

COMPOSTOS BIOATIVOS - FLAVONOIDES: EFEITOS METABÓLICOS DA DIETOTERAPIA NO ESTRESSE OXIDATIVO DE PESSOAS ACOMETIDAS COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Bioactive Compounds - Flavonoids: Metabolic Effects of Diet Therapy on Oxidative Stress in People Affected with Huntington's Disease

Ziane da Conceição das Mercês¹, Joicyane Carolaine das Mercês Santos²

¹ Bacharela em Nutrição pela Faculdade Estácio de Macapá. Esp.^a em Docência na Educação Superior-IESAP, Esp.^a em Nutrição com ênfase em alimentação escolar - FARESE. Esp.^a Nutrição e exercício voltado ao tratamento e prevenção de patologias (fisiopatologia humana) - Universidade Estácio de Sá. Santarém, Pará. Brasil. E-mail: zianemerces@gmail.com.br.

² Acadêmica do curso Bacharel em Letras Português Francês pela Universidade Federal do Rio Grande Do Sul – UFRGS. Viamão, Rio Grande do Sul. Brasil. E-mail: joicyanejccarolaine@gmail.com.

Resumo

Flavonoides
Estresse oxidativo
Doença de Huntington
Compostos bioativos

O objetivo que move esse estudo está direcionado em analisar, por intermédio de revisão literária, os efeitos metabólicos dos compostos bioativos flavonoides no estresse oxidativo de pessoas acometidas com doença de Huntington. Metodologia: A pesquisa foi fundamentada através das bases científicas Scielo, Lilacs, Pubmed, Science Direct, CNPQ, utilizando os descritores; Doença de Huntington; Flavonoides; Estresse Oxidativo; Compostos Bioativos, publicados em linguagem nacional e internacional dos últimos seis anos (2015 – 2021). Resultados: Segundo relatório da ONU, no ano de 2010, 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo haviam sido diagnosticadas com doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington. Considerações finais: Apesar da pesquisa apresentar um número limitado de estudos referentes aos efeitos metabólicos dos compostos bioativos flavonoides no estresse oxidativo de pessoas acometidas com doença de Huntington, os conteúdos exibidos, demonstraram o potencial efeito benéfico dos flavonoides em modelos de Huntington, ou seja, os resultados publicados sugerem que os flavonoides específicos podem corroborar no tratamento de doenças neurodegenerativas, minimizando os efeitos causados pelos radicais livres, podendo reduzir ou até mesmo prevenir o estresse oxidativo.

Keywords

Flavonoids
Oxidative stress
Huntington's disease
Bioactive compounds

The objective that drives this study is aimed at analyzing, through a literary review, the metabolic effects of flavonoid bioactive compounds in the oxidative stress of people affected with Huntington's disease. Methodology: The research was based on the scientific bases Scielo, Lilacs, Pubmed, Science Direct, CNPQ, using the descriptors; Huntington's Disease; Flavonoids; Oxidative stress; Bioactive Compounds, published in national and international language for the last six years (2015 – 2021). Results: According to a UN report, in 2010, 35.6 million people worldwide had been diagnosed with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. Final considerations: Although the research presents a limited number of studies regarding the metabolic effects of flavonoid bioactive compounds on oxidative stress in people affected with Huntington's disease, the contents shown demonstrated the potential beneficial effect of flavonoids in Huntington's models, that is, published results suggest that specific flavonoids may contribute to the treatment of neurodegenerative diseases, minimizing the effects caused by free radicals, and may reduce or even prevent oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH), também conhecida como coreia de Huntington, é uma doença neurodegenerativa hereditária, autossômica e dominante, causada por uma expansão de repetições dos trinucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) herdada predominantemente no gene huntingtina, no cromossomo IV (MCCOLGAN; TABRIZI, 2018; ERKKINEN et al., 2018; TABRIZI et al., 2019).

Indivíduos saudáveis apresentam entre 6 a 35 repetições CAG, já os indivíduos afetados denotam mais de 36 repetições. O alelo HTT mutante produz a proteína

huntingtina mutante contendo uma longa região de poliglutamina, que evoca mudanças patológicas na fisiologia celular, resultando em morte neuronal e degeneração de redes neuronais dentro do cérebro (TABRIZI et al., 2019; SZLACHCIC et al., 2015). A mutação genética dentro do locus huntingtina (HTT) leva a uma neuro degeneração generalizada, particularmente nos núcleos estriados, gânglios basais e córtex cerebral em humanos. A DH também é descrita por uma tríade de características motoras, cognitivas e psiquiátricas (MIELCAREK; ISALAN, 2015; TABRIZI et al., 2019).

Os primeiros sintomas estão diretamente ligados ao sistema neuro motor e as consequências incluem: movimento

involuntários, tropeços, tombos, a falta de foco e problemas de concentração também são bastantes característicos, lapsos de memória de curto prazo e depressão. À medida que a doença progride, os sintomas se intensificam atingindo a fala, movimentos incontrolláveis da face, apresentando dificuldades na deglutição, complicações com a alimentação, conseqüentemente, perda de peso levando o acometido ao quadro de desnutrição severa (SHANMUGAM et al., 2016).

