

**O estresse oxidativo e a neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas: possível efeito neuroprotetor da agatisflavona**

**Oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases: possible neuroprotective effect of agathisflavone**

**Estrés oxidativo y neuroinflamación en las enfermedades neurodegenerativas: posible efecto neuroprotector de la agatisflavona**

Recebido: 10/12/2020 | Revisado: 13/12/2020 | Aceito: 18/12/2020 | Publicado: 24/12/2020

**Gilson Pereira Britto de Oliveira Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7800-507X>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [gilson.bio@outlook.com](mailto:gilson.bio@outlook.com)

**Rodolfo Macedo Cruz Pimenta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-0180>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [rodolfo.pimenta@gmail.com](mailto:rodolfo.pimenta@gmail.com)

**Walker Nonato Ferreira Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1864-0546>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [walkernonato@hotmail.com](mailto:walkernonato@hotmail.com)

**Resumo**

O estresse oxidativo e a neuroinflamação veem ganhando destaque como fatores contribuintes essenciais nas doenças neurodegenerativas. Nesse contexto os flavonoides possuem potentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem servir de terapia nestas doenças. Um representante deste grupo é o biflavonóide, agatisflavona, que em diversos estudos vem demonstrando ações biológicas que merecem atenção para a indústria farmacêutica na terapia das doenças neurodegenerativas. Através de uma revisão sistemática da literatura, analisou-se as publicações científicas/experimentais publicadas entre 2011 e 2020, nas bases de dados da PubMed e ScienceDirect, com o objetivo de sistematizar os achados importantes sobre a agatisflavona que possam contribuir para sua abordagem terapêutica. Foram extraídos dados de 11 estudos que documentaram ações terapêuticas importantes que podem auxiliar no

tratamento de doenças neurodegenerativas, como: atividade anti-inflamatória, imunomoduladora, indução de neurogênese, neutralização de radicais livres, neuroproteção e redução da morte neuronal. A partir dos dados obtidos, foi observado que agatisflavona possui características promissoras para atuar como um neuroprotetor adjuvante para o tratamento de doenças neurodegenerativas, contudo faz-se necessário mais estudos aprofundados e específicos, para que seu valor terapêutico seja evidenciado.

**Palavras-chave:** Agatisflavona; Antioxidante; Neuroprotetor; Neuroinflamação e estresse oxidativo.

### **Abstract**

Oxidative stress and neuroinflammation are gaining prominence as essential contributing factors in neurodegenerative diseases. In this context, the flavonoids have powerful anti-inflammatory and antioxidant properties that can serve as therapy in these diseases. A representative of this group is the biflavonoid, agathisflavone, which in several studies has demonstrated biological actions that deserve attention for the pharmaceutical industry in the therapy of neurodegenerative diseases. Through a systematic review of the literature, we analyzed the scientific/experimental publications published between 2011 and 2020 in the databases of PubMed and ScienceDirect, with the aim of systematizing the important findings on agathisflavone that may contribute to its therapeutic approach. Data were extracted from 11 studies that documented important therapeutic actions that can help in the treatment of neurodegenerative diseases, such as anti-inflammatory activity, immunomodulator, neurogenesis induction, free radical neutralization, neuroprotection and neuronal death reduction. From the data obtained, it was observed that agathisflavone has promising characteristics to act as an adjuvant neuroprotector for the treatment of neurodegenerative diseases; however, it is necessary more in-depth and specific studies, so that its therapeutic value is evidenced.

**Keywords:** Agathisflavone; Antioxidant; Neuroprotective; Neuroinflammation and oxidative stress.

### **Resumen**

El estrés oxidativo y la neuroinflamación están ganando importancia como factores contribuyentes esenciales en las enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, los flavonoides tienen poderosas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que pueden servir como terapia en estas enfermedades. Un representante de este grupo es el biflavonoide, la

agatisflavona, que en varios estudios ha demostrado acciones biológicas que merecen atención por parte de la industria farmacéutica en la terapia de las enfermedades neurodegenerativas. Mediante un examen sistemático de la bibliografía, se analizaron las publicaciones científicas/experimentales publicadas entre 2011 y 2020 en las bases de datos de PubMed y ScienceDirect, a fin de sistematizar los importantes hallazgos sobre la agatisflavona que pueden contribuir a su enfoque terapéutico. Se extrajeron datos de 11 estudios que documentaron importantes acciones terapéuticas que pueden ayudar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como: actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, inducción de neurogénesis, neutralización de radicales libres, neuroprotección y reducción de la muerte neuronal. A partir de los datos obtenidos, se observó que la agatisflavona tiene características prometedoras para actuar como neuroprotector adyuvante en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, es necesario realizar estudios más profundos y específicos para que se pueda demostrar su valor terapéutico.

**Palabras clave:** Agatisflavona; Antioxidante; Neuroprotector; Neuroinflamación y estrés oxidativo.

## 1. Introdução

As desordens neurodegenerativas são caracterizadas pela perda lenta e progressiva dos neurônios e evidências crescentes sugerem que o estresse oxidativo e a neuroinflamação são fatores contribuintes na etiopatogenia dessas doenças (Wei, Li, Li, Liu, & Cheng, 2018; Niranjana, 2018). O estresse oxidativo é uma condição de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (ROS/RNS) e as defesas antioxidantes, com consequente acúmulo excessivo destas moléculas, que desencadeiam danos celulares, disfunção mitocondrial, lesões oxidativas no DNA e neuroinflamação, todas essas consideradas como contribuintes no processo neurodegenerativo e na aceleração do envelhecimento (Kim, Kim, Rhie & Yoon, 2015; Bhat et al., 2015; Wang et al., 2014).

Já a neuroinflamação, trata-se de um termo abrangente que define os processos inflamatórios que ocorrem no sistema nervoso central e a ativação das células envolvidas nestes processos inflamatórios que contribuem tanto para a manutenção da homeostase cerebral quanto para eventos neuropatológicos. Podendo ser desencadeada por diversos mecanismos biológicos incluindo o estresse oxidativo e as reações da micróglia. Além disso, inúmeros mediadores pró-inflamatórios, como: citocinas, quimiocinas, prostaglandinas,

proteínas da cascata do complemento e ROS, desempenham um papel fundamental no desenvolvimento das doenças neurodegenerativas (Gelders, Baekelandt & Van der Perren, 2015, Vivekanantham et al., 2015; Niranjan, 2013).

A compreensão de alguns mecanismos que geram neuroinflamação e o estresse oxidativo nas doenças neurodegenerativas, ajudam a estabelecer estratégias terapêuticas eficazes e alvos intervencionistas promissores. Com isso pesquisas utilizando compostos polifenólicos vem sendo estudadas, como potenciais agentes neuroprotetores para o tratamento destas doenças (Sarrafchi, Bahmani, Shirzad & Rafieian-Kpoei, 2016; Spagnuolo, Moccia, & Russo, 2017; Solanki, Parihar & Parihar, 2016).

Neste sentido, os flavonoides dietéticos são fitoquímicos muito promissores, conhecidos por possuírem uma grande variedade de efeitos farmacológicos já documentados, destacando-se suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. São compostos encontrados em frutas, sementes, vegetais, flores, grãos, vinhos e chás, e devido seu potencial terapêutico e por conseguirem atravessar a barreira hematoencefálica, eles tem sido candidatos para retardar a progressão das doenças neurodegenerativas (de Andrade Teles et al., 2018; Wang, Li & Bi, 2017; Matias, Buosi & Gomes, 2016).

Entre a múltipla gama de flavonoides uma classe específica, os biflavonoides, vêm demonstrando maior eficiência farmacêutica. E dentre eles, um que merece destaque é a agatisflavona, que em diversos estudos vem apresentando atividades biológicas viáveis para a terapêutica de algumas patologias, baixa toxicidade e diversas ações que podem ser mais exploradas. Dentre elas, sua capacidade neuroprotetora, indutora de neurogênese, imunomoduladora e antioxidante, que podem servir como adjunto no tratamento destas doenças (Andrade et al., 2018; Dumitru et al., 2019; dos Santos et al., 2018; Amorim, Oliveira Júnior, Bastos, Silva & Costa, 2018).

O objetivo do presente trabalho é, portanto, sistematizar informações resultantes de investigações clínicas/experimentais a respeito do potencial da agatisflavona no controle do estresse oxidativo e de processos inflamatórios, que possam contribuir para uma abordagem terapêutica nas doenças neurodegenerativas.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Questão norteadora**

Para a realização desta revisão sistemática, partiu-se da seguinte questão norteadora: A agatisflavona seria uma opção terapêutica promissora para a contenção do estresse oxidativo e neuroinflamação causado nas doenças neurodegenerativas? Uma questão formulada a partir da estratégia de PICO (P- Paciente ou problema, I- intervenção, C- controle ou comparação e O- desfecho) (Santos, Pimenta & Nobre, 2007).

### **2.2 Estratégia de busca**

Foi realizada uma busca sistemática de artigos revisados nas bases de dados PubMed e ScienceDirect para estudos sobre as ações farmacêuticas da agatisflavona. A busca foi realizada por meio dos artigos publicados no período de 2011 à 2020 e mediante a utilização dos seguintes descritores e operadores booleanos, reconhecidos pelo MeSH (Medical Subject Headings): “agathisflavone and neuroprotective”, “agathisflavone and antioxidant” e “agathisflavone and neuroinflammation”, sendo finalizada em setembro de 2020 e analisados os estudos que demonstravam a capacidade antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora da agatisflavona. Não entramos em contato com os investigadores, nem tentamos identificar dados não publicados.

### **2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para auxiliar na seleção e prevenção de viés, e só foram incluídos (1) artigos clínicos/experimentais originais que investigaram o potencial antioxidante, anti-inflamatório ou neuroprotetor da agatisflavona utilizando modelos *in situ*, *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* e (2) artigos publicados no idioma inglês. Os artigos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios de exclusão (1) artigos fora do corte temporal, (2) estudos em seres humanos, artigos de revisão, meta-análises, resumos, capítulos de livro, estudos incompletos e (3) sem comprovação empírica dos resultados.

## **2.4 Extração de dados e síntese**

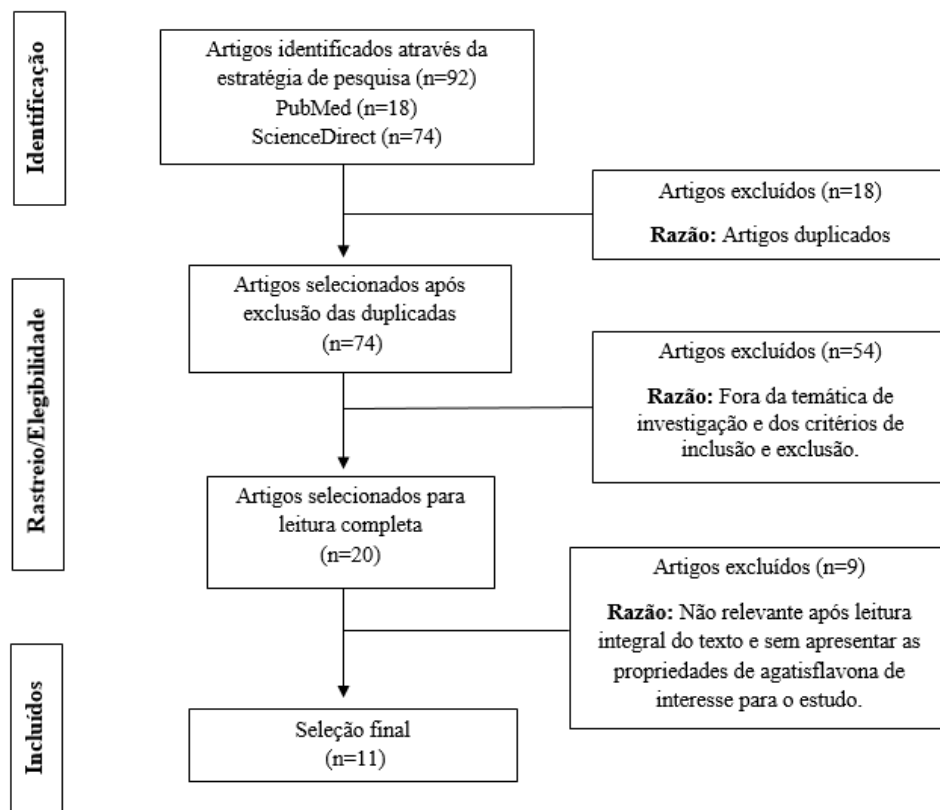
Todos os dados foram extraídos e avaliados independentemente por dois investigadores utilizando um formulário padronizado para a coleta de dados. Havendo discordância entre os investigadores, o terceiro investigador resolve o desacordo.

Os artigos foram selecionados a partir da utilização dos descritores e dos critérios de inclusão e exclusão definidos. A identificação foi realizada em três etapas: (1) realização da leitura dos títulos e posterior exclusão dos estudos que se repetiam entre as bases dados, (2) leitura dos resumos selecionados e exclusão daqueles fora da temática e dos critérios estabelecidos, (3) leitura na íntegra dos estudos restantes das etapas anteriores e seleção dos que se enquadravam nos critérios estabelecidos. Um fluxograma ilustrando todo o processo de seleção e número de estudos em cada fase é mostrado na Figura 1.

Foram selecionados os estudos que contemplaram a todos os critérios de seleção e irão possibilitar responder aos questionamentos desta revisão. Os dados desses artigos foram analisados detalhadamente através de um fichamento criado para este estudo. Onde foram observados nele dados referentes aos autores e dados referentes as publicações, como: autor, ano, local do estudo, base de dados de indexação, planta utilizada para extração, material de estudo, metodologia e principais resultados encontrados de cada estudo.

Com intuito de facilitar a observação e o entendimento durante a apresentação da discussão e resultados, os dados mais relevantes de cada artigo foram apresentados por meio de uma tabela (Tabela 1).

**Figura 1** – Fluxograma de pesquisa e triagem da literatura.



Fonte: Autores (2020).

### 3. Resultados

A partir da busca inicial nas bases de dados, 90 artigos foram identificados conforme segue: 18 PubMed e 74 ScienceDirect. Após eliminação de trabalhos em duplicidade, 74 artigos foram selecionados. Após triagem através da leitura dos títulos e dos resumos, 54 artigos foram excluídos por não contemplarem a temática que constitui o objetivo desta revisão. Exclusões após o acesso ao texto completo deveu-se ao fato de 9 artigos não apresentarem os critérios de inclusão e exclusão. Como pode ser observado no fluxograma da Figura 1.

Após esta última etapa de seleção, restaram 11 artigos para a composição deste estudo, além disso foram também adicionados dados encontrados na literatura sobre as condições que geram estresse oxidativo e neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas que possam servir de alvos intervencionistas para uma possível terapia, tendo a agatisflavona como uma aplicação candidata.

Curiosamente, dos 11 estudos selecionados, a maior parte foi realizada no Brasil (Tabela 1). E também, a maioria dos estudos obtiveram a agatisflavona de extratos da *Poincianella pyramidalis* (Tul.) (Basônimo, *Caesalpinia pyramidalis* (Tul.)), uma planta endêmica na região nordeste brasileira, principalmente na Caatinga, conhecida popularmente como “catingueira” e “pau de rato”. As suas folhas apresentam altas concentrações de biflavonoides, especialmente a agatisflavona e a amentoflavona, este achado revela que o Brasil apresenta uma boa biodisponibilidade deste material para extração (Gomes-Copeland et al., 2018).

A partir da leitura e análise dos artigos selecionados, foi observado que nos últimos anos, existe um interesse emergente sobre as atividades da agatisflavona, podendo ser observado pelas publicações recentes sobre este biflavonóide e suas possíveis aplicações terapêuticas.

#### **4. Discussão**

##### **4.1 Agatisflavona**

A agatisflavona é quimicamente conhecida como (8- [5,7-di-hidroxi-2- (4-hidroxifenil) - 4-oxocrome-6-il] -5,7-di-hidroxi-2- (4-hidroxifenil) cromen-4-ona) é um biflavonóide, produzido pelo acoplamento oxidativo de duas apigeninas, com diferentes formas isoméricas de configuração, de cor amarela, com massa molar de 538,5 g/mol, densidade 1,656 g/cm<sup>3</sup> e coeficiente de divisão 5,09. Pode ser encontrada em diversas partes de muitas plantas e pode ser extraído por solventes polares médios, incluindo metanol e etanol (Andrade et al., 2018; Pubchem, 2020).



**Tabela 1** – Principais achados dos artigos selecionados.

Nome Botânico	Família	Parte da Planta	Modelo de estudo	Atividade biológica da agatisflavona	Autor, ano e país
<i>Caesalpinia pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atividade reguladora da apoptose e a diferenciação neuronal associada ao ácido retinóico.	Paulsen et al., 2011, Brasil
<i>Rhus parviflora</i> (Roxb.)	<i>Anacardiaceae</i>	Frutas	<i>In vitro</i>	Atividade neuroprotetora e antioxidante contra os danos oxidativos do glutamato.	Shrestha et al., 2013, Coreia do Sul
<i>Araucaria bidwillii</i> (Hook.)	<i>Araucariaceae</i>	Folhas	<i>In vitro e in silico</i>	Atividade anti-inflamatória e ligação efetiva aos sítios ativos do TNF- $\alpha$ .	Talaat et al., 2018, Egito
<i>Caesalpinia pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atividade antioxidante, potencial redutor férrico e inibição da peroxidação lipídica.	Andrade et al., 2018, Brasil
<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atividade neuroprotetora, imunomoduladora sobre a microglia e diferenciação neural mediada por receptores de estrogênio.	dos Santos et al., 2018, Brasil
<i>Anacardium occidentale</i> (L.)	<i>Anacardiaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, proteção contra neuroinflamação devido à interação com NF-K $\beta$ .	Velagapudi et al., 2018, Nigéria
<i>Schinus polygamus</i> (Cav.)	<i>Anacardiaceae</i>	Folhas	<i>In vivo</i>	Atividade antioxidante, neuroprotetora e inibidor de Acetilcolinesterase.	Dumitru et al., 2019, Egito
<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atividade neuroprotetora e imunomoduladora.	de Almeida et al., 2020a, Brasil
<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>Ex vivo e in silico</i>	Imunomodulador astrocítico, formador de cicatriz glial e recomposição neural.	de Amorim et al., 2020, Brasil
<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Atua via receptor de estrogênio, modulando a microglia, melhora da remielinização e reparo.	de Almeida et al., 2020b, Inglaterra
<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.)	<i>Fabaceae</i>	Folhas	<i>In vitro</i>	Inibiu morte celular e a disfunção lisossomal induzida pelo aminocromo.	Santos et al., 2020, Brasil

Fonte: Autoria própria (2020).

Além disso, a agatisflavona é descrita como um fitoestrogênio ou modulador dos receptores de estrogênio, pois alguns dos seus efeitos pró-neuronais foram mediados através da ativação dos receptores de estrogênio  $\alpha$  e  $\beta$  (dos Santos et al. 2018; de Almeida et al. 2020b). Um achado importante visto que, os hormônios esteroides, incluindo o estrogênio, estão envolvidos no desenvolvimento e função do sistema nervoso, onde atuam na plasticidade sináptica e neurogênese, função cognitiva e efeito neuroprotetor (Cersosimo & Benarroch, 2015; Engler-Chiurazzi, Brown, Povroznik & Simpkin, 2017).

Fitoestrogênios como a agatisflavona, são compostos naturais presente nas plantas que podem fornecer uma alternativa aos estrogênios, sendo obtido os benefícios mas não os riscos da terapia hormonal, uma vez que o uso de terapias com estrogênio é limitada, devido ao aumento do risco de tumores dependentes de estrogênio (Su, Tung, & Chien, 2018).

Para o isolamento deste biflavonóide foram reportadas diversas famílias de plantas, como: *Anacardiaceae* (*Schinus terebinthifolius* (Raddi.), *Schinus polygamus* (Cav.) *Anacardium occidentale* (L.), *Rhus pyroides* (Burch.), *Rhus parviflora* (Roxb.)), *Araucariaceae* (*Araucaria bidwillii* (Hooker.), *Agathis robusta* (C.Moore ex F.Muell.) e *Wollemia nobilis* (Jones)), *Fabaceae* (*Caesalpinia pyramidalis* (Tul.), *Cenostigma macrophyllum* (Tul.) e *Buhinia vahlii* (Wight & Arn.)) e *Ochnaceae* (*Campylospermum zenkeri* (Tiegh.) e *Rhabdophyllum calophyllum* (Hook.f.)) (Dumitru et al., 2019; Shrestha et al., 2013).

Com relação sua toxicidade um estudo usando modelos *in vivo* mostrou que este biflavonoide tem valor de LD50 (dose letal mediana 50%) maior que 2000 mg/kg e os animais que foram tratados com agatisflavona não apresentaram toxicidade em nenhum parâmetro analisado (como: hematológico, bioquímico, histopatológico, fisiológico e comportamental). Porém faz-se necessário mais estudos referentes a sua toxicidade para sua possível aplicação farmacêutica (Andrade et al., 2019).

Mediante a análise dos estudos, características promissoras para prevenção da progressão ou tratamento de doenças neurodegenerativas, foram observadas, como: ação antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, neurogênica e aumento da viabilidade celular. Além das ações farmacológicas de interesse do estudo, foram reportadas outras ações promissoras para a agatisflavona, como: antiviral, antiprotozoário, antibacteriana e antitumoral (Amorim, Oliveira Júnior, Bastos, Silva & Costa, 2018).

#### 4.1.1 Ação antioxidante x Estresse Oxidativo

O cérebro é um dos órgãos mais vulneráveis ao estresse oxidativo por algumas razões. Os neurônios possuem um metabolismo elevado, alta demanda de oxigênio, abundância de ácidos graxos poli-insaturados nas membranas neurais que são susceptíveis a peroxidação, atividade baixa de enzimas antioxidantes endógenas e altos níveis de metais ativos redox, como ferro e cobre, que catalisam a formação de ROS (como, radical hidroxila que é extremamente reativo e nocivo às células) (Wang & Michaels, 2010).

Existem evidências sobre o envolvimento do estresse oxidativo na patogênese das doenças neurodegenerativas e que este seria um dos fatores iniciadores destas patologias (Tönnies & Trushina, 2017; Butterfield & Halliwell, 2019; Poewe et al., 2017; Puspita, Chung & Shim, 2017). Com isso, o uso de terapias antioxidantes a base de compostos fenólicos, como os flavonoides, parecem promissores para a redução dos riscos e tratamento de doenças neurodegenerativas (de Andrade Teles et al., 2018; Firuzi, Miri, Tavkkoli, & Saso 2011).

Nesse contexto, a agatisflavona é um bom antioxidante pois, Andrade et al. (2018), em seu estudo avaliaram a capacidade antioxidante da agatisflavona, *in vitro*. Foram obtidos resultados comparáveis ao Trolox, padrão antioxidante, e a agatisflavona dependendo da concentração foi encontrada como um potente antioxidante contra todos os tipos de radicais livres estudados, capaz de limpar radicais hidroxilas, inibir os níveis de óxido nítrico, bloquear significativamente a produção de TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances), apresentando-se como um inibidor da peroxidação lipídica, e um bom redutor férrico.

Neste estudo foi sugerido que a agatisflavona possui uma capacidade antioxidante proeminente devido sua capacidade em doar hidroxilas, pois apresenta quatro grupos de hidroxila em sua estrutura, que podem doar H• (hidrogênio radicalar) para reduzir os radicais livres gerados nos meios testados. Embora as suas outras duas hidroxilas não possam doar hidrogênio radical, elas participam do processo de formação de estruturas de ressonância (Andrade et al., 2018).

Já no estudo de Dumitru et al. (2019), ao administrar escopolamina em modelos animais *zebrafish*, observou-se indução de estresse oxidativo cerebral, analisado pelo aumento significativo da formação de malondialdeído (produto da peroxidação lipídica) e a diminuição de enzimas antioxidantes, como: superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, em relação ao grupo controle. O tratamento com agatisflavona promoveu proteção contra o estresse oxidativo cerebral restaurando a atividade das enzimas e diminuindo o nível de malondialdeído cerebral em comparação com os peixes tratados somente com escopolamina.

Em um estudo realizado por Shrestha et al. (2013), foram isolados quatro flavonoides (fustina, taxifolina, aureusidina e agatisflavona) mediante extratos obtidos do fruto da *Rhus parviflora* (Roxb.). Estes investigaram a citotoxicidade e a eficiência dos compostos isolados na atenuação de morte celular induzida pelo glutamato em células da linhagem HT-22 do hipocampo de roedores através do ensaio MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2-5-difeniltetrazólio), sua capacidade de inibir a CDK5/p25 (cinase 5 dependente de ciclina/proteína p25) e foi mensurado os níveis de produção de ROS *in vitro*.

Foi observado que a agatisflavona devido seu potencial antioxidante, apresentou ação neuroprotetora contra os danos oxidativos induzidos pelo glutamato em células HT-22 e supressão dos níveis de ROS. Porém dos compostos testados, a fustina, taxifolina e a agatisflavona não apresentaram nenhuma ação inibidora de CDK5/p25. Os autores sugeriram então que a capacidade neuroprotetora destes flavonoides seria devido apenas suas propriedades antioxidantes (Shrestha et al., 2013).

dos Santos et al. (2018) utilizando co-cultura de neurônios e glia mediante excitotoxicidade do glutamato, observaram que o tratamento com agatisflavona regulou a expressão de proteínas reguladoras do glutamato, como: o transportador de aminoácidos excitatórios e a glutamina sintase nos astrócitos, protegendo os neurônios dos níveis elevados de glutamato e conseqüentemente, diminuindo o estresse oxidativo induzido pelo glutamato e morte neuronal.

#### **4.1.2 Ação anti-inflamatória e Imunomoduladora x Neuroinflamação**

A neuroinflamação é marcada pela presença principalmente de micróglia reativa e astrócitos reativos. Em condições normais no cérebro, a micróglia não produz moléculas pró-inflamatórias ou ROS, porém insultos físicos ou patológicos resultam em resposta inflamatória que ativam a micróglia. Uma vez ativada, a micróglia aumenta sua proliferação e liberação de moléculas pró-inflamatórias, que podem alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica permitindo a entrada de células do sistema imune adaptativo no sistema nervoso e gerar danos aos neurônios (Niranjan, 2018; Regen, Hellman-Regen, Constantini & Reale, 2017; Gelders, Baekelandt & Van der Perren 2015; Vivekanantham et al., 2015).

As doenças neurodegenerativas são marcadas pela micróglia e astroglia ativadas e altas concentrações cerebrais de citocinas infamatórias, como: interleucina-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), são as citocinas correlacionadas com o início ou progressão destas doenças, juntamente com as enzimas, óxido nítrico sintase

induzida (iNOS) e ciclo-oxigenase-2 (COX2) (Yan et al., 2015; Ye et al., 2016; Niranjana, 2013; Belkhefha et al., 2014). E o estado cronicamente ativado da micróglia causa respostas neuroinflamatórias excessivas e descontroladas levando a danos neurais graves (Wang & Michaels, 2010).

A micróglia possui dois fenótipos de ativação alternativos, denominados fenótipo M1 (pró-inflamatório) e fenótipo M2 (anti-inflamatório), estes diferentes fenótipos são diferenciados pela secreção de diferentes matrizes de citocinas. A ativação da micróglia M1 é caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e outras moléculas citotóxicas como superóxido, óxido nítrico e ROS. Já a micróglia M2 desempenha um papel imunossupressor, promovendo o reparo tecidual. Este tipo de micróglia produz uma variedade de citocinas com propriedades anti-inflamatórias, como: IL-4, IL-13, IL-10 e fator de transformação do crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Wang, Liu & Zhou, 2015).

Os flavonoides além de apresentarem capacidade antioxidante, também são potentes anti-inflamatórios, sendo úteis para atuar como agentes neuroprotetores (Anusha, Sumathi & Leena, 2017; Sawikr et al., 2017). A atividade descontrolada da micróglia M1 e a falta de resposta da M2 podem ser mecanismos importantes subjacentes a neurodegeneração. Assim, estratégias terapêuticas que promovam a inibição ou a polarização da micróglia M1 para o fenótipo M2, fornecem uma potencial terapia neuroprotetora. Estes fatores servem como alvos intervencionistas onde a agatisflavona parece ser uma substância promissora para o controle e modulação destes mecanismos que promovem a morte neuronal.

Em um estudo recente, de Almeida et al. (2020a) utilizaram um modelo *in vitro* de neuroinflamação, onde co-culturas de neurônios e células gliais foram expostas ao lipopolissacarídeo (LPS) e IL-1 $\beta$ , importantes indutores de ativação do perfil inflamatório M1 na micróglia. O tratamento com agatisflavona mostrou efeito citoprotetor significativo nos neurônios, diminuindo a proliferação da micróglia e imunomodulando a resposta microglial reduzindo a expressão de moléculas pró-inflamatórias, como: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, CCL2 e CCL5. Além disso, proporcionou o aumento da expressão de moléculas reguladoras IL-10, protegendo neurônios corticais da inflamação e reduziu a produção de óxido nítrico.

Um resultado semelhante pode ser observado no estudo de dos Santos et al. (2018), utilizando a mesma abordagem (co-cultura de neurônios e glia) e mediante excitotoxicidade induzida pelo glutamato, mostrou que o tratamento com agatisflavona reduziu a neuroinflamação induzida pelo glutamato, devido modulação da ativação microglial e reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  e aumentando a

expressão de IL-10 e arginase1. Também foi observado que sua ação neuroprotetora era mediada pelos receptores de estrogênio pois, seu efeito diminuiu significativamente ao utilizar antagonistas de estrogênio.

Já no estudo de Velagapudi et al. (2018) obtiveram resultados comparáveis, porém utilizando células SH-SY5Y (células diferenciadas de neuroblastoma humano) com micróglia BV2 ativada por LPS, onde evidenciaram que o pré-tratamento com agatisflavona, causou diminuição significativa na liberação de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , óxido nítrico e prostaglandina E2 nas células. A agatisflavona reduziu adicionalmente os níveis de iNOS, COX2 e diminuiu a neuroinflamação ao direcionar etapas críticas de sinalização do fator nuclear kappa-B (NF-kB) na micróglia BV2.

A agatisflavona inibiu significativamente a fosforilação e degradação de I $\kappa$ B (inibidor da NF-kB) induzida pela micróglia ativada pelo LPS e reduziu também a ligação do DNA da NF-kB, estes achados mostram que a agatisflavona atua inibindo as fases iniciais da via de sinalização NF-kB, mediante estímulo de LPS na micróglia BV2, prevenindo a neuroinflamação. Os autores também sugeriram que a agatisflavona também pode inibir a neuroinflamação na micróglia BV2 reduzindo a neurotoxicidade através de mecanismos ligados a SIRT1 (Sirtuína 1) na micróglia e nos neurônios, mas precisam ser mais estudados (Velagapudi et al., 2018).

Talaat et al. (2018), mediante utilização do extrato total e da fração polifenólica das folhas de *Araucaria bidwillii* (Hook.) em células mononucleares do sangue periférico humano induzidas a inflamação pela fitohemaglutina. O tratamento com o extrato apresentou uma ação anti-inflamatória, devido inibição da produção de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , com efeito semelhante ao da indometacina, anti-inflamatório padrão, e sua atividade foi confirmada através da modelagem molecular da fração polifenólica, onde a agatisflavona foi observada.

Já no estudo de Almeida et al. (2020b) através de um modelo *ex vivo* utilizando fatias cerebelares após desmиеnização induzida pela lisolecitina, observou-se que o tratamento com agatisflavona promoveu a remielinização e regulou a ativação microglial, promovendo um fenótipo microglial que favorece a remielinização e reparação, e protegeu contra a astrogliose reativa. Neste mesmo estudo foi descoberto que para a agatisflavona inibir a microgliose e promover a remielinização é necessário ativação dos receptores de estrogênio.

#### 4.1.3 Neurogênese e viabilidade celular

Como as células neurais possuem uma renovação celular e capacidade regenerativa restrita (Rocha, Miranda & Teixeira, 2015), terapias que possuem como alvo a indução da neurogênese e redução da morte neuronal são extremamente promissoras para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Neste contexto com base nos estudos analisados a agatisflavona parece promissora para a regulação da morte neuronal.

O estudo que avaliou primeiro a capacidade de indução da neurogênese da agatisflavona, foi o de Paulsen et al. (2011), os investigadores utilizaram células tronco embrionárias de ratos e células pluripotentes induzidas, que foram tratadas por 4 dias com agatisflavona e/ou ácido retinóico. Durante este tempo eles observaram que este biflavonóide reduziu a morte celular nos grupos tratados com agatisflavona e ácido retinóico em quase duas vezes em comparação com o grupo controle (aplicando somente agatisflavona) e que o biflavonóide associado ao ácido retinóico foi capaz de induzir a diferenciação neuronal.

Completando, foi observado que nos grupos tratados com agatisflavona e ácido retinóico, houve um aumento na expressão de receptores de ácido retinóico ( $\alpha$  e  $\beta$ ) nas células tronco pluripotentes, sugerindo que a disponibilidade dos receptores de ácido retinóico seria um fator limitante no processo de neurogênese induzida pelo ácido retinóico (Paulsen et al., 2011).

de Almeida et al. (2020a) também observaram em seus estudos que o LPS e a IL-1 $\beta$  mostraram resultado em ruptura neuronal e aumento da morte celular neuronal, medida pela expressão de caspase-3, um membro da família das caspases que desempenham um papel fundamental na apoptose. O tratamento com agatisflavona diminuiu o número de neurônios caspase-3 e aumentou o número total de neurônios (células  $\beta$ -Tubulin III) e reduziu a proliferação microglial (células BrdU, Iba-1/bromodeoxyuridina). Os investigadores sugeriram que a agatisflavona reduz a morte neuronal por um mecanismo associado a inibição ou controle da via de sinalização IL-1 $\beta$ .

Um resultado semelhante pode ser observado no estudo de dos Santos et al. (2018), porém a morte celular neuronal ocorreu devido aos danos oxidativos causados pela excitotoxicidade do glutamato. A exposição ao glutamato aumentou o número de células caspase-3 e o tratamento com a agatisflavona reduziu significativamente as células positivas para caspase-3 e foi evidenciado que a agatisflavona atua como um modulador seletivo de estrogênio promovendo a geração de neurônios *in vitro* (células  $\beta$ -Tubulin III) e que a utilização de antagonistas de estrogênio diminuiu o número destas células.

Santos et al. (2020), utilizaram células SH-SY5Y expostas ao aminocromo e observaram que está neurotoxina endógena induz a perda da acidez lisossomal e consequente morte celular. O tratamento com agatisflavona aumentou a acidificação lisossômica que pode ser associada a neuroproteção devido a eliminação de proteínas alteradas, como a  $\alpha$ -sinucleína, ou de organelas danificadas e um aumento da viabilidade celular mediante sinalização dos receptores de estrogênio, um mecanismo neuroprotetor contra a neurotoxicidade do aminocromo.

Em estudo utilizando culturas primárias de córtex cerebral de ratos Wistar, em um modelo de ferida de arranhão *in vitro* de injúria traumática cerebral, foi observado que a agatisflavona modulou a resposta à lesão astrocítica e a formação de cicatriz glial. O tratamento aumentou o número de corpos de neurônios na borda da lesão e os neurônios que penetram na área lesionada, recompondo a rede neuronal. Foi observado aumento da estimulação do fator de crescimento nervoso e do fator neurotrófico derivado das células gliais, que são importantes neurotrofinas associadas ao crescimento neuronal e ao perfil neuroprotetor das células gliais (de Amorim et al., 2020).

Um achado semelhante foi encontrado no estudo de dos Santos et al. (2018), onde foi observado que o tratamento com agatisflavona aumentou a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro, fator de crescimento nervoso, neurotrofina 4 e fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais. Todos estes são considerados fatores neurotróficos neuroprotetores.

#### 4.1.4 Modelagem molecular

Dados de modelagem molecular também foram encontrados durante análise dos artigos e foram introduzidos nesta revisão com intuito de ampliar o conhecimento sobre a potencial ação farmacológica da agatisflavona.

Um estudo realizado com extrato total das folhas de *Araucaria bidwillii* (Hooker.), mediante a investigação fitoquímica da fração rica em compostos polifenólicos, pode ser identificado a agatisflavona-4', 7'-éterdimetílico, 7-O-metil-6-hidroxiapatina e 4',4'''-di-O-metilamentoflavona como principais constituintes. A modelagem molecular *in silico* mostrou que a agatisflavona exibiu a ligação mais adequada nos sítios ativos do TNF- $\alpha$ , que foi conseguida devido a formação de duas ligações de hidrogênio com Lys98 e Tyr113 e três  $\pi$ -ligações com os aminoácidos Lys98 e Tyr119 existentes nos sítios ativos, justificando sua ação anti-inflamatória (Talaat et al., 2018).



Complementando, foi observado que a agathisflavona-4',7"-éterdimetílico e 4',4'''-di-O-metilamentoflavona apresentaram uma supressão potente da atividade da 5-lipoxigenase em comparação com a 7-O-metil-6-hidroxiapatinina e indometacina, o que as fazem mais próximos do nordiidroguaiarético, um inibidor potente da 5-lipoxigenase (Talaat et al., 2018).

Por sua vez, de Almeida et al. (2020b) mostraram que a agatisflavona pode interagir eficientemente com receptores de estrogênio ( $\alpha$  e  $\beta$ ), receptores de ácido retinóico e receptores X retinóico (RXR  $\alpha/\gamma$ ). Justificando que a presença dos grupo hidroxila favorece a formação de ligações de hidrogênio, que é importante para as ligações moleculares e reconhecimento seletivo dos ligantes contra os receptores. Estes achados de acoplagem molecular contribuem para justificar algumas das ações biológicas da agatisflavona documentadas em alguns estudos.

## 5. Conclusão

Esta revisão sistemática sugere que o fitoestrogênio, agatisflavona, tem potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas e é uma grande candidata a um medicamento em pesquisas clínicas futuras. Os estudos selecionados na presente revisão mostraram que este biflavonoide possui várias ações neuroprotetoras para a terapia de doenças neurodegenerativas, como: ação antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, indutora de neurogênese, reguladora da morte neuronal e proporcionou um aumento na expressão de fatores neurotróficos neuroprotetores.

A partir destes achados sugere-se então a possibilidade da agatisflavona atuar adjunta na terapia de doenças neurodegenerativas. Sendo capaz de interferir de forma benéfica em todos os aspectos citados, além de mimetizar ação do estrogênio no corpo, sendo de grande importância para manutenção e proteção do sistema nervoso, atuando contra os eventos que possam causar a neuroinflamação e o estresse oxidativo que consequentemente acarretam em morte neuronal.

Contudo, o desenvolvimento de pesquisas científicas mais específicas se fazem necessárias, para que os efeitos biológicos deste biflavonoide sejam melhores correlacionados. Vale destacar, ainda que existam poucos estudos referentes as ações terapêuticas da agatisflavona aplicadas as doenças neurodegenerativas, achados como estes, estimulam o meio acadêmico e o setor farmacêutico a realizarem novas pesquisas referente as ações farmacológicas desta substância no contexto das desordens neurodegenerativas. Tendo

como intuito, ampliar o desenvolvimento tecnológico e descoberta de novas terapias que possam ser utilizadas no futuro.

## Referências

Amorim, V. C. M., Oliveira Junior, M. S., Bastos, E. M. S., Silva, V. D. A., & Costa, S. L. (2018). Research on the Scientific Evolution of the Flavonoid Agathisflavone. *Journal of Pharmacy e Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 376-385.

Andrade, A. W. L., Figueiredo, D. D. R., Torequillslam, M., Nunes, A. M. V., Machado, K. C., Machado, K. C., Uddin, S. J., Shipi, J. A., Rouf, R., Melo-Cavalcante, A. A. C., David, J. M., Mubarak, M. S., & Costa, J. P. (2019). Toxicological evaluation of the biflavonoid, agathisflavone in albino *Swiss mice*. *Biomedicine & Pharmacology*, 110, 68–73

Andrade, A. W. L., Machado, K. C., Machado, K. C., Figueiredo, D. D. R., David, J. M., Islam, M. T., Uddin, S. J., Shilpi, J. A., & Costa, J. P. (2018). *In vitro* antioxidant properties of the biflavonoid agathisflavone. *Chemistry Central Journal*, 12(75), 1-9.

Anusha, C., Sumathi, T., & Leena, D. J. (2017). Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 269, 67-79.

Belkhef, M., Rafa, H., Medjeber, O., Arroul-Lammali, A., Behairi, N., Abada-Bendib, M., Makrelouf, M., Belarbi, S., Masmoudi, A. N., Tazir, M., & Touil-Boukoffa, C. (2014). IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  Are Involved During Alzheimer Disease Progression and Correlate with Nitric Oxide Production: A Study in Algerian Patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 34(11), 839-847.

Bhat, A. H., Dar K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 74, 101-110.

Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148-160.

Cersosimo, M. G., & Benarroch, E. E. (2015). Estrogen actions in the nervous system. *Neurology*, 85(3), 263–273.

de Almeida, M., Pieropan, F., de Mattos Oliveira, L., Dos Santos Junior, M. C., David, J. M., David, J. P., da Silva, V., Dos Santos Souza, C., Costa, S. L., & Butt, A. M. (2020b). The flavonoid agathisflavone modulates the microglial neuroinflammatory response and enhances remyelination. *Pharmacological research*, 159(104997), 1-33.

de Almeida, M., Souza, C., Dourado, N. S., da Silva, A. B., Ferreira, R. S., David, J. M., David, J. P., Costa, M., da Silva, V., Butt, A. M., & Costa, S. L. (2020a). Phytoestrogen Agathisflavone Ameliorates Neuroinflammation-Induced by LPS and IL-1 $\beta$  and Protects Neurons in Cocultures of Glia/Neurons. *Biomolecules*, 10(4), 562.

de Amorim, V. C. M., Júnior, M. S. O., da Silva, A. B., David, J. M., David, J. P. L., Costa, M. F. D., Butt, A. M., da Silva, V. D. A., & Costa, S. L. (2020). Agathisflavone modulates astrocytic responses and increases the population of neurons in an in vitro model of traumatic brain injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 1921–1930.

dos Santos, S. C., Grangeiro, M. S., Pereira, E. P. L., Santos, C. C., Silva, A. B., Sampaio, G.P., Figueiredo, D. D. R., David, J. M., David, J. P., Silva, V. D. A., Butt, A. M., & Costa, S. L. (2018). Agathisflavone, a flavonoid derived from *Poincianella pyramidalis* (Tul.), enhances neuronal population and protects against glutamate excitotoxicity. *Neurotoxicology*, 65, 85-97.

Dumitru, G., El-Nasharb, H. A. S., Mostafab, N. M., Eldahshanb, O. A., Boiangiua, R. S., Todirascu-Ciorneaa, E., Hritcua, L., & Singabb, A. N. B. (2019). Agathisflavone isolated from *Schinus polygamus* (Cav.) Cabrera leaves prevents scopolamine-induced memory impairment and brain oxidative stress in zebrafish (*Danio rerio*). *Phytomedicine*, 58, 1-8.

Engler-Chiurazzi, E. B., Brown, C. M., Povroznik, J. M., & Simpkins, J. W. (2017). Estrogens as neuroprotectants: estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Progress in Neurobiology*, 157,188–211.

Firuzi, O., Miri, R., Tavkkoli, M., & Saso, L. (2011). Antioxidant therapy: current status and future prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3871-3888.

Gelders, G., Baekelandt, V., & Van der Perren, A. (2018). Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Journal of immunology research*, 2018(4784268) 1-12

Gomes-Copeland, J. K. P., Lédob, A. S., Almeida, F. T. C., Moreira, B. O., Santos, D. C., Santos, R. A. F., David, J. M., & David, J. P. (2018). Effect of elicitors in *Poincianella pyramidalis* callus culture in the biflavonoid biosynthesis. *Industrial Crops & Products*, 126, 421-425.

Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology*, 24(4), 325–340.

Matias, I., Buosi, A. S., & Gomes, F. C. A. (2016). Functions of flavonoids in the central nervous system: astrocytes as targets for natural compounds. *Neurochemistry International*, 95, 85-91.

Niranjan, R., 2013. Molecular Basis of Etiological Implications in Alzheimer's disease: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, 48(3), 412–428.

Niranjan, R., 2018. Recent advances in the mechanisms of neuroinflammation and their roles in neurodegeneration. *Neurochemistry International*, 120, 13–20.

Paulsen, B. S., Souza, C. S., Chicaybam, L., Bonamino, M. H., Bahia, M., Costa, S. L. C., Borges, H. L., & Rehen, S. K., 2011. Agathisflavone Enhances Retinoic Acid-Induced Neurogenesis and Its Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells and Development*, 20(10), 1711-1721.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E., 2017. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17013), 1-21.

Pubchem. Pub Chem – Open Chemistry (2020). Compound Summary for CID 5281599–Agathisflavone. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281599#section=Names-and-Identifiers>

Puspita, L., Chung, S. Y., & Shim, J. (2017). Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Molecular Brain*, 10(53), 1-12

Regen, F., Hellman-Regen, J., Constantini, E., & Reale, M. (2017). Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation. *Current Alzheimer Research*, 14(11), 1140-1148.

Rocha, N. P., Miranda, A. S., & Teixeira, A. L. (2015). Insights into Neuroinflammation in Parkinson's disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *BioMed Research International*, 2015(628192), 1-12.

Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for research question construction and evidence search. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, 15(3), 1-4.

Santos, C. C., Muñoz, P., Almeida, Á. M. A. N., de Lima David, J. P., David, J. M., Costa, S. L., Segura-Aguilar J., & Silva, V. D. A. (2020). The Flavonoid Agathisflavone from *Poincianella pyramidalis* Prevents Aminochrome Neurotoxicity. *Neurotoxicity Research*, 38, 579–584.

Sarrafcchi, A., Bahmani, M., Shirzad, H., & Rafieian-Kpoei, M. (2016). Oxidative Stress and Parkinson's Disease: New Hopes in Treatment with Herbal Antioxidants. *Current Pharmaceutical Design*, 22(0), 238-246.

Sawikr, Y., Yarla, N. S., Peluso, I., Kamal, M. A., Aliev, G., & Bishayee, A. (2017). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: The Preventive and Therapeutic Potential of Polyphenolic Nutraceuticals. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 108, 33–57.

Shrestha, S., Lee, D. Y., Park, J. H., Cho, J. G., Lee, D. S., Li, B., Kim, Y. C., Jeon, Y. J., Yeon, S. W., & Baek, N. I. (2013). Flavonoids from the Fruits of Nepalese Sumac (*Rhus parviflora*) Attenuate Glutamate-induced Neurotoxicity in HT22 Cells. *Food Science and Biotechnology*, 22, 895-902.

Solanki, I., Parihar, P., & Parihar, M. S. (2016). Neurodegenerative diseases: From available treatments to prospective herbal therapy. *Neurochemistry International*, 95, 100-108.

Spagnuolo, C., Moccia, S., & Russo, G. L. (2018). Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 153, 105-115.

Su, B. Y., Tung, T., & Chien, W. (2018). Effects of phytoestrogens on depressive symptoms in climacteric women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(8), 850-851.

Talaat, A. N., Ebada, S. S., Labib, R. M., Esmat, A., Youssef, F. S., & Singab, A. N. B. (2018). Verification of the anti-inflammatory activity of the polyphenolic-rich fraction of *Araucaria bidwillii* Hook. using phytohaemagglutinin-stimulated human peripheral blood mononuclear cells and virtual screening. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 44-47.

de Andrade Teles, R. B., Diniz, T. C., Costa Pinto, T. C., de Oliveira Júnior, R. G., Gama E Silva, M., de Lavor, É. M., Fernandes, A., de Oliveira, A. P., de Almeida Ribeiro, F., da Silva, A., Cavalcante, T., Quintans Júnior, L. J., & da Silva Almeida, J. (2018). Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Systematic Review of Preclinical Evidences. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(7043213), 1-21.

Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 57(4), 1105–1121.

Velagapudi, R., Ajileye, O. O., Okoriji, U., Jain, P., Aderogba, M. A., & Olajide, O. A. (2018). Agathisflavone isolated from *Anacardium occidentale* suppresses SIRT1-mediated neuroinflammation in BV2 microglia and neurotoxicity in APPSwe-transfected SH-SY5Y cells. *Phytotherapy Research*, 32(10), 1957-1966.

Vivekanantham, S., Shah, S., Dewji, R., Dewji, A., Khatri, C., & Ologunde, R. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *The International Journal of Neuroscience*, 125(10), 717-725.

Wang, Q., Liu, Y., & Zhou, J. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translational Neurodegeneration*, 4(19), 1-9.

Wang, T. Y., Li, Q., & Bi, K. S. (2017). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, 13(1), 12-23.

Wang, X., & Michaelis, E.K. (2010). Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(12), 1-13.

Wang, X., Wang, W., Li L., Perry, G., Lee, H. G., & Zhu, X. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842(8), 1240-1247.

Wei, Z., Li, X., Li, X., Liu, Q., & Cheng, Y. (2018). Oxidative Stress in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(236), 236-243.

Yan, J. Q., Sun, J. C., Zhai, M. M., Cheng, L. N., Bai, X. L., & Feng, C. L. (2015). Lovastatin induces neuroprotection by inhibiting inflammatory cytokines in 6-hydroxydopamine treated microglia cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(6), 9030-9037.

Ye, J., Jiang, Z., Chen, X., Liu, M., Li, J., & Liu, N. (2016). Electron transport chain inhibitors induce microglia activation through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production. *Experimental Cell Research*, 340(2), 315-326.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Gilson Pereira Britto de Oliveira Júnior – 50%

Rodolfo Macedo Cruz Pimenta – 25%

Walker Nonato Ferreira Oliveira – 25%