et al., 2012; Kim, Ma, et al., 2001; Kong et al., 2013; Son et al., 2003; Tundis et al., 2017; Woo, Chung, et al., 1999; Wu et al., 2010).

As propriedades antidepressivas são maioritariamente associadas aos constituintes alcalóides, extraídos das sementes da espécie *Annona Cherimola Mill.*, que produzem um aumento generalizado no *turnover* da serotonina (5-HT) e dopamina (DA) no sistema nervoso central (SNC), devido ao aumento de neurotransmissores e respetivos metabolismos (Martínez-Vázquez et al., 2012).

Assim, a *Annona Cherimola Mill.* mostrou ser uma espécie com um grande potencial para aplicações na área da saúde, tanto como agente preventivo como terapêutico, devido à quantidade e variedade de constituintes fitoquímicos, com diversas propriedades benéficas para a saúde.

Portanto, a utilização de frutas tropicais e subtropicais no futuro, não apenas pelo seu sabor agradável, mas principalmente como uma fonte rica de compostos promotores da saúde, pode ser útil na prevenção de diversos distúrbios relacionados com o stress oxidativo. Para além disso, as diversas propriedades bioativas dos extratos (polpa, casca e sementes do fruto, bem como as folhas, flores, caules e raízes) pode constituir uma importante aplicação na indústria farmacêutica. Contudo, é fundamental continuar a linha de investigação sobre a quantidade de constituintes que devem ser fornecidos para que haja uma resposta positiva nas diversas patologias, evitando também possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas.

## Capítulo 5 - Bibliografia

- Amoo, I.A., A.E. Emenike and V.O.E. Akpambang, 2008. Compositional evaluation of *Annona cherimoya* (Custard Apple) fruit. *Trends Applied Sci. Res.*, 3: 216-220. <https://doi.org/10.3923/tasr.2008.216.220>
- Albuquerque, T. G., Santos, F., Sanches-Silva, A., Beatriz Oliveira, M., Bento, A. C., & Costa, H. S. (2016). Nutritional and phytochemical composition of *Annona cherimola* Mill. fruits and by-products: Potential health benefits. *Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.044>
- Arun Jyothi, J., Venkatesh, K., Chakrapani, P., & Roja Rani, A. (2011). Phytochemical and pharmacological potential of *Annona cherimola*-a review. *International Journal of Phytomedicine*, 3(4), 439–447. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.504732>
- Barreca, D., Laganà, G., Ficarra, S., Tellone, E., Leuzzi, U., Galtieri, A., & Bellocco, E. (2011). Evaluation of the antioxidant and cytoprotective properties of the exotic fruit *Annona cherimola* Mill. (Annonaceae). *Food Research International*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.031>
- Betancur-Galvis, L. A., Saez, J., Granados, H., Salazar, A., & Ossa, J. E. (1999). Antitumor and Antiviral Activity of Colombian Medicinal Plant Extracts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(4), 531–535. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000400019>
- Bettioli Neto, J. E., Del Nero, M., Kavati, R., & Pinto-Maglio, C. A. F. (2009). Viabilidade e conservação de pólen de três anonas comerciais. *Bragantia*, 68(4), 825–837. <https://doi.org/10.1590/S0006-87052009000400002>
- Bories, C., Loiseau, P., Cortes, D., Myint, S. H., Hocquemiller, R., Gayral, P., Laurens, A. (1991). Antiparasitic activity of *Annona muricata* and *Annona cherimolia* seeds. *Planta Medica*, 57(5), 434–436. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960143>
- Branco, P. C., Dionísio, A. M., Torrado, I., Carvalheiro, F., Castilho, P. C., & Duarte, L. C. (2015). Autohydrolysis of *Annona cherimola* Mill. seeds: Optimization, modeling and products characterization. *Biochemical Engineering Journal*, 104, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2015.06.006>
- Calzada, F., Solares-Pascasio, J. I., Ordonez-Razo, R., Velazquez, C., Barbosa, E.,

- Garcia-Hernandez, N., Correa-Basurto, J. (2017). Antihyperglycemic activity of the leaves from *Annona cherimola* miller and rutin on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Research*. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.199781>
- Cautín, R., & Agustí, M. (2005). Phenological growth stages of the cherimoya tree (*Annona cherimola* Mill.). *Scientia Horticulturae*, 105(4), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2005.01.035>
- Chang, W. C., Wu, J. S. B., Chen, C. W., Kuo, P. L., Chien, H. M., Wang, Y. T., & Shen, S. C. (2015). Protective effect of vanillic acid against hyperinsulinemia, hyperglycemia and hyperlipidemia via alleviating hepatic insulin resistance and inflammation in High-Fat Diet (HFD)-fed rats. *Nutrients*, 7(12), 9946–9959. <https://doi.org/10.3390/nu7125514>
- Chen, C. Y., Chang, F. R., Pan, W. Bin, & Wu, Y. C. (2001). Four alkaloids from *Annona cherimola*. *Phytochemistry*, 56(7), 753–757. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00486-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00486-6)
- Chuliá, S., Ivorra, M. D., Cavé, A., Cortés, D., Noguera, M. A., & D'Ocón, M. P. (1995). Relaxant Activity of Three Aporphine Alkaloids from *Annona cherimolia* on Isolated Aorta of Rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47(8), 647–650. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1995.tb05852.x>
- Colegio Médico del Perú., A., Callacondo Riva, D., Rojas-Camayo, J., Zavala Curzo, D., Posso Rivera, M. C., & Vaisberg Wolach, A. J. (1972). Efecto citotóxico de las semillas de *Annona cherimola* en cultivos de cáncer de cérvix, mama y leucemia mieloide crónica. *Acta Médica Peruana*, 26(3), 156–161. Obtido de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172009000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172009000300003)
- Díaz-de-Cerio, E., Aguilera-Saez, L. M., Gómez-Caravaca, A. M., Verardo, V., Fernández-Gutiérrez, A., Fernández, I., & Arráez-Román, D. (2018). Characterization of bioactive compounds of *Annona cherimola* L. leaves using a combined approach based on HPLC-ESI-TOF-MS and NMR. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1051-5>
- dos Santos, W. N. L., Sauthier, M. C. S., Cavalcante, D. D., Benevides, C. M. J., Dias, F. S., & Santos, D. C. M. B. (2016). Mineral composition, nutritional properties,

- total phenolics and flavonoids compounds of the atemoya fruit (*Annona squamosa* L. x *Annona cherimola* Mill.) and evaluation using multivariate analysis techniques. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150537>
- Falé, P. L., Ferreira, C., Maruzzella, F., Helena Florêncio, M., Frazão, F. N., & Serralheiro, M. L. M. (2013). Evaluation of cholesterol absorption and biosynthesis by decoctions of *Annona cherimola* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, *150*(2), 718–723. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.029>
- Ferreira, I., & Abreu, R. (2007). Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Sociedade Portuguesa de Bioanalistas da Saúde*, 32–39. <https://doi.org/10.1109/ICC.2003.1204558>
- Ferreira, L., Perestrelo, R., & Câmara, J. S. (2009). Comparative analysis of the volatile fraction from *Annona cherimola* Mill. cultivars by solid-phase microextraction and gas chromatography-quadrupole mass spectrometry detection. *Talanta*, *77*(3), 1087–1096. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.08.011>
- Frei, B. (1995). Cardiovascular Disease and Nutrient Antioxidants: Role of Low-Density Lipoprotein Oxidation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408399509527689>
- García-Aguirre, K. K., Zepeda-Vallejo, L. G., Ramón-Gallegos, E., Álvarez-González, I., & Madrigal-Bujaidar, E. (2008). Genotoxic and cytotoxic effects produced by acetogenins obtained from *Annona cherimolia* Mill. *Biological & pharmaceutical bulletin*, *31*(12), 2346–2349. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.2346>
- García-Salas, P., Gómez-Caravaca, A. M., Morales-Soto, A., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2015). Identification and quantification of phenolic and other polar compounds in the edible part of *Annona cherimola* and its by-products by HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS. *Food Research International*, *78*, 246–257. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.10.002>
- Gayoso Bazán, G., & Chang Chávez, L. (2017). *Annona cherimola* Mill. "chirimoya" (Annonaceae), una fruta utilizada como alimento en el Perú prehispánico *Annona cherimola* Mill. "custard apple" (Annonaceae), a fruit used for feeding in Ancient Peru, *24*(2), 619–634.

<https://doi.org/10.22497/arnaldoa.242.24213>

- Go, V. L. W., King, J., Chen, M., Eibl, G., Moro, A., Li, G., ... Angst, E. (2012). The Flavonoid Quercetin Inhibits Pancreatic Cancer Growth In Vitro and In Vivo. *Pancreas*, 42(2), 223–229. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e318264ccae>
- Goto, M., Wakagi, M., Shoji, T., & Takano-Ishikawa, Y. (2015). Oligomeric procyanidins interfere with glycolysis of activated T cells. A novel mechanism for inhibition of T cell function. *Molecules*, 20(10), 19014–19026. <https://doi.org/10.3390/molecules201019014>
- Gupta-Elera, G., Garrett, A. R., Martinez, A., Robison, R. A., & O'Neill, K. L. (2011). The antioxidant properties of the cherimoya (*Annona cherimola*) fruit. *Food Research International*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.038>
- Hu, Y., Liu, J., Miao, Q., Yang, Y., Tian, L., Geng, M., ... Pan, J. (2013). Anti-Tumor Effect of Rutin on Human Neuroblastoma Cell Lines through Inducing G2/M Cell Cycle Arrest and Promoting Apoptosis. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/269165>
- Jamkhande, P. G., Ajgunde, B. R., & Jadge, D. R. (2017). *Annona cherimola* Mill. (Custard apple): a review on its plant profile, nutritional values, traditional claims and ethnomedicinal properties. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 17(3), 189–201. <https://doi.org/10.1007/s13596-017-0263-0>
- Jamkhande, P. G., & Wattamwar, A. S. (2015). *Annona reticulata* Linn. (Bullock's heart): Plant profile, phytochemistry and pharmacological properties. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(3), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.04.001>
- khalifa, N. S., Barakat, H. S., El-Hallouty, S., & Salem, D. (2013). Effect of the Water Extracts of Avocado Fruit and Cherimoya Leaf on Four Human Cancer Cell Lines and Vicia Faba Root Tip Cells. *Journal of Agricultural Science*. <https://doi.org/10.5539/jas.v5n7p245>
- Kim, D. H., Ma, E. S., Suk, K. D., Son, J. K., Lee, J. S., & Woo, M. H. (2001). Annonolin and annocherimolin, new cytotoxic annonaceous acetogenins from

- Annona cherimolia* seeds. *Journal of Natural Products*, 64(4), 502–506. <https://doi.org/10.1021/np000335u>
- Kim, D. H., Son, J. K., & Woo, M. H. (2001). Annomocherin, annonacin and annomontacin: A Novel and two known bioactive mono-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona cherimolia* seeds. *Archives of Pharmacal Research*, 24(4), 300–306. <https://doi.org/10.1007/BF02975096>
- Ko, H.-C., Shin, H.-S., Yoon, S.-A., Kim, S.-J., Kang, S.-W., Kim, J.-H., & Kang, S.-I. (2013). p-Coumaric acid modulates glucose and lipid metabolism via AMP-activated protein kinase in L6 skeletal muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 432(4), 553–557. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.02.067>
- Kong, L., Luo, C., Li, X., Zhou, Y., & He, H. (2013). The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-115>
- Li, Y., Zhang, J. J., Xu, D. P., Zhou, T., Zhou, Y., Li, S., & Li, H. Bin. (2016). Bioactivities and health benefits of wild fruits. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/ijms17081258>
- Lichtenthaler, S. F., Francis, P. T., Richardson, J. C., Choudhry, F., Cox, C. J., Williams, R. J., ... Howlett, D. R. (2014). Dietary (–)-epicatechin as a potent inhibitor of  $\beta\gamma$ -secretase amyloid precursor protein processing. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.032>
- Liu, K., Liu, J., Li, H., Yuan, C., Zhong, J., & Chen, Y. (2016). Influence of postharvest citric acid and chitosan coating treatment on ripening attributes and expression of cell wall related genes in cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) fruit. *Scientia Horticulturae*, 198, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2015.11.008>
- Lúcio, A. S. S. C., Almeida, J. R. G. da S., da-Cunha, E. V. L., Tavares, J. F., & Barbosa Filho, J. M. (2015). *Alkaloids of the Annonaceae: Occurrence and a Compilation of Their Biological Activities*. *Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 74). <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2014.09.002>
- Martínez-Vázquez, M., & Estrada-Reyes, R. (2014). Secondary metabolism in Annonaceae: potencial source of drugs. *Revista Brasileira de Fruticultura*,

- 36(spe1), 141–146. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500017>
- Martínez-Vázquez, M., Estrada-Reyes, R., Araujo Escalona, A. G., Ledesma Velázquez, I., Martínez-Mota, L., Moreno, J., & Heinze, G. (2012). Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of *Annona cherimolia* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *139*(1), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.10.033>
- McMillan, R., Moore, W., Suh, K.-S., Zhang, Y., Ali, M., Jia, Z., ... Liu, D. (2015). Small Molecule Kaempferol Promotes Insulin Sensitivity and Preserved Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass in Middle-Aged Obese Diabetic Mice. *Journal of Diabetes Research*, *2015*, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2015/532984>
- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(7), 15625–15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
- Navarro García, V. M., Gonzalez, A., Fuentes, M., Aviles, M., Rios, M. Y., Zepeda, G., & Rojas, M. G. (2003). Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, *87*(1), 85–88. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00114-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00114-4)
- Pereira-Netto, A. B. (2018). Tropical Fruits as Natural, Exceptionally Rich, Sources of Bioactive Compounds. *International Journal of Fruit Science*, *18*(3), 231–242. <https://doi.org/10.1080/15538362.2018.1444532>
- Pragasam, S. J., Venkatesan, V., & Rasool, M. (2013). Immunomodulatory and anti-inflammatory effect of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol on experimental inflammation in rats. *Inflammation*, *36*(1), 169–176. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9532-8>
- Quílez, A. M., Fernández-Arche, M. A., García-Giménez, M. D., & De la Puerta, R. (2018). Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: Local and traditional uses and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, *225*, 244–270. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.014>
- Ríos, M., Castrejón, F., Robledo, N., León, I., Rojas, G., & Navarro, V. (2003). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from *Cleome spinosa*. *Revista de la Sociedad Química de México*, *47*(2), 139–142.

<https://doi.org/10.1109/ISCID.2014.218>

- Santos, S. A. O., Vilela, C., Camacho, J. F., Cordeiro, N., Gouveia, M., Freire, C. S. R., & Silvestre, A. J. D. (2016). Profiling of lipophilic and phenolic phytochemicals of four cultivars from cherimoya (*Annona cherimola* Mill.). *Food Chemistry*, *211*, 845–852. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.123>
- Seeds, A., Haro, D. E., Tobaru, L., & Guzmán, M. (2008). ÚLCeRaS CoRNeaLeS PRoDUCIDaS PoR eL MaCeRaDo De SeMILLaS De ChIRIMoYa ( *Annona cherimola* ) [ CoRNeaL ULCeRaTioN PRoDUCeD bY exTRaCT oF CheRIMoYa, *25*(2), 261–262.
- Semaming, Y., Pannengpetch, P., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2015). Pharmacological Properties of Protocatechuic Acid and Its Potential Roles as Complementary Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/593902>
- Shaheen, F., Rizvi, T. S., Musharraf, S. G., Ganesan, A., Xiao, K., Townsend, J. B., ... Choudhary, M. I. (2012). Solid-phase total synthesis of cherimolacyclopeptide e and discovery of more potent analogues by alanine screening. *Journal of Natural Products*, *75*(11), 1882–1887. <https://doi.org/10.1021/np300266e>
- Shahid, A., Ali, R., Ali, N., Hasan, S. K., Bernwal, P., Afzal, S. M., ... Sultana, S. (2016). Modulatory effects of catechin hydrate against genotoxicity, oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by benzo(a)pyrene in mice. *Food and Chemical Toxicology*, *92*, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.03.021>
- Shi, X., Liao, S., Mi, H., Guo, C., Qi, D., Li, F., ... Yang, Z. (2012). Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules*, *17*(11), 12868–12881. <https://doi.org/10.3390/molecules171112868>
- Son, J. K., Kim, D. H., & Woo, M. H. (2003). Two New Epimeric Pairs of Acetogenins Bearing a Carbonyl Group from *Annona cherimolia* Seeds. *Journal of Natural Products*, *66*(10), 1369–1372. <https://doi.org/10.1021/np0301487>
- Tundis, R., Xiao, J., & Loizzo, M. R. (2017). *Annona* species (Annonaceae): a rich source of potential antitumor agents? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1398*(1), 30–36. <https://doi.org/10.1111/nyas.13339>

- Ul Amin, F., Shah, S. A., & Kim, M. O. (2017). Vanillic acid attenuates A $\beta$ 1-42-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*, 7(December 2016), 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep40753>
- van Zonneveld, M., Scheldeman, X., Escribano, P., Viruel, M. A., van Damme, P., Garcia, W., ... Hormaza, J. I. (2012). Mapping genetic diversity of cherimoya (*Annona cherimola* mill.): Application of spatial analysis for conservation and use of plant genetic resources. *PLoS ONE*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029845>
- Vanhove, W., & Damme, P. Van. (2013). Value chains of cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) in a centre of diversity and its on-farm implications. *Tropical Conservation Science*, 6(2), 158–180. Obtido de <https://biblio.ugent.be/publication/4085434>
- Vianna, M. R., Piato, A. L., Capiotti, K. M., Bogo, M. R., Richetti, S. K., Bonan, C. D., & Blank, M. (2010). Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.027>
- Wélé, A., Zhang, Y., Brouard, J. P., Pousset, J. L., & Bodo, B. (2005). Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola*. *Phytochemistry*, 66(19), 2376–2380. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.06.011>
- Wélé, A., Zhang, Y., Ndoeye, I., Brouard, J. P., Pousset, J. L., & Bodo, B. (2004). A cytotoxic cyclic heptapeptide from the seeds of *Annona cherimola*. *Journal of Natural Products*, 67(9), 1577–1579. <https://doi.org/10.1021/np040068i>
- Woo, M., Chung, S., & Kim, D. (1999). Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of. *Archives of Pharmacal Research*, 22(5), 524–528. <https://doi.org/10.1007/BF02979164>
- Woo, M., Kim, D., Fotopoulos, S. S., & Mclaughlin, J. L. (1999). Annonaceous Acetogenins with a C-7 Carbonyl Group from *Annona cherimolia* Seeds. *Phytochemistry*, 1250–1255.
- Wu, X., Zhang, S., Ji, L., Han, G., Wang, M., Lu, L., ... Yu, L. (2010). Dietary quercetin combining intratumoral doxorubicin injection synergistically induces rejection of established breast cancer in mice. *International Immunopharmacology*,

10(7), 819–826. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.04.018>

Zang, Y., Zhang, L., Igarashi, K., & Yu, C. (2015). The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *Food and Function*, 6(3), 834–841. <https://doi.org/10.1039/c4fo00844h>