Até o presente momento, não existe um tratamento eficaz para conter a patologia neurodegenerativa Huntington, apresentando-se como uma doença devastadora, tornando a vida do indivíduo afetado e de seus familiares um fardo. Portanto, é importante compreender melhor a fisiopatologia da DH e, posteriormente, desenvolver um tratamento eficaz para conter o avanço dos sintomas da doença (QUAN TANG et al., 2020).

O cérebro é o órgão mais complexo do corpo humano conhecido por regular uma série de processos no sistema nervoso central e/ou periférico (BAKOYIANNIS et al., 2019). Em um esforço para entender a função cognitiva, fisiológica e fisiopatológica das doenças neurodegenerativas, os pesquisadores têm usado diversos compostos bioativos, muitos deles derivados do meio ambiente (por exemplo, espécies de plantas) - também chamados de nutracêuticos (SPENCER et al., 2017). Os flavonoides são um desses grupos, pertencentes à super família dos polifenóis, que têm sido amplamente investigados por suas propriedades medicinais. As frutas, vegetais, grãos, vinhos, chás e chocolates que são ricos em flavonoides, parecem ter a capacidade de prevenir ou até mesmo reverter déficits cognitivos por vários mecanismos (BAKOYIANNIS et al., 2019; SPENCER et al., 2017).

Evidências crescentes sugerem que o estresse oxidativo é um evento primário na neuropatologia de doenças neurodegenerativas (KUMAR; RATAN, 2016). A DH se apresenta como uma incógnita, principalmente ao que se referem a morte neuronal, a causa exata da morte neuronal na DH apresentam interrogativas. No entanto, o estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante. Os dois principais fatores que tornam o cérebro mais suscetíveis a danos oxidativos estão: as altas concentrações de lipídios e maiores necessidades energéticas (SHANMUGAM et al., 2016, p. 06).

Mediante o exposto, o estudo questiona: Os compostos bioativos flavonoides tem efeito metabólico sobre o estresse oxidativo nas pessoas acometidas com a doença de Huntington?

Com base nos relatos da literatura a respeito dos flavonoides, a pesquisa justifica-se pela busca em demonstrar os efeitos da utilização dos compostos bioativos flavonoides através da dietoterapia para pessoas acometidas com doença de Huntington, ou até mesmo refutar a hipótese de que os flavonoides seriam benéficos aos acometidos com DH, espera-se que os dados obtidos pelo estudo através da revisão literária, sejam esclarecedores e possam contribuir com esse grupo específico, levando em consideração que as maiores bases científicas referem os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos flavonoides, e o envolvimento na

resposta neuro inflamatória e no estresse oxidativo nas patogêneses das doenças neurodegenerativas.

O objetivo que move esse estudo está direcionado em analisar, por intermédio de revisão literária, os efeitos metabólicos dos compostos bioativos flavonoides no estresse oxidativo de pessoas acometidas com doença de Huntington.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington foi percebida pela primeira vez pelo físico norueguês Johan Christian Lund no ano de 1860, que ao detectar os sintomas a denominou como Chorea Vitus, no entanto em 1872 o médico estadunidense George Huntington descreveu em detalhes essa patologia que chamou de coreia hereditária, ao notar que algumas pessoas possuíam tremores involuntários na vida adulta (SUN et al., 2017). Em 1979 foi realizado um estudo identificando uma das maiores famílias afetadas pela DH, já em 1983 conseguiram detectar o gene IT-15 relacionado a esta, mas foi apenas em 1993 que o grupo Huntington Disease Collaborative Research Group isolou o gene e descobriu a região onde ocorre a mutação (MENGLI et al., 2021). A doença leva o nome do médico americano George Huntington, que a descreveu em 1872, mas há descrições anteriores. Já no século XVI, a doença foi descrita como doença da dança (coreia do grego coreia que significa dança) devido aos movimentos rápidos e descontrolados que pode causar, e por muito tempo foi chamada de coreia de Huntington ou Coreia de Huntington. Hoje em dia, o termo doença de Huntington é utilizado, pois os movimentos involuntários são apenas um entre vários sintomas (SUN et al., 2017; CARVALHO, 2018).

A prevalência da Doença de Huntington tem variações entre a população mundial. A DH afeta pessoas por todo o mundo, sem distinção de raças ou de cor, mas em especial aos caucasianos, tendo uma apresentação semelhantes entre homens e mulheres, e a média de acometimento no mundo é de 6,5 pessoas para cada 100.000 habitantes (CARVALHO, 2018). Populações de ascendência europeia exibem uma prevalência média de 9,71/100.000 (RAWLINS et al., 2016). Em contraste, a DH aparece com menor frequência no Japão, China, Coreia e Finlândia, bem como em populações indígenas africanas da África do Sul, com valores de prevalência estimados entre 0,1 a 2 para cada 100.000 habitantes (XU; WU, 2015; CARON et al., 2020).

No Reino Unido, um estudo detectou um aumento considerável nas pessoas acometidas, sendo que a prevalência de DH mais que dobrou em duas décadas de 5,4 em 1990, para 12,3 em 2010 por 100.000 habitantes (WEXLER et al., 2016; CARVALHO, 2018). Os estudos indicam que a prevalência da DH varia muito de acordo com a distribuição geográfica e características da população (XU; WU, 2015). No Brasil não há estudos epidemiológicos que indiquem o quantitativo exato de acometidos pela doença Huntington, mas estima-se que a incidência seja de 5 a 10 diagnóstico para

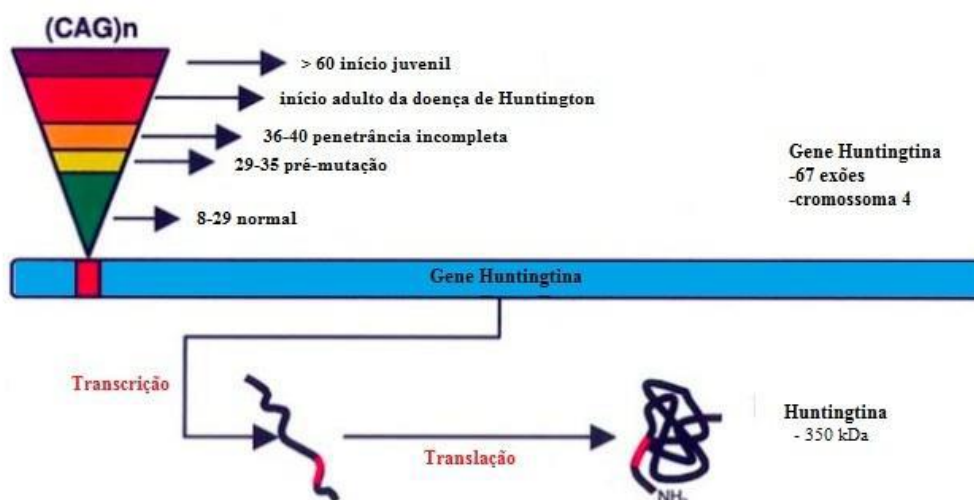
cada 100.000 habitantes (CARVALHO, 2018). O que enquadra esta patologia na política nacional brasileira de atenção as doenças raras, garantindo atendimentos específicos nos níveis de assistência à saúde preconizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) aos acometidos (BRASIL, 2014).

Como já foi mencionado anteriormente, a doença de Huntington é causada por uma expansão anormal de trinucleotídeo (citosina-adenina-guanina (CAG)) que codifica a glutamina no terminal N de uma proteína de 3136 aminoácidos chamada "huntingtina" (IT15 em 4p16.3) (Huntington's Disease Collaborative Grupo de Pesquisa, 1993). A função da huntingtina normal é desconhecida. A

mutação da huntingtina produz uma extensão expandida de resíduos de glutamina (Gln). Esta expansão CAG / polyGln tem 6–39 unidades em indivíduos normais e 36–180 unidades em pacientes em HD. A função normal da huntingtina e os mecanismos patogênicos causados pelo polyGln expandido da huntingtina mutante permanecem caracterizados de forma incompleta (CROCE; YAMAMOTO, 2019).

Na figura (1) está demonstrado que quando as repetições do trinucleotídeo CAG atinge um determinado comprimento da extensão, produz-se a mHtt, que difere da forma não mutada por desempenhar funções celulares diferentes, estando na base da etiologia da patologia abordada (MIRANDA, 2016).

Figura 1: Representação do gene huntingtina e o impacto da extensão da repetição poliQ no início da DH. O gene huntingtina é transcrito e traduzido numa proteína de 350 kDa.



Fonte: Adaptado de estudo de Miranda (2016, p. 17) apud. Rego e Almeida, 2005.

A expansão repetida do trinucleotídeo CAG no gene que codifica a Htt mostra uma forte correlação negativa com a idade de início dos sinais motores (MIRANDA, 2016). As populações não afetadas pela doença apresentam de 11 a 34 repetições de trinucleotídeos CAG, enquanto os indivíduos afetados codificam tipicamente 42 a 66, em que estes apresentam um maior número de cópias repetidas, correlacionado mais cedo o início da doença (SMITH et al., 2016).

A Huntingtina (Htt) é uma proteína que contém 3.144 aminoácidos e um peso molecular de aproximadamente 350kDa. Localiza-se normalmente no citoplasma de células somáticas e no núcleo e citoplasma dos neurônios (PEREIRA, 2015; GROUP, 1993). Está expressa em todas as células humanas, embora com maior concentração no tecido cerebral e concentrações inferiores no fígado, coração e pulmões.

Após anos de pesquisas desde a identificação do gene da Htt e de seu sequenciamento, ainda não está claro quais seriam as suas funções. A sua vasta distribuição subcelular dificulta a definição de suas atribuições, além do que, a Htt

não apresenta estrutura homóloga a nenhuma outra proteína conhecida (DE SOUZA et al., 2017).

A Htt é amplamente expressa, sendo que as suas concentrações mais elevadas são encontradas nos testículos e cérebro. A nível cerebral, a Htt expressa-se maioritariamente no neocórtex, córtex cerebral, hipocampo e corpo estriado. Dada a sua localização subcelular, esta proteína apresenta várias funções celulares a nível do citoplasma e do núcleo, o que deduz a sua interação com numerosas proteínas envolvidas na expressão do gene, transporte intracelular, metabolismo e sinalização intracelular (MIRANDA, 2016, p.18).

A Huntingtina mutante tem sido associada a vários mecanismos patológicos, incluindo a desregulação da transcrição, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, que poderá resultar na desregulação da função mitocondrial e/ou dos déficits de antioxidantes (WEBER; BACKES, 2016).

DIAGNÓSTICO DOENÇA DE HUNTINGTON

O diagnóstico da doença de Huntington baseia-se nos sinais e sintomas de coreia num indivíduo com história familiar confirmada de doença. Atualmente, a possibilidade de pesquisa da alteração genética no gene da proteína huntingtina permite confirmar analiticamente a doença. O estabelecimento do diagnóstico definitivo é feito na especialidade de neurologia, achados imagiológicos sugestivos e genotipagem (CUNHA & LOPES, 2016; MERCÊS, 2020). A doença de Huntington exige uma investigação precisa em nível molecular, sondagem das características clínicas, para possível diagnóstico definitivo (CAIRES et al., 2018; MERCÊS et al., 2018).

Após a observação das manifestações clínicas típicas da doença de Huntington, associada a um histórico familiar positivo para coreia de Huntington, a confirmação do diagnóstico é feita utilizando a técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction; Reação em Cadeia da Polimerase), que permite a contagem do número de repetições do códon CAG presentes na região 5' do gene IT15 (CEDARO et al., 2020).

Um dos mecanismos para se fazer o diagnóstico da Doença de Huntington, principalmente na ausência de histórico familiar, é o teste genético. Antes do início dos sintomas, este teste pode confirmar a presença de uma única cópia expandida de repetição trinucleotídica do gene da proteína huntingtina. O aconselhamento genético deverá estar disponível para explicação e orientação sobre os procedimentos do teste, bem como todas as complicações relacionadas ao diagnóstico (PELICIA et al., 2019, p. 68).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE HUNTINGTON

Não existe tratamento curativo ou preventivo para a doença de Huntington. Os sintomas relacionados a distúrbios comportamentais e depressivos podem ser tratados com antidepressivos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (CEDARO et al., 2020). Os tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente para a DH têm como objetivo diminuir os movimentos coreicos involuntários; no entanto, nenhuma intervenção até o momento demonstrou capacidade de alterar a progressão da doença ou de controlar eficazmente os sintomas motores (FRITZ et al., 2017).

A terapia farmacológica incluindo neurolépticos típicos (haloperidol), neurolépticos atípicos (olanzapina), benzodiazepínicos ou o agente depletor de monoamina tetrabenazina para movimentos coreicos; agentes anti-parkinsonianos para hipocinesia e rigidez; drogas psicotrópicas ou alguns tipos de drogas antiepilépticas para distúrbios psiquiátricos (depressão, sintomas psicóticos, surtos de agressão); ácido valpróico para hipercinesia mioclônica (CARON et al., 2020). Na tabela (1) estão descritos os medicamentos utilizados no tratamento de Huntington e os efeitos adversos.

Tabela 1: Relação dos medicamentos utilizados no tratamento dos sintomas da Doença de Huntington.

CLASSE	MEDICAMENTO	EFEITOS ADVERSOS
Neurolépticos	Haloperidol	Efeito sedativo, parkinsonismo, distonia, acatisia, hipotensão, constipação, boca seca, ganho de peso.
	Flufenazina	
	Risperidona	Menos parkinsonismo.
	Tiotixene	Menos parkinsonismo, mais efeito sedativo e hipotensão postural.
	Tiorizadina	
	Olanzapina	Taquicardia, Hipotensão Postural, Convulsão, Mudanças de Humor.
	Quetiapina	Hipertensão, Anorexia, Depressão, Cefaleia, Síndrome Neuroléptica Maligna.
Benzodiazepinas	Clonazepan	Efeito sedativo, ataxia, apatia, convulsões de retirada.
	Diazepam	
Agentes de depleção de Dopamina	Reserpina	Hipotensão, efeito sedativo, depressão.
	Tetrabenazina	Menos hipotensão.

Fonte: Pelicia et al. (2019, p.70); Intriier et al. (2015).

DESCRIÇÃO DOS COMPOSTOS BIOATIVOS FLAVONOIDES

A descoberta dos flavonoides ocorreu em 1930, quando uma nova substância química foi isolada de laranjas acreditando-se tratar de mais um novo membro da família

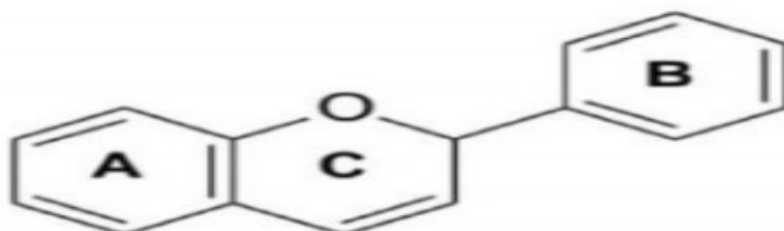
das vitaminas, porém verificou-se mais tarde tratar-se de um flavonoide (DA SILVA & BIESKI, 2018). Existem em torno de 14 classes em que os flavonoides são subdivididos. Esta classificação depende das variações na substituição do anel C e do seu nível de oxidação. A diversidade estrutural destes compostos pode ser atribuída às modificações causadas por

reações de oligomerização, alquilação, hidroxilação, metilação e glicosilação (HOLANDA, 2018; RIBEIRO, 2016).

Basicamente, a estrutura química dos flavonoides consiste em dois anéis aromáticos, denominados anéis A e B, unidos por três carbonos que formam um anel heterocíclico, chamado de anel C, como mostra a figura (2). Variações no

anel C resultam em importantes classes de flavonoides, como flavonóis, flavonas, flavanonas, flavanóis, isoflavonas e antocianidinas. Substituições dos anéis A e B originam diferentes compostos dentro das classes desses flavonoides (MIRANDA, 2019).

Figura 2: Estrutura química dos flavonoides

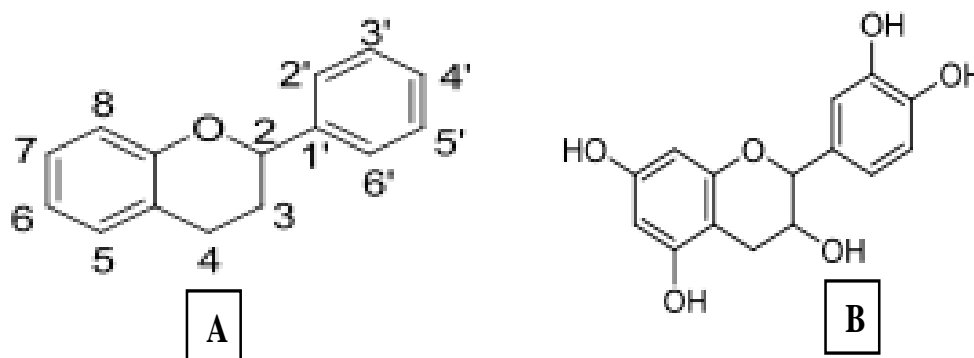


Fonte: Adaptado do estudo de Miranda (2019, p. 22).

Os compostos fenólicos podem ser definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais grupos hidroxila como grupos funcionais. Os flavonoides são pigmentos vegetais responsáveis pelas colorações vermelha, azul e roxa, naturalmente presentes em flores, frutos, folhas, caules e raízes de plantas, onde desempenham funções, entre elas, de antioxidante (GOMES et al., 2016). Sua atuação como antioxidante na inativação dos radicais livres se dá nos dois compartimentos celulares: lipofílico e hidrofílico. Em relação aos seus benefícios à saúde, tem-se atribuído a eles efeitos antiinflamatório, antiaterosclerótico e imunomodulatório (CARDOSO, 2021).

Estruturalmente, os flavonoides constituem substâncias aromáticas com 15 átomos de carbono (C15) no seu esqueleto básico, sendo compostos fenólicos, que possuem nessa estrutura anéis aromáticos C6 -C3 - C6. O esqueleto C15 dos flavonoides é biogeneticamente derivado do fenilpropano (C6 -C3) e três unidades de acetato (C6) (CARDOSO, 2021; LOPES et al., 2020). No caso de flavanóis (catequinas) e antocianidinas, o anel C, normalmente fica na estrutura de um pirano heterocíclico, na figura (3) estão representadas as estruturas químicas dos flavonoides e da Catequina (MIRANDA, 2019).

Figura 3: Representação da estrutura química dos flavonoides



Fontes: Adaptado dos estudos de Costa e Silva (2011, p. 33); Cardoso (2021, p.14).

A: Estrutura química fundamental dos flavonoides; B: Estrutura química do flavonoide catequina.

As atividades bioquímicas dos flavonoides e de seus metabólitos dependem de sua estrutura química e biotransformação, que podem variar com substituições incluindo hidrogenação, hidroxilações, metilações,

malonilações, sulfatações e glicosilações. A presença de grupos hidroxila, carboidrato, grupos metóxi, assim como a conjugação dos anéis afeta as propriedades antioxidantes dos flavonoides. A absorção destas biomoléculas também

depende da presença ou ausência do carboidrato na estrutura química (PEREIRA, 2015; DA SILVA & BIESKI, 2018).

Entre os flavonoides destacam-se seis classes consideradas essenciais na dieta humana: os flavanois (catequina, epicatequina); flavanois (quercetina e caempferol); flavonas (rutina, apigenina, luteoleína);

antocianidinas (cianidina, petunidina, malvidina); isoflavonas (genisteína, coumestrol, daidzeína) e as flavononas (mirecetina, hesperidina, naringina, naringenina) (HOLANDA, 2018; RIBEIRO, 2016). Na tabela 2 estão representadas as fontes dos principais flavonoides.

Tabela 2: Principais grupos de flavonóides, seus flavonóides representativos e fontes comuns

GRUPOS	FLAVONÓIDES	FONTES COMUNS
Flavonóis	Rutin	Alho-poró, cebola, brócolis, couve, maçãs, cerejas, frutas vermelhas, chá, vinho tinto
	Quercetina	
	Kaempferol	
	Miricetina	
Flavanois	Catequina	Chá verde, vinho tinto, chocolate, maçãs
	Epicatequina	
	Epigallocatequina	
	Epigallocatequina Galato (EGCG)	
Isoflavonas	Genistein	Legumes, soja, produtos de soja
	Daidzein	
	Glicetina	
	Formanantine	
Antocianidinas	Cianidina	Vinho tinto, frutas vermelhas, cerejas, uvas
	Malvidin	
	Pelargonidin	
	Delphinidin	
Flavanones	Hesperetina	Frutas cítricas, tomates
	Naringenin	
	Isoxanthohumol	
	Taxifolina	
Flavones	Apigenina	Salsa, aipo
	Luteolina	

Fonte: Adaptado do estudo de Solanki et al. (2015, p. 65).

Os flavonoides constituem moléculas orgânicas sintetizadas por rotas bioquímicas a partir do aminoácido fenilalanina, sendo responsáveis pela pigmentação de plantas, em especial de flores e frutos, apresentando numerosos efeitos benéficos a saúde devido ao fato de possuírem diversas atividades benéficas para o metabolismo humano (PEREIRA, 2015).

Diversos compostos bioativos, entre eles os flavonoides, possuem diversas atividades biológicas relatadas *in vitro* e *in vivo*, como atividade antioxidante, antiproliferativa, antimicrobiana e modulação enzimática. Fazem parte de um grande grupo de metabólitos secundários da classe dos polifenóis, componentes de baixo peso molecular

encontrados em diversas espécies vegetais (DA SILVA; BIESKI, 2018).

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos. As propriedades farmacológicas dos flavonóides cobrem um amplo espectro de ações como a inibição de muitas enzimas, por exemplo, proteína quinase C, fosfolipase A2, Na⁺ e K⁺ -ATP-ases, lipooxigenases e ciclooxigenases, inibem a proteína HIV-1, entre outras, e propriedades antitumorais, antiinflamatórias, antitóxico, antialérgico, anticarcinogênico, antiviral e citotóxico (tabela 3) (DE CALDAS et al., [s.d.]).

Tabela 3: Atividades biológicas de alguns flavonoides

FLAVONOIDE	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	REFERÊNCIA
Flavonas	Antitumoral; Antimicrobiana; Antioxidante; Antifúngica.	Zacarias (2017); Dos Santos & Rodrigues (2017).
Flavononas	Antifúngica.	Grunwald et al. (2016); Dos Santos & Rodrigues (2017).
Antocianidinas	Antioxidante; Anti-inflamatórios; Anticancerígenos; Prevenção da degeneração celular	Giaconia (2021); Miranda (2019).

Fonte: Dados do estudo.

Entre o grande número de metabólitos secundários derivados de plantas, vários estudos epidemiológicos destacaram especificamente o potencial papel benéfico dos flavonóides na prevenção de doenças neurodegenerativas (MAHER, 2019).

DESCRIÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é definido como uma situação na qual a formação de espécies reativas excede significativamente a capacidade de defesa antioxidante e de reparo do organismo, tendo como consequência o aumento de danos de biomoléculas tais como o ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos e proteínas. Estes danos, quando não reparados, acabam comprometendo o normal funcionamento da célula, levando-a à morte por apoptose ou necrose, desencadeando desta forma um mecanismo neurodegenerativo (MIRANDA, 2016).

O estresse oxidativo é induzido por um desequilíbrio no estado redox, envolvendo a geração de excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS), ou a disfunção do sistema antioxidante. Sua origem é geralmente multifatorial e raramente pode ser atribuída a um mecanismo isolado (HEATON et al., 2017).

O desequilíbrio dos sistemas pró-oxidantes e antioxidantes é conhecido como estresse oxidativo. Geralmente, ocorre quando a produção de substâncias pró-oxidantes consegue ultrapassar a capacidade de defesa dos antioxidantes, gerando danos oxidativos ao metabolismo, e em casos mais graves pode chegar a causar morte celular (LIMA, 2017).

Assim, o estresse oxidativo pode ser amplamente definido como um desequilíbrio entre a produção de moléculas oxidantes e a capacidade antioxidante da célula para prevenir o acontecimento de lesões. Este processo tem sido implicado num grande número de doenças crônicas e agudas, incluindo

doenças como a aterosclerose, fibrose pulmonar, doenças neurodegenerativas, catarata, e também tem sido considerado importante na síndrome metabólica e o câncer (RANI; DEEP et al., 2016; HUANG & ZHANG, 2016; LIMA, 2017).

Segundo Devi et al. (2021), ROS são a principal causa de estresse oxidativo e estão relacionadas com a patogênese de vários distúrbios neurológicos. O acúmulo de ROS, como radicais hidroxila (\bullet OH), radicais superóxido (\bullet O₂⁻) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂), estão associados à morte celular neuronal.

POTENCIAL METABÓLICOS DOS FLAVONÓIDES NO ESTRESSE OXIDATIVO

A utilização dos flavonóides como agente terapêutico, é importante conhecer sua farmacocinética. Como esses flavonóides dietéticos são usados como medicamentos tradicionais nas últimas décadas, muitos estudos têm sido realizados para conhecer sua absorção e metabolismo para descartar sua possível forma de ação (DEVI et al., 2021).

Os flavonóides dietéticos são encontrados principalmente na forma de glicosídeo. Após a ingestão desses flavonóides dietéticos, o processo de desglicosilação ocorre no intestino delgado e grosso. Lactase-florizina hidrolase (LPH) é a primeira enzima relatada para a hidrólise de quercetina 3-O-glicosídeo (Q3G) e quercetina 4'-O-glicosídeo (Q4'G) que são monoglicosídeos de genistéina e daidzeína (DEVI et al., 2021, p. 11).

Os flavonoides são antioxidantes mais eficientes que as vitaminas C e E. A ação antioxidante está relacionada a sua estrutura e pode ser atribuída a cinco fatores: 1. Capacidade de doar hidrogênio e elétrons, 2. Estabilidade do radical flavanoil, 3. Reação com outros antioxidantes, 4. Ação quelante de metais de transição, e 5. A capacidade de

interagir e de se solubilizar com as membranas (DA SILVA PONTES, 2016, p. 27).

A ação antioxidante dos flavonoides é capaz de minimizar os efeitos ocasionados pela peroxidação lipídica, além de reduzir danos à agregação de plaquetas, agir na ativação dos sistemas de enzimáticos, incluindo ciclooxigenases e lipoxigenases. Os flavonoides conseguem atuar no estágio de iniciação da peroxidação lipídica, bem como interromper a reação em cadeia de radicais, terminando com a etapa de propagação (LIMA, 2017).

Diversas teorias foram levantadas para a manifestação de sintomas clínicos associados à neuro degeneração na DH. Entre eles, o estresse oxidativo associado à expansão de polyQ que leva à morte celular neuronal mediada pela caspase é considerado uma causa potencial de alterações neuropatológicas na DH. Apesar de várias linhas convergentes de investigação em diferentes modelos de HD implicam o estresse oxidativo como um jogador chave na patogênese da DH. Estudos clássicos de cérebros pós-morte de pacientes em HD demonstraram um aumento significativo no nível de dano oxidativo. Por exemplo, grupos examinaram o corpo estriado e o córtex de amostras de cérebro post-mortem e encontraram um aumento substancial nas quebras de fita dupla de DNA (um resultado potencial de dano por radicais livres) (KUMAR; RATAN, p. 225)

É visto também que, devido a sua natureza polar, as cadeias de htt mutante formam ligações de hidrogênio entre si e com outras proteínas, favorecendo a formação de agregados protéicos, em vez de se dobrarem em proteínas funcionais. Estes agregados acumulam-se e podem interromper a ação dos neurotransmissores, por impedir o movimento das vesículas no citoesqueleto. É essencial observar, que esta alteração na comunicação celular, implica negativamente na função mitocondrial, que é essencial para fornecimento de energia celular e regulação homeostática, à medida que altera o tráfego axonal retrógrado, gerando estresse oxidativo e contribuindo para citotoxicidade e neurodegeneração (PEREIRA, 2015, p. 27).

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi fundamentada através das bases científicas Scielo, Lilacs, Pubmed, Science Direct, CNPQ, utilizando os descritores; Doença de Huntington; Flavonóides; Estresse Oxidativo; Compostos Bioativos, publicados em linguagem nacional e internacional dos últimos seis anos (2015 – 2021).

O estudo terá característica de natureza revisão literária, cujo o objetivo do estudo será exploratório sobre os efeitos metabólicos dos compostos bioativos flavonóides da dietoterapia no estresse oxidativo de pessoas acometidas com a doença de Huntington, seus segmentos terão abordagem qualitativa com análise descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo relatório da ONU, no ano de 2010, 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo haviam sido diagnosticados

com doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington. Segundo a ONU este número tende a triplicar até o ano de 2050. Neste relatório o Brasil é apresentado como 9º país com maior número de pessoas acometidas por tais doenças, com 1 milhão de pessoas, a China se apresenta em primeiro lugar com 5,4 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A doença de Huntington está relacionada entre as doenças neurodegenerativas progressivas que têm como principal característica a perda lenta e progressiva de células neuronais em regiões específicas do cérebro. Entre as doenças neurodegenerativas mais comuns na população mundial estão, doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (MS), doença de Huntington (HD) e esclerose lateral amiotrófica (ALS). As principais causas de neurodegeneração nessas doenças, juntamente com o envelhecimento normal do cérebro, são vários eventos celulares e moleculares, como estresse oxidativo, função mitocondrial prejudicada, deposição de proteínas agregadas, neuroinflamação e ativação de fatores apoptóticos (ISHA et al., 2015; MAHER, 2019).

A doença de Huntington como as demais doenças neurodegenerativas, permanecem essencialmente incuráveis até o momento. A terapia ofertada atualmente apenas alivia os sintomas, mas não pode interromper o progresso da doença, destacando a necessidade urgente de estratégias terapêuticas mais eficazes (GONÇALVES et al., 2021).

Segundo Romano et al. (2021), o uso de fitoterápicos e compostos bioativos continua a se expandir em todo o mundo. Ao mencionar o tratamento do estresse oxidativo em diversas patologias, muitos estudos tem demonstrado dados relevantes sobre o uso dos fitoterápicos juntamente com os fitoquímicos dos compostos bioativos. As plantas desempenham um importante papel na redução do dano oxidativo no organismo. Segundo Cui & Liang (2020), é grande a capacidade dos antioxidantes derivados das plantas de eliminar os radicais livres, reduzindo os danos celulares, ajudando a manter um estado fisiológico mais ativo. Assim, as substâncias antioxidantes derivadas de plantas auxiliam na diminuição do estresse oxidativo e podem proteger efetivamente a maior parte do nosso organismo. Antioxidantes como flavonoides, vitaminas, alcalóides, polissacarídeos e peptídeos ativos ajudam a manter a estrutura e função das células e prolongam o seu estado saudável (ALEGRANSI et al., [s.d]).

Conforme descrição de Maher (2019), os flavonoides foram historicamente caracterizados com base em seus efeitos antioxidantes e eliminadores de radicais livres. No entanto, estudos mais recentes mostraram que os flavonoides têm uma ampla gama de atividades que podem torná-los particularmente eficazes para bloquear as vias de toxicidade associadas à idade associadas a doenças neurodegenerativas. Dados relevantes sobre o assunto também foram descritos por outros autores, em que mencionam, o papel dos flavonóides como agentes neuroprotetores, resultados que foram bem estudados e documentados em vários distúrbios neurológicos, como edema cerebral, isquemia cerebral, Esclerose Lateral

Amiotrófica, tumores cerebrais, Doença de Parkinson, Doença de Huntington e deficiências cognitivas (KAEMMERER; GRONDIN, 2019). Potencial antioxidante, atividade antiinflamatória e modulação das vias de sinalização são responsáveis pelos efeitos neuroprotetores dos flavonóides (KHAN et al., 2020).

Quando se trata dos flavonoides e sua ação no estresse oxidativo, a pesquisa de Solanki et al. (2015) & Khan et al. (2020), enfatizam os benefícios da utilização dos fitoquímicos no tratamento de doenças neurológicas em especial a doença de Huntington, segundo os autores, os fitoquímicos, especialmente os antioxidantes naturais, como os polifenóis, são considerados fortes candidatos para a prevenção do estresse oxidativo em vários estudos neurológicos. Mais especificamente, em doenças neurológicas como a DH, estudos de modelos celulares e animais demonstraram efeitos benéficos dos flavonóides na eliminação de radicais livres e na prevenção do estresse oxidativo. Segundo a ênfase do estudo de Solanki et al. (2015), os flavonóides exerceram várias bioatividades contra doenças neurológicas e reduziram seus sintomas em estudos pré-clínicos e clínicos. No entanto, estudos clínicos muito limitados foram realizados em relação aos flavonóides e antioxidantes contra a DH, que mostraram resultados mistos.

No estudo de Khan et al. (2020), os autores apresentam resultados interessantes sobre ensaios clínicos com pacientes HD utilizando alguns flavonoides. Por exemplo, em um ensaio clínico, com o Epigallocatequina Galato (EGCG) melhorou a cognição em pacientes em HD. No estudo de Rodrigues & Wild (2018), foi referenciado a relação a outros antioxidantes testados contra HD, o d-tocoferol foi mencionado como um aliado para reduzir efetivamente a taxa de declínio motor quando administrado em pacientes com HD nos estágios iniciais.

A administração oral da flavona crisina (50 mg / kg / dia) melhorou o comportamento e reduziu os marcadores de estresse oxidativo e morte celular, e aumentou a sobrevivência dos neurônios estriados no modelo ácido 3-nitropropilônico (3-NP) de HD em ratos (THANGARAJAN et al., 2016).

Segundo o que foi referido por Devi et al. (2021), os flavonóides cítricos, como naringenina e hesperidina, podem atravessar a barreira hematoencefálica e prevenir a deterioração neuronal. A nobiletina (flavonóide cítrico) mostra o efeito anti-neuroinflamatório ao aliviar a resposta inflamatória. Os flavonóides, luteolina e apigenina protegem os neurônios dopaminérgicos reduzindo o estresse oxidativo, neuroinflamação e ativação microglial junto com potencial neurotrófico aumentado.

Um estudo epidemiológico em 808 adultos da coorte italiana descobriu que a maior ingestão dietética de antocianinas, flavonