COMPOSTOS BIOATIVOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão sistemática[1]

BIOACTIVE COMPOUNDS USED TO TREAT PARKINSON'S DISEASE: a systematic review.

Driely Dandary Soares Mendes[2]
Yanna Gabriele Guimarães Lopes[2]
Lara Barbosa de Souza[3]

RESUMO

A doença de Parkinson é uma doença relacionada com a degeneração dos neurônios secretores de dopamina na região da substância nigra pars compacta causando sintomas motores e não motores. A levodopa é o principal fármaco utilizado que possui o objetivo de recuperar algumas habilidades de movimentos, além disso o tratamento farmacológico também contempla inibidores da Monoamino Oxidase e drogas dopaminérgicas. Verifica-se que benefícios são alcançados com o tratamento farmacológico, porém os efeitos adversos interferem na qualidade de vida do paciente e assim, buscam-se alternativas de tratamento. Nesse contexto, enquadra-se a fitoterapia que identifica compostos com potencial terapêutico, devido a presença dos metabolitos secundários e ação neuroprotetora. Dessa forma, o estudo tem como objetivo identificar fitocomplexos que podem ser utilizados de forma complementar no tratamento da doença. A revisão sistemática de literatura, foi baseada em estudos publicados nos últimos 10 anos, analisando compostos bioativos com aplicação na Doença de Parkinson (DP). Os fitocomplexos apresentam diferente mecanismos: a timoquinona, rutina e isoquercitrina ação de renovação celular; os sulforafanos com ação antioxidante e neuroprotetoras; quercetina com ação de autofagia, o ácido rosmarínico com inibição de agregação proteica; o ácido clorogênico, resveratrol e baicaleina com ação de modulação das vias de sinalizações celulares e daidzeína reduzindo os sintomas motores. São necessários mais estudos com aplicação clínica dos conhecimentos já disponíveis na literatura, visto que várias pesquisas demonstram os benefícios e a segurança da utilização desses fitoquímicos.

Palavras-chaves: Doença Neurodegenerativa. Fitoterápicos. Neuroprotetores.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a disease related to the degeneration of dopamine-secreting neurons in the substantia nigra pars compact region causing motor and non-motor symptoms. Levodopa is the main drug used that has the objective of recovering some movement skills, in addition to the pharmacological treatment also includes Monoamino Oxidase inhibitors and dopaminergic drugs. It appears that benefits are achieved with pharmacological treatment, but the adverse effects interfere with the patient's quality of life and, therefore, treatment alternatives are sought. In this context, fits the herbal medicine that identifies compounds with therapeutic potential, due to the presence of secondary metabolites and neuroprotective action. Thus, the study aims to identify phytocomplexes that can be used in a complementary way in the treatment

[1]Artigo apresentado à Universidade Potiguar, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia, em 2021.

[2]Graduando em Farmácia pela Universidade Potiguar – E-mail: drielydandary@gmail.com, yannagabriele@hotmail.com
[3]Professora-Orientadora. Doutora em Ciência Animal. Docente na Universidade Potiguar – E-mail: lara.souza@unp.br

of the disease. The systematic literature review was based on studies published in the last 10 years, analyzing bioactive compounds with application in PD. Phytocomplexes have different mechanisms: thymoquinone, rutin and isoquercitrin action of cell renewal; sulforaphanes with antioxidant and neuroprotective action; quercetin with autophagy action, rosmarinic acid with protein aggregation inhibition; chlorogenic acid, resveratrol and baicalein with modulating action on cell signaling pathways and daidzein reducing motor symptoms. Further studies with clinical application of the knowledge already available in the literature are needed, as several studies demonstrate the benefits and safety of using these phytochemicals.

Keywords: Neurodegenerative Disease. Herbal Medicines. Neuroprotectors.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica progressiva, sendo o segundo distúrbio neurodegenerativo que mais afeta a população. Essa enfermidade está relacionada com o envelhecimento, atigindo em sua grande maioria os idosos, sendo, aproximadamente, 1% para pessoas com mais de sessenta anos e 4% para os individuos acima de oitenta anos (CAPRIOTTI; TERZAKIS, 2016; GAZEWOOD; RICHARDS; CLEBAK, 2013). Além disso, verifica-se que o gênero masculino é mais afetado que o feminino (BEITZ, 2014; GAZEWOOD; RICHARDS; CLEBAK, 2013).

Ainda é uma doença pouco esclarecida pela academia de pesquisadores e cientistas, mas há uma teoria de que traumas cranianos, cargas elevadas de estresses, estilo de vida exaustivo e alimentação inadequada são fatores associados ao desenvolvimento da doença (CABREIRA; MASSANO, 2019). Como também, o contato direto ou indireto com pesticidas agrícolas, como 1-metil-4-fenil-1,2,3-tetra-hidropiridina (*MPTP*), paraquat, rotenona e 6-hydroxydopamine (6-OHDA) são considerados fatores de riscos para o desenvolvimento da DP, por meio de mutações genéticas e estresse oxidativo (GARCÍA; HINOJOSA, 2020).

Existem explicações científicas sobre a fisiopatologia da Doença de Parkinson, sendo eles relacionados a fatores genéticos e ambientais. O transtorno é caracterizado pela degeneração dos neurônios secretores de dopamina nas regiões da substância *nigra pars* compacta (ROTONDO *et al.*, 2019). Essa perda dopaminérgica é responsavel pelo desenvolvimento dos sintomas motores e não motores, consequentemente, implicam na qualidade de vida dos pacientes.

Os sinais característicos desse transtorno são bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e comprometimento postural, juntamente com sintomas não motores como a disfunção olfatória, aparência de olhar fixo, prejuízo cognitivo e disfunção autonômica (BEITZ, 2014). Entre as mudanças comportamentais e neuropsiquiátricas podem se enquadrar a psicose como alucinações visuais, depressão, ansiedade, demência, transtorno do humor e o distúrbio do sono que são caraterizadas pelos movimentos rapidos dos olhos e ações violentas durante o sono, como gritar, chutar e pular, em controvérsia, esses pacientes apresenta uma sonolência diurna excessiva (BEITZ, 2014). A disfunção autonômica é evidenciada pela hipotensão ortostática, disfunção erétil, incotinência urinária e constipação, sendo mais presente do estágio final da doença (GAZEWOOD; RICHARDS; CLEBAK, 2013).

A terapia farmacológica é iniciada no momento em que os pacientes apresentam prejuízo funcional, no qual tem como orientação os sintomas específicos, a idade, comobirdades existentes entre outros fatores (CONNOLY; LANG, 2014). O

fármaco utilizado como referência para tratar os sintomas do transtorno de Parkinson é a levodopa (L-DOPA), desde 1910, definido como o ano da descoberta e isolamento natural da droga (JARAMILLO; VINCOS, 2019). Esse fármaco atua nas inflamações neurológicas complexas do corpo estriado cerebral, região responsável por exercer atividades motoras. Geralmente, o seu uso é combinado com um inibidor da conversão periférica em dopamina, a carbidopa (BRICHTA, GREENGARD; FLAJOLET, 2013).

Vale salientar que, a L-DOPA tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e ser convertida rapidamente em dopamina, substituindo o neurotransmissor deficiente na doença de Parkison. Por outro lado, na circulação sanguínea há os inibidores da dopamina, a descarboxilase, tem a função de bloquear a conversão imediata de levodopa em dopamina. (CONNOLY; LANG, 2014). Bem como, apos o conhecimento da levodopa, outros fármacos foram introduzidos no tratamento dos sintomas motores e não motores da doença de Parkinson, por exemplo, o pramipexol e rotigotina são amplamentes utilizados em sintomas leves, a monoamina oxidase (MAO) como a Selegilina utilizada em conjunto com a levodopa, anticolinérgicos sintéticos como a Domperidona para tratar possíveis transtornos gastrintestinais, inibidores da catecol ortometil transferase como a Entacapona (JARAMILLO; VINCOS, 2019).

Mesmo diante de distintas classes de fármacos disponiveis para o tratamento da doença, o manejo do transtorno ainda é um desafio contemporanêo, pois, segundo estudos epidemiológicos, a taxa de incidência irá aumentar em comparação com crescimento da expectativa de vida (SCHAPIRA; TAN, 2012). O uso prolongado da levodopa causa reações indesejáveis como disturbios gastrointestinais, sedação ou hipotensão, complicações motoras e discinesias. A resistência à droga interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes e na adesão a terapia (SCHAPIRA; TAN, 2012). Logo, há uma busca por alternativas que auxiliem no tratamento dos sintomas do Parkinson, isto é, os compostos naturais estão sendo aplicados em testes, experimentos e ensaios clínicos, com a finalidade de explorar e descobrir ativos com potencial para serem utilizados como adjuvantes na terapia antiparkinson, visando reduzir o desenvolvimento de efeitos colaterais.

É possível verificar a importância das plantas medicinais na área de tratamento de transtornos neurodegenerativos, bem como, a identificação dos grupamentos vegetais com potencial atividade terapêutica. Mais precisamente, na Doença de Parkinson, as plantas medicianais analisadas possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiapoptóticos e entre outras atividades, que vão agir diretamente nos mecanismos patológicos (SOLANKI; PARIHAR; PARIHAR, 2015). Por isso é de suma importância avaliar os compostos de origem natural com capacidade terapêutica para ser utilizado como terapia adjuvante em pacientes que lidam com a doença de Parkinson. Visto que, as ervas medicinais são, geralmente, de fácil acesso, reduzem os efeitos colaterais, possuem ações farmacológicas comprovadas, em outros termos, contribui de forma benéfica para qualidade de vida desses pacientes.

Nesse contexto, o objetivo do estudo é identificar os principais fitocomplexos que podem ser utilizados no tratamento da Doença de Parkinson de forma complementar ao tratamento convencional, em busca de esclarecer os possíveis mecanismos de ação dos metabólitos vegetais.

Dessa forma, utilizou-se de uma metodologia de revisão sistemática de literatura, em que, inicialmente, foi definido o foco basilar da pesquisa, isto é, a busca por estudos publicados que identifiquem os principais compostos bioativos que podem ser aplicados no tratamento da Doença do Parkinson. Todavia, foram utilizados como

bases de dados a *EBSCO*, *PubMED*, *MedLine*, *SciElo*, *LILACS*, Biblioteca Virtual em Saúde, Periodicos *CAPES*, no qual foram utilizados os seguintes descritores: *Phytotherapy AND Parkinson Disease, Phytotherapy, Parkinson Disease, Plants Medicinal AND Parkinson Disease, Parkison disease treatment, Phytochemicals AND Parkinson Disease.* Dessa forma, os trabalhos foram selecionados e avaliados, conforme os seguintes critérios: (1) estudos de pesquisa clínica, (2) estudos empíricos (3) estudos descritivos e qualitativos (4) estudos publicados nos últimos 10 anos e (5) estudos publicados no idioma português e inglês.

A busca dos artigos iniciou em setembro de 2020, conduzida pelas bases de dados escolhidas e com base nas estratégias definidas, realizada pelos dois autores onde foram encontrados 320 artigos de acordo com a relevância. Sendo eles comparados e selecionados, excluindo aqueles que se repetiam, restringindo-se a 276 estudos. Após a escolha dos estudos, realizou-se a aplicação dos critérios definidos nos estudos e rejeitou-se os artigos que abordavam o assunto de forma superficial e procurou-se por trabalhos que discutia o assunto mais aprofundado e após analisar criticamente e sintetizar as informações disponibilizas pelos artigos, definiu-se como referencial 34 trabalhos, priorizando os estudos que detalhavam os pontos em relação a fisiopatologia da doença de Parkinson e sobre evidencias em relação ao mecanismos de ação dos compostos bioativos, além de buscar por um quantitativo de artigos que fosse possível realizar a súmula e interpretação dos para conferir mais segurança a respeito das informações.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

A doença de Parkinson não apresenta causa bem esclarecida, sendo considerada idiopática. A principal patogênese da doença de Parkinson está associada à deterioração de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra* e à degeneração das terminações nervosas no corpo nigroestriado, sendo detectados os sintomas após a redução de 20% a 40% de dopamina (RANG; DALE, 2020). Além disso, a desregulação do sistema redox também é apontada como um processo cardeal da patologia, isto é, a produção de espécie reativa ao oxigênio (ROS) está associada com as atividades fisiológicas do organismo e quando há uma desregulação no equilíbrio, poderá desenvolver alguns processos inflamatórios ou degenerativos (GARCÍA; HINOJOSA, 2020).

Os principais sintomas desta doença neurodegenerativa são a supressão dos movimentos voluntários, rigidez muscular, tremor em repouso, entre outros. De modo que, sejam associados com os índices de patogênese, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inibição de síntese proteica (VUKAJLOVIĆ *et al*., 2020). Em suma disso, a bradicinesia está fisiologicamente relacionada com a depleção de dopamina, diferentemente do tremor e rigidez que são analisados de acordo com a redução da taxa de neurotransmissores como a Acetilcolina, 5-hidroxitriptamina, Norepinefrina e Ácido gama-aminobutírico (GABA). Vale ressaltar que, a liberação de acetilcolina no corpo estriado é inibida pela dopamina e com a diminuição dopaminérgica se tem uma hiperatividade desses neurônios colinérgicos que contribui para os sintomas da Doença de Parkinson (RANG; DALE, 2020).

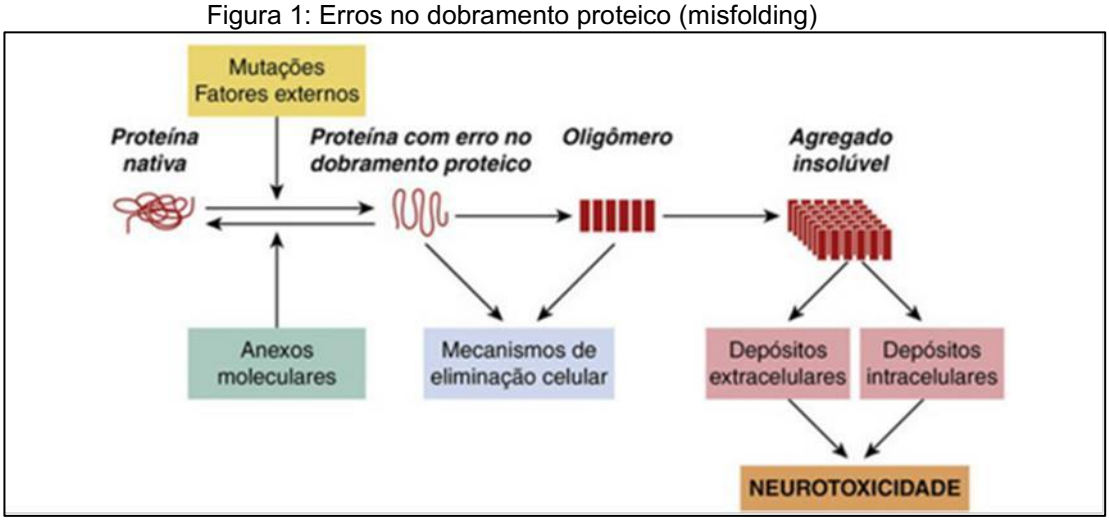
Por outro lado, em 1982, foi rastreado um composto chamado de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), essa substância causa destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados, por meio da conversão da mesma em

metabolitos tóxicos, a 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+), pela enzima monoamino oxidase (MAO) nas células de glias. Verifica-se que a MPP+ é captada pelo sistema de transporte da dopamina e age de forma seletiva nos receptores da dopamina, inibindo as reações de oxidação mitocondrial e gerando, consequentemente, substâncias oxidativas (RANG; DALE, 2020). Além disso, esse composto tem a capacidade de transitar pelas membranas celulares e se depositarem, diretamente, nas mitocôndrias, de forma que irão agir bloqueando os processos de síntese de adenosina trifosfato (ATP) e aumentar a produção de ROS (TRIST; HARE; DOUBLE, 2019).

Logo, é possível avaliar que a redução do nível dopaminérgico e a etiologia da doença de Parkinson estão correlacionadas com morte neuronal, lembrando que é inconvertível a substituição dos neurônios no Sistema Nervoso Central (RANG; DALE, 2020). Dessa forma, há estudos que buscam avaliar outros possíveis mecanismos secundários envolvidos na fisiopatologia da doença e que podem ser oriundos do desequilíbrio oxidativo, sendo classificada em apoptose celular, excitação tóxica, agregação proteica, desregulação de cálcio e ferro (TRIST; HARE; DOUBLE, 2019).

A agregação proteica é resultado de erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteica. Esse processo ocorre durante a conversão da cadeia linear de aminoácidos em uma cadeia com formato de hélice, no qual ocorre em uma proteína funcional e exige que ela sofra enovelamento corretamente, para formação da proteína alfa-sinucleína, responsável por diversas funcionalidades no cérebro (RANG; DALE, 2020). Em especifico, a α-sinucleína possui importante papel na liberação de dopamina pré-sináptica e empacotamento em vesículas, além de atuar na endocitose do composto ferro em ferritina, a fim de auxiliar na produção de dopamina pela tirosina hidroxilase (TH) (TRIST; HARE; DOUBLE, 2019). Entretanto, com a participação de fatores intrínsecos e extrínsecos, podem existir falhas genéticas no processo, com isso irá gerar dobramentos proteicos tóxicos e que são incapazes de voltar a sua conformação ativa. Desse modo, no núcleo dessas proteínas errôneas há resíduos hidrofóbicos e estes são expostos à superfície, facilitando a ligação com outras membranas celulares, isto é, formando-se as agregações, incialmente denominadas oligômeros e, em seguida como aglomerados insolúveis, o que levam a morte dos neurônios (RANG; DALE, 2020). Figura 1 demonstra a sequência de formação do *misfolding*.

Figura 1: Erros no dobramento proteico (misfolding)



Fonte: RANG; DALE, 2020.

Na DP esse aglomerado proteico é conhecido como Corpúsculos de Lewy e, geralmente, são encontrados em locais onde há a redução de dopamina e seus receptores, como na substância *nigra* (SCHULZ-CHAEFFER, 2015). De certo modo, a mutação na síntese de aminoácidos está amplamente interligada com o processo de desequilíbrio mitocondrial, pois, consequentemente, a deficiência em ATP e aumento do nível de ROS interfere na atividade do DNA e suas enzimas (GARCÍA; HINOJOSA, 2020).

No entanto, o nosso cérebro possui mecanismos protetores que limitam os acúmulos desses agregados proteicos, por meio da produção de proteínas "acompanhantes", cujo objetivo é se conectar aos dobramentos proteicos errados e induzi-las a conformação correta. Igualmente, também existe o mecanismo da reação de "ubiquitinação" que preparam proteína para autodestruição (RANG; DALE, 2020).

Em relação ao estresse oxidativo como uns dos mecanismos patológicos da DP, temos que esse processo ocorre com a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS), que são espécies que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na camada de valência, reagindo com outras moléculas para atingir a estabilidade, causando alteração na função da molécula, perda de atividades enzimáticas, danos no material genético, inibição de síntese de proteínas e desregulação no transporte de íons (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019).

Essas espécies são resultantes das reações de redução e oxigenação dos metabólicos celulares, como a reação de oxidação e fosforilação, fagocitose, transformação de substratos exógenos e endógenos no retículo endoplasmático e produção de ATP pela mitocôndria. Entre exemplos de RNOS há hidroxila (OH), peróxido de oxigênio (H2O2), ânion superóxido (O-2), óxido nítrico (NO), ácido nitroso (HNO2) e entre outros (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019; TRIST; HARE; DOUBLE, 2019). Por consequência, quando se têm uma produção excessiva desses produtos gera-se o estresse oxidativo (RANG; DALE, 2020).

O estresse oxidativo é resultado do desequilíbrio entre os processos de geração e eliminação dos ROS, os mecanismos de preservação do equilíbrio são os antioxidantes endógenos por meio de enzimas como a catalase, superóxido dismutases (SOD), enzimas do sistema glutationa tioredoxina, glutationa peroxidase (GPx), glutationa redutase (GR) e glutationa-S-transferase (GTS). Bem como, há o Transportador de Dopamina (DAT) que é responsável por carregar o neurotransmissor para o interior da célula, ao passo que, quando a célula é sinalizada do estresse oxidativo, a manifestação do DAT é reduzida, a fim de não produzir mais ROS (GARCÍA; HINOJOSA, 2020).

Pode ser citada como exemplo de fatores em que o estresse oxidativo está envolvido, a neuroinflamação, que ocorre quando os neurônios produzem massivas quantidades de ROS durante a condução do potencial elétrico, tendo como principais locais de produção no Sistema Nervoso Central, a cadeia respiratória mitocondrial, xantinas oxidases, NADPH oxidases, lipoxigenases, ciclogenasases e a via não enzimática. Quando a síntese de ROS ultrapassa o limite protetor, as células glias induzem a ativação da astrogliose e da micróglia, que é responsável pela reposta imunológica no SNC e sua ação desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias como as citocinas TNF-alfa, IL-1, IL-6 e quimiocinas, que geram mais ROS e esses podem ativar os astrócitos, aumentando a resposta inflamatória (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019; LEE; KUM; LEE, 2017).

Como a cadeia respiratória mitocondrial é comprometida pelo estresse oxidativo, com o passar dos anos a função mitocondrial é prejudicada, levando a produção reduzida de ATP e NAD, aumentando mais ainda ROS, contribuindo, dessa

forma, para início da morte celular (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019). É evidente, que o estresse oxidativo é um dos principais mecanismos patológicos da DP, desencadeando ou participando dos fatores que desenvolvem a doença (LEE; KUM; LEE, 2017).

A excitotoxicidade está relacionada com o neurotransmissor glutamato que é altamente tóxico para os neurônios. Além disso, possuem receptores inotrópicos como o N-metil-D-aspartato (NMDA). Nos potenciais normais da membrana, o canal NMDA está bloqueado pelo Mg2+ e somente será aberto quando o glutamato age nesses receptores, no qual promove a despolarização pós-sináptica. A despolarização atingirá canais de cálcio dependente de voltagem, liberando a entrada desse cálcio na célula (RANG; DALE, 2020). Com isso, quando se têm a liberação anormal do glutamato, ocorre uma sobrecarga do cálcio intracelular, a partir do retículo endoplasmático e a mitocôndria (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019). O cálcio é fundamental na sinalização celular e está associado na tradução de estímulos extracelulares em processos intracelulares, como expressão gênica, neurotransmissão, proliferação e apoptose, sendo assim, é necessário que haja esse influxo de cálcio nos neurônios para a liberação de neurotransmissores, com o intuito de evitar o estresse oxidativo e manter a homeostase de cálcio na mitocôndria (HATZIAGAPIOU *et al*., 2019).

Ademais, o cálcio elevado provoca diversas alterações no organismo como a ativação das enzimas proteases (calpaínas) e lipases que são causadoras de lesões na membrana, visto que a estimulação da síntese de oxido nítrico com a presença de ROS geram-se radicais de hidroxila livre que impulsiona a produção de peroxinitrito que provoca lesão em muitas biomoléculas importante, como os lipídeos da membrana, proteínas, DNA e também induz a liberação do ácido araquidônico, sendo responsáveis pelo desenvolvimento de mediadores inflamatórios, além de inibir a captação de glutamato (RANG; DALE, 2020).

Por fim, pode ser citado a apoptose como uns dos fatores envolvidos na fisiopatologia da DP. A apoptose é um mecanismo programado de morte celular, lento e essencial em vários momentos da vida, como na regulação imunológica. Ela ocorre por vias diferentes, porém, em todos os casos a via final que resulta na morte celular é a ativação da família de proteases que inativas várias proteínas intracelulares e, como já foi mencionada anteriormente, essa ativação ocorrem diante da excitotoxicidade (RANG; DALE, 2020).

Em relação à morte celular neuronal, está sendo associada com a aglomeração proteica, desenvolvida pela α-sinucleína, visto que a deposição dos Corpos de Lewy provocam incapacidade e toxicidade nos neurônios. Se bem que, conforme Schulz-Schaeffer *et al.,* descreve em seu estudo, a depleção dopaminérgica que induzirá a formação dos agregados de proteínas e o estresse oxidativo não é prognostico de apoptose celular (SCHULZ-SHAEFFER, 2015).

2.2 Terapêutica Medicamentosa Tradicional

No momento em que o paciente começa a apresentar prejuízo funcional, os médicos especialistas são capazes de confirmar o diagnóstico e selecionar a terapia, no qual, é necessário obter dados e históricos clínicos sobre o paciente. Existem alguns fármacos disponíveis para tratar os sintomas da DP que atuam geralmente, nas interações neurológicas do corpo estriado que afetam a atividade motora (CONNOLY; LANG, 2014). Vale salientar que, os tratamentos aplicados atualmente são apenas para reduzir os sintomas motores e não motores, visando otimizar a qualidade de vida dos pacientes (CABREIRA; MASSANO, 2019).

Dessa forma, levodopa (L-DOPA) é o principal fármaco utilizado na doença do Parkinson, é um pró-fármaco que sofre descarboxilação pela Dopa Descarboxilase e gera dopamina, repondo a deficiência endógena (FIALHO *et al*., 2019). A Levodopa foi uma das primeiras drogas a serem utilizadas por indivíduos diagnosticados com Parkinson, cujo objetivo terapêutico principal seria recuperar algumas habilidades e movimentos, mas não traria a cura (CABREIRA; MASSANO, 2019). Esse fármaco tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, por outro lado, a dose do medicamento administrada não se apresenta 100% no cérebro. Devido a isso, é utilizado um inibidor de Dopa Descaboxilase, como a carbidopa, pois permite um aumento da meia vida da dopamina central produzida (FIALHO *et al*., 2019).

Além disso, há também os Inibidores da Monoamino Oxidase (MAO), representados pela rasagilina e selegina, em que, impedem a ação da monoaminoxidase que metaboliza a dopamina e outros neurotransmissores. São drogas utilizadas em monoterapia com o surgimento dos sintomas iniciais ou em complementaridade com L-DOPA, em casos mais complexos (JARAMILIO; VINCOS, 2019). Vale salientar que, o uso de outras drogas em conjunto com a levodopa se torna de suma importância, pois com o desenvolvimento da doença, os efeitos adversos tornam-se frequentes e geram alterações clinicas preocupantes (ABYAD, 2020).

Os Inibidores de Catecol-o-metiltransferase, como a entacapona e tolcapona, são fortes semelhantes da levodopa, pois auxiliam na passagem da dopamina na barreira hematoencefálica (FIALHO *et al*., 2019). Igualmente, as drogas dopaminérgicas são responsáveis por agirem nos receptores pós-sinápticos, sendo classificadas em agonistas não ergotamínicos e agonistas ergotaminicos. O pramipexol, rotigotina e apomorfina representam a primeira subdivisão, sendo administrados em casos da DP leve a moderada, dependendo da idade e demência do indivíduo. Os ergotaminicos são conhecidos pela atividade da cabergolina e bromocriptina, no entanto, não são recomendados com frequência para esse tipo de patologia, pois apresentam riscos cardíacos (JARAMILIO; VINCOS, 2019).

Denota-se que, o tratamento farmacológico tem o objetivo de alcançar benefícios significativos, porém, depende da idade, sexo, comorbidades, e também responsabilidade na terapia do paciente (ABYAD, 2020). Os efeitos adversos são capazes de interferir na qualidade de vida do paciente, e nesse contexto há diversos estudos que buscam alternativas de tratamentos, direcionadas e mais especifica para auxiliar na vida do paciente (FIALHO *et al*., 2019).

2.3. Fitoterapia e Compostos bioativos na Doença de Parkinson

A fitoterapia tem como objetivo principal apresentar uma nova alternativa terapêutica, que visa preservar a diversidade biológica, incentivar a pesquisa técnico-científica e restaurar práticas tradicionais populares (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014). Dessa forma, a busca por plantas medicinais se dá pelo desejo em identificar compostos com potencial terapêutico (KOPP, 2017).

Essas substâncias são conhecidas como metabólitos primários e secundários, designados como moléculas necessárias para a sobrevivência do organismo vegetal (LI *et al*., 2020). Em síntese, esses metabólitos, principalmente os definidos como secundários, são atribuídas às ações terapêuticas e de proteção das plantas (WINK, 2015). Esses biocompostos são amplamente distribuídos em diferentes células, tecidos e órgãos do vegetal. As funções morfológicas, anatômicas e fisiológicas sobre as mudanças bióticas e abióticas do meio ambiente em que a erva se encontra, podem

influenciar nos acúmulos dessas substâncias, tendo como exemplo momentos de estresses, no qual se altera a expressão de genes envolvidos nas vias dos metabólitos secundários (LI *et al*., 2020). Em virtude disso, a presença de grupos funcionais nas estruturas das substâncias ativas, faz com que eles possam ser divididos em grupos taxonômicos, como os compostos fenólicos, terpenoídes, polissacarídeos e entre outros (WINK, 2015).

Com base nisso, os conhecimentos discutidos sobre os mecanismos patológicos da Doença de Parkinson e as ações farmacológicas existentes, foi comprovado que há diversos metabólicos secundários que são promissores para a terapêutica da patologia, sendo, atualmente, aplicados em testes experimentais como tratamento complementar, para reduzir ou retardar o surgimento dos sintomas (JUNG; KIM, 2018). Dessa maneira, há estudos que vêm sendo utilizado com os pesticidas rotenona (inibidor do complexo I), 1-metil-4-fenil-1,2,3-tetra-hidropiridina (MPTP), paraquat (agente de ciclo redox) e 6-OHDA para induzir os sintomas da DP em modelos *in vivo* e *in vitro*, pois se acredita que a exposição de toxinas ambientais aumenta o risco de desenvolvimento da DP, visto que esses pesticidas desencadeia um acúmulo de espécies reativas de oxigênio nos neurônios (JACQUET *et al.,* 2017). Por outro lado, há também a questão de avaliação das alterações celulares nos neuroblastoma 5H-5Y5Y, sendo usados para desenvolver um modelo celular da DP, devido a sua capacidade em diferenciar o fenótipo dopaminérgico (MAIOLO; FAN; BOBROVSKAYA, 2018).

Com isso, várias analises mostram que os compostos fenólicos são os principais biocompostos com evidências terapêuticas na DP, como representado no quadro 1, principalmente os flavonoides e os polifenóis, sendo eles classificados com alto potencial antioxidante e anti-inflamatório (YE *et al*., 2012). Esse fato comprova-se com a aplicação desses fitoquímicos em testes *in vivo*, para conferir a atividade neuroprotetora, antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptótica e hipolipemiantes (JUNG; KIM, 2018).

Pesquisas indicam que células com disfunção mitocondrial induzida por neurotoxinas pela 6-OHDA, MPP, rotenona e paraquat, ao ser tratadas com biocompostos como polifenóis, terpenos, saponinas, alcaloides e outras classes, exibem atividade antioxidante *in vitro*, aumentando a glutationa e enzimas redox (CHO *et al*., 2019). Diante disso, verifica-se a importância do funcionamento da mitocôndria, pois está relacionado com a qualidade bioenergética do organismo, visto que nela ocorre o compartilhamento e divisão de metabolitos e nucleotídeos. Porém, na Doença de Parkinson, os processos de fusão e fissão, alterações morfológicas no meio extra e intracelular das mitocôndrias são desregulados, por meio da fragmentação excessiva das vias metabólicas e, consequentemente, produzem a miofalgia e eventual morte neuronal (CHO *et al*., 2019). Nesse contexto, podem ser citados os compostos timoquinona, rutina, isoquercitrina e resveratrol que promovem a renovação mitocondrial, aumentando a atividade de fusão/fissão em modelos de DP (CHO *et al.*, 2019).

Quadro 1- Mecanismo de ação dos compostos bioativos utilizados para tratar a Doença de Parkinson

COMPOSTO BIOATIVO	MECANISMO DE AÇÃO	REFERÊNCIA
Timoquinona Rutina Isoquercitrina	Renovação mitocondrial.	CHO *et al.*, 2019
Sulforafanos	Antioxidante; Neuroprotetor.	SHAH & DUDA, 2015

Cúrcuma longa	Antioxidante; Neuroprotetor; Inibidor de agregados de proteínas; Modulação das vias de sinalização celular.	MARCHI *et al.*, 2016 / CHO *et al.*, 2019 / SINGH *et al.*, 2019
Mucuna puriens	Antioxidante.	LONGHI *et al.*, 2011
Epigalocatequina	Antioxidante e Quelante de metal; Inibição de agregados de proteínas; Modulação das vias de sinalização celular	CHEN *et al.*, 2018/ SHAH & DUDA, 2015
Quercetina	Autofagia.	CHO *et al.*, 2019 / SHAH & DUDA, 2015
Ácido rosmarínico	Inibição de agregados de proteínas.	CHO *et al.*, 2019
Micertina	Inibição de agregados de proteínas.	CHO *et al.*, 2019
Ácido clorogênico (CGA)	Modulação das vias de sinalização celular.	SINGH *et al.*, 2019
Resveratrol	Renovação mitocondrial; Modulação das vias de sinalização celular.	CHO *et al.*, 2019 / SINGH *et al.*, 2019
Baicalein	Modulação das vias de sinalização celular.	SINGH *et al.*, 2019
Daidzeína	Redução dos sintomas motores.	(GOEL; CHAUDHARY, 2020

Fonte: MENDES; LOPES, 2021.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, há os sulforafanos, que são substâncias encontradas em vegetais crucíferos como brócolis e repolho e que tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar os níveis de glutamina intracelular, sendo um possível redutor de estresse oxidativo e protetor das células dopaminérgicas da citotoxicidade (SHAH & DUDA, 2015).

Já a Curcuma longa L. é uma planta pertencente a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde (RENISUS), sendo aplicada em diversos estudos para investigação dos efeitos terapêuticos (MARCHI *et al.*, 2016). É popularmente conhecida como cúrcuma ou açafrão, com atividades anti-inflamatórias, antimicrobiana, antiagregante, gastroprotetora entre outros. Ademais, esta erva foi aplicada em estudos para investigar ações antioxidantes e neuroprotetora, com o intuito de introduzir o uso no tratamento complementar da DP.

Segundo Marchi *et al.* (2016), os principais constituintes terapêuticos encontrados na Curcuma longa L. são óleo essencial rico em sesquiterpenos, compostos curcuminoides, como a curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, podendo ser encontrados nos rizomas. Por outro lado, o açafrão apresenta efeitos no Sistema Nervoso Central, principalmente, com atividade antidepressiva. O mecanismo relevante para estudo clinico em pacientes com parkinsionismo, está relacionado com a efeito inibitório da Monoamino Oxidase (MAO). Além disso, esta planta atua no controle da liberação da proteína B-amiloide por meio da bisdemetoxicurcumina, sendo ela uma das principais causa do estresse oxidativo, consequentemente, provocando a degradação dos neurônios.

Há também a *Mucuna pruriens*, uma planta da família Fabaceae, encontrada em alimentos como feijão e fava. Segundo Longhi *et al. (2011)* o principal constituinte fenólico dela é a levodopa natural, principal droga utilizada no tratamento da Doença de Parkinson, sendo encontrada em maior concentração na planta em estágio de amadurecimento. Todavia, essa substância difere do medicamento por apresentar vantagens terapêuticas, já que a droga sintética produz diversos efeitos colaterais a longo prazo.

No estudo de Longhi *et al.* (2011) utilizando dois métodos para a avaliação do teor de atividade antioxidante da *Mucuna pruriens*, em relação a levodopa e vitamina C, o ABTS e DPPH, sendo o primeiro responsável por avaliar a quantidade de antioxidante consumido e o segundo, analisa a velocidade de consumo. Vale ressaltar que, os resultados foram obtidos com uso do extrato de Mucuna e a avaliação da ação antioxidante era dependente da concentração de biocompostos. Durante a análise do método DPPH, foi detectado que o extrato ácido de Mucuna pruriens apresentou capacidade antioxidante maior que o ácido ascórbico, alfa-tocoferol, quercetina, exceto do medicamento levodopa. Já em relação ao método ABTS, o biocomposto apresentou resultados estáveis e semelhantes a levodopa sintética, mas superior a substância padrão, o que sugere uma potencial substância no tratamento da DP (LONGHI *et al*., 2011).

Outro ativo que também possui atividade antioxidante é o epigalocatequina (EGCG) que faz parte das catequinas que são os polifenóis mais abundantes e ativo nos chás não fermentados. Sua atividade antioxidante foi relatada devido ao bloqueio das reações em cadeia dos radicais livres, ativando a enzima antioxidante intracelular e íons metálicos quelantes, protegendo as células neuronais de estresse oxidativo e apoptose (CHEN *et al.,* 2018).

Estudos têm mostrado que o EGCG também possui ação neuroprotetora, provavelmente, pelo aumento de glutationa e tirosina hidroxilase que reduz o conteúdo de espécies reativas de oxigênio. Com isso, foi observado que a administração crônica de catequinas, 8,79 mg/kg, poderia prevenir o envelhecimento do cérebro induzido pelo estresse oxidativo. Esses estudos foram realizados em camundongos tratados com MPTP que consegue produzir sintomas semelhando da DP, destruindo neurônios produtores de dopamina na substância negra (CHEN *et al.*, 2018).

O acúmulo de metais como ferro, zinco e cobre são consideradas também umas das principais características patológicas das doenças neurodegenerativas, pois leva a neurotoxicidade devido a mudança do córtex cerebral conforme a idade aumenta. Pensando nisso, o EGCG pode ser citado mais uma vez em outra possível abordagem clínica, que visa neutralizar o nível de metal férrico e assim inibir o estresse oxidativo produzido pelo acúmulo do metal. Esse tipo de atividade pode ser vista em experimentos com camundongos, no qual a neurotoxicidade foi induzida por MPTP, reduzindo o acumulo de ferro e alfa-sinucleína no Sistema Nervoso Periférico (CHEN *et al.,* 2018).

Há também pesquisas que relatam sobre a autofagia, um processo de auto degradação de componentes da célula, a fim de promover a renovação celular e liberação das toxinas. Dessa forma, a quercetina é capaz de intensificar a autofagia, em modelos de ratos induzidos por rotenona. Essa substância induz a autofagia e limpa a alfa-sinucleína (CHO *et al*., 2019). A quercetina é uma flavona encontrada em frutas vermelhas, uvas, cebolas maçãs e tomates e quando inseridas em ratos tratados com rotenona, apresenta atividade antioxidante, aumenta os elétrons mitocondrial de cadeia de transporte no complexo 1 e reduz, assim, a produção de espécies reativas de oxigênio (SHAH & DUDA, 2015).

A inibição da formação de agregados de alfa-sinucleina é uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da Doença de Parkinson. Nesse cenário, a família dos polifenóis demostrou ação inibitória na oligomerização da proteína. A curcumina, tem potencial de aumentar a solubilidade da alfa-sinucleína, de monômeros em linhas das células catecolaminérgicas em modelos *in vivo*, inibindo a oligomerização (CHO *et al.,* 2019). Além disso, ela também apresenta o poder de aumentar os níveis de glutamina e restauração da função mitocondrial, gerando taxas positivas de dopamina estriatal e inibindo os marcadores inflamatórios (SHAH & DUDA, 2015). Já o ácido rosmarínico, em pré-tratamento inibe o potencial de membrana mitocondrial e agregação de alfa-sinucleina devido a sua atividade quelante de ferro observada em modelo PD induzida por MPTP. Outros bioativos que agem na inibição de agregados de alfa-sinucleina são miricetina, Tanshinone I e II e ginsenosídeo Rb1 (CHO *et al.,* 2019). O flavanol epigalocatequina-galato, encontrado no chá verde, também inibe a formação de agregados de fibrilas de alfa-sinucleína, convertendo em agregados não tóxicos menores, possuindo assim, uma ação neuroprotetora (SHAH & DUDA, 2015).

A neuroinflamação desempenha um papel importante na patogênese da DP, sendo as vias de sinalização da neuroinflamação essenciais para o diagnóstico e tratamento da patologia. Com isso, as células glias ativadas, em especial os astrócitos e micróglia, produzem meios inflamatórios em reposta a danos e, em especial no Parkinson, essa ativação é aumentada. Isso ocorre por causa dos processos de sinalização, que são afetados pela desordenada produção de espécies reativas e como resultado, essas vias são ativas e aumentando a produção de genes pró-inflamação, sendo observado, principalmente, nas vias mediadas por NF-Kb (Fator de transcrição responsável por mediar inflamação) (SINGH *et al.,* 2019).

Em relação a estratégia terapêutica, verifica-se a presença de estudos em relação ao uso de polifenóis. Entre eles, podemos citar o ácido clorogênico (CGA), que é facilmente decomposto em ácido cafeíco e ácido químico. O CGA possui atividade antioxidante e neuroprotetora, diminuindo a hiperatividade das células glias e, assim, regulando a expressão de fatores inflamatórios como TNF-alfa e IL-1beta (SINGH *et al.,* 2019).

Em relação a curcumina, foi possível observar efeito neuroprotetor contra a neurotoxicidade induzida por LPS (lipopolissacarídeos) e agregação de alfa-sinucleína, prevenindo a perda de dopamina. Essa neuroproteção foi devido sua atividade anti-inflamatória que neutralizou a ativação das micróglias, enzimas cicloxigenases, lipoxigenases, oxido nítricos e citocinas pró inflamatórias, restringindo a via NF-Kb (SINGH *et al.,* 2019).

O resveratrol é um composto vegetal presente em uvas, framboesas, vinho tinto e entre outros compostos. É solúvel em água e capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Estudos mostram que ele é responsável por eliminar radicais livres, inibindo a ativação glial e minimizando a expressão de fatores pró-inflamatórios, devido a inibição de cascata de sinalização, translocação de NF-Kb e produção de ROS (SINGH *et al.,* 2019).

Já a Baicalein também é um flavonoide citado na literatura pela sua atividade anti-inflamatória e antioxidante que facilita o efeito neuroprotetor. Na maioria dos estudos, ela inibiu a oxidação mitocondrial em células induzidas por 6-OHDA. Além disso, um trabalho realizado com modelos de DP induzido por MPTP, demonstrou o papel da baicalein na redução da ativação das astróglias, inibindo a via NF-Kb (SINGH *et al.,* 2019).

Entre outras vias de sinalizações intracelulares, temos a das proteínas quinase C (PKC). PKC é serina-treonina quinase fundamental para regular a sobrevivência e morte celular, metabolismo celular, diferenciação e transcrição. Com isso, existe vários estudos que mostram que o EGCG atenua essa via de sinalização (CHEN *et al.,* 2018). A EGCG também atua na via de sinalização fosfatidilimositídeo 3 quinase PI3K/ AKT que é ativada diante do estresse oxidativo e expressão da enzima acetilcolinesterase aumentada, essa via estar envolvida com diversas doenças neurodegenerativas. Portanto, estudos descobriram que o EGCG *in vitro* em uma dose de 10nmol/L e *in vivo* com dose de 2,5 mg/kg poderia, significativamente, melhorar a sobrevivência neuronal quando ativada pela via PIK3/AKT, promovendo neuroproteção (CHEN *et al.,* 2018).

Um dos sintomas característicos da Doença de Parkinson é a bradicinesia e comprometimento da postura, o que acomete a qualidade de vida dos indivíduos com esta enfermidade. Em virtude disso, foi possível verificar que existem estudos que analisam a atividade da planta daidzeína no tratamento dos sintomas motores da DP, visto que a substância é classificada como uma isoflavona, com presença de radicais antioxidantes (GOEL; CHAUDHARY, 2020).

Em protocolo experimental para induzir a patologia em estudo nos ratos adultos com a droga Reserpina, os animais foram divididos em grupos, cada um recebendo um tratamento especifico, sendo ele apenas daidzeína, daidzeína e carbidopa, dadzeína e levodopa, dadzeína, cardbidopa e levodopa. Durante cinco dias, definido como o período de tratamento e avaliação, foi possível analisar que a droga em estudo isolada provocou efeitos terapêuticos positivos, como aumento da força muscular, redução da oxidação lipídica, elevação percentual da taxa de neurônios dopaminérgicos e controle da degeneração neuronal. Entretanto, ao verificar o uso da daidzeína em combinação com carbidopa e levodopa, os resultados da terapia obtiveram uma melhora significativa, em relação aos demais (GOEL; CHAUDHARY, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exploração da comunidade cientifica por novas drogas que possam atuar de forma isolada ou complementar no tratamento de patologias neurodegenerativas cresceu e, com isso, houve uma demanda maior de informações, principalmente, nas substâncias de origem vegetal. Na Doença de Parkinson, considerada uma enfermidade que acomete principalmente a classe de indivíduos mais velhos, as opções terapêuticas para tratar a doença são restritas. Nesse contexto, os fitocomplexos apresentam eficácia, demonstrada por mecanismos de ação em células e animais com DP induzida.

As drogas tratadas nesse estudo são a timoquinona, rutina e isoquercitrina com mecanismo de ação de renovação celular, os sulforafanos com ação antioxidante e neuroprotetoras, quercetina com ação de autofagia, o ácido rosmarínico com inibição de agregação proteica, o ácido clorogênico, resveratrol e baicalein com ação de modulação das vias de sinalizações celulares e daidzeína reduzindo os sintomas motores.

A Curcuma longa e a Epigalocatequina foram os compostos mais citados nos estudos, pois a Curcuma possui importantes metabólitos que atuam no Sistema Nervoso Central, relacionado com efeito inibitório da enzima Monoaminoxidase (MAO), como também efeito neuroprotetor contra a toxicidade induzida por LPS (lipopolissacarídeos) e agregação de alfa-sinucleína. Já a Epigalocatequina possui ação de bloqueio das reações em cadeia dos radicais livres e neuroproteção,

provavelmente, pelo aumento de glutationa e tirosina hidroxilase, agindo em vias de sinalizações especificas como a das proteínas quinase C (PKC) e da fosfatidilimositídeo 3 quinase PI3K/ AKT.

Diversos estudos clínicos aplicam a atividade protetora dos fitoquímicos em tratamento da DP e que esses bioativos são promissoras drogas na complementaridade do tratamento das doenças neurodegenerativas. Dessa forma, foi possível notar que são necessários aprofundamento nos estudos em relação a biodisponibilidade, absorção, distribuição, metabolismo dos compostos bioativos na patologia que acometem o SNC, com o objetivo de iniciar as práticas clínicas em relação a tolerância, segurança e reações adversas desses compostos.

Devido a isso, esses produtos naturais devem ser considerados como futuros fármacos ou adjuvantes, fornecendo vantajosas abordagens terapêuticas convencionais para melhorar sua eficácia e aliviar os efeitos adversos. Portanto, verifica-se que esses compostos podem ser utilizados de forma complementar no tratamento da DP, bem como, são capazes de prevenir ou retardar o surgimento dos sintomas. Vale ressaltar que, o uso dessas drogas pode ser feita de forma popular, por meio de chás, ingestão na dieta alimentar, mas, com o devido acompanhamento farmacêutico. Logo, pode verificar-se que existem diversas substâncias bioativas com potencial atividade na doença de Parkinson, oferecendo uma gama de estudos para comunidades cientificas.

REFERÊNCIAS

ABYAD, Abdulrazak. Parkinson’s Disease: An update on Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis and Management. Part 3: Diagnosis, Symptoms, and Prognosis of Parkinson’s Disease**. World Family Medicine/Middle East Journal Of Family Medicine.** Vol. 18, ISSUE 7 JULY 2020.

ANTONIO, Gisele Damian.; TESSER, Charles Dalcanale.; MORETTI-PIRES, Rodrigo Otávio. Fitoterapia na atenção primária à saúde**. Revista Saúde Pública**, 2014.

BEITZ, Janice M. Parkinson’s disease: a review**. Frontiers in Bioscience.** 2014.

BRICHTA, Lars.; GREENGARD, Paul.; FLAJOLET, Marc. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson’s disease: targeting neurotransmitter systems**. Trends in Neurosciences**. 2013.

CABREIRA, Veronica.; MASSANO, João. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Revista Cientifica da Ordem dos Médicos.** 2019.

CAPRIOTTI, Teri.; TERZAKIS, Kristina. Parkinson Disease**. Home Healthcare Now**, 2016.

CHEN, S.-Q.; WANG, Z.-S.; MA, Y.-X.; ZHANG, W.; LU, J.-L.; LIANG, Y.-R.; ZHENG, X. Neuroprotective Effects and Mechanisms of Tea Bioactive Components in Neurodegenerative Diseases**. Molecules**, 23(3), 512. Doi:10.3390/molecules23030512, 2018.

CHO, B.; KIM, T.; HUH, Y.-J.; LEE, J.; LEE, Y.-I. Melhoria do controle de qualidade mitocondrial e proteostase por compostos naturais em modelos de doença de Parkinson. **International Journal of Molecular Sciences**, 20 (20), 5208. Doi: 10.3390 / ijms20205208, 2019.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. **JAMA**, 2014.

FIALHO, Thainá Rodrigues de Souza.; CORONATO, Milena Araujo.; S., SANT'ANA, Winnie Santos.; PITANGA, Thassila Nogueira. Farmacoterapia da Doença de Parkinson – Uma revisão bibliográfica. In: 22º SEMANA DE MOBILIZAÇÃO CIENTIFICA, 2019, Salvador. **Anais** [...]. Salvador, 2019.

GARCÍA, José Jorge Fernández.; HINOJOSA, Isabella Granados. Enfermedad de Parkinson: neurodegeneración asociada con el Estrés Oxidativo**. Revista Panorama**, Cuba y Salud. Vol. 15. Nº 2 mayo-agosto de 2020.

GAZEWOOD, John D.; RICHARDS, D. Roxanne.; CLEBAK, Karl. Parkinson Disease: An Update**. American Family Physician**, 2013.

GOEL, Radha.; CHAUDHARY, Rabia. Effect of daidzein on Parkinson disease induced by reserpine in rats**. Braz. J. Pharm. Sci**. 2020.

HATZIAGAPIOU, Kyriaki.; KAKOURI, Eleni.; LAMBROU, George I.; BETHANIS, Kostas.; TARANTILIS, Petros A. Antioxidant Properties of Crocus Sativus L. and Its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's and Parkinson's Disease**. Current Neuropharmacology**, 2019.

JACQUET, Aurélie de Rus.; TIMMERS, Michael.; MA. Sin Ying.; THIEME, Andrew Thieke.; MCCABE. George P.; VEST. Jay Hansford C.; LILA, Mary Ann.; ROCHET, Jean-Christophe. Lumbee traditional medicine: Neuroprotective activities of medicinal plants used to treat Parkinson's disease-related symptoms**. Journal of Ethnopharmacology,** 2017.

JARAMILLO, Juan Diego Vargas.; VINCOS, Gustavo Barrios. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana**. Acta Neurol Colomb**, 2019.

JUNG, Un Ju.; KIM, Sang Ryong. Beneficial Effects of Flavonoids Against Parkinson's Disease. **Journal of Medicinal Food**, 2017.

KOPP, .Brigitte. Herbal medicinal products and phytotherapy-a thematic issue**. Wiener Medizinische Wochenschrift**, 2017.

LEE, Yujeong.; KIM, Min-Sun.; LEE, Jaewon. Neuroprotective strategies to prevent and treat Parkinson's disease based on its pathophysiological mechanism. **Archives of Pharmacal Research**, 2017.

LI, Yanquun.; KONG, Dexin.; FU, Ying.; SUSSMAN, Michael R.; WU, Hong. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant Physiology and Biochemistry**, 2020.

LONGHI, Joy Ganem.; PEREZ, Elisa.; LIMA, Jair José de.; CÂNDIDO, Lys Mary Bileski. In vitro evaluation of Mucuna pruriens (L.) DC. antioxidant activity. Brazilian **Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 47, n. 3, jul./sep., 2011.

MAIOLO, Suzanne A.; FAN, Peihong.; BOBROVSKAYA, Larisa. Bioactive constituents from cinnamon, hemp seed and polygonum cuspidatum protect against H2O2 but not rotenone toxicity in a cellular model of Parkinson's disease. **Journal of Traditional and Complementary Medicine,** 2018.

MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. da C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais**. Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 20, n. 3, p, 189-194, set./dez. 2016.

RANG & DALE: **Farmacologia**/James M. Ritter *et al*. Tradução Gea Textos S.L.; Revisão Cientifica Denis de Mello Souza. Grupo Editorial Nacional S.A. Elsevier. 9. ed. – Rio de Janeiro, 808 p., 2020.

ROTONDO, J. TORO.; M, BOLÍVAR.; M, SEIJAS.; M.E, CARRILLO C. Dolor en la enfermedad de Parkinson. Una mirada a un aspecto poco conocido de esta patología. **Rev Soc Esp Dolor.** 26(3):184-198, 2019.

SCHAPIRA, A. H. V.; TAN, E. K. Optimizing treatment for Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, 2012.

SCHULZ-SCHAEFFER, Walter J. Is Cell Death Primary or Secondary in the Pathophysiology of Idiopathic Parkinson's Disease? **Biomolecules**, 2015.

SHAH, SP.; DUDA, JE. Dietary modifications in Parkinson's disease: A neuroprotective intervention? **Medical Hypotheses**, 85 (6), 1002–1005. Doi: 10.1016 / j.mehy.2015.08.018, 2015.

SINGH, S. S.; RAI, S. N.; BIRLA, H.; ZAHRA, W.; RATHORE, A. S.; SINGH, S. P. NF-κB-Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Potential Therapeutic Effect of Polyphenols**. Neurotoxicity Research.** Doi:10.1007/s12640-019-00147-2, 2019.

SOLANKI, Isha.; PARIHAR, Parihar.; PARIHAR, Mordhwaj Singh. Neurodegenerative diseases: From available treatments to prospective herbal therapy**. Neurochemistry International**, 2015.

TRIST, Benjamin G.; HARE, Dominic J.; DOUBLE, Kay L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. **Aging Cell**, 2019.

VUKAJLOVIĆ, Jandraka Miletié.; PEJIĆ, Snezana.; TODOROVIĆ, Ana.; ŠOBOT, Ana Valenta.; DRAKULIĆ, Dunja.; PAVLOVIĆ, Ivan.; STEFANOVIĆ, Aleksandra.; PROSTRAN, Milica.; ILIĆ, Tihomir V.; STOJANOV, Marina**.** Antioxidant status and clinicopathologic parameters in patients with Parkinson's disease. **Vojnosanitetski Pregled**. 726 p., Vol. 77, No 7. 2020.

WINK, Michael. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites**. Medicines**, 2015.

YE, Qinyong.; YE, Linfeng.; XU, Xu.; HUANG, Bixia.; ZHANG, Xiaodong.; ZHU, Yuangui.; CHEN, Xiaochun. Epigallocatechin-3 gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1α signaling pathway**. BMC Complementary and Alternative Medicine.** 2012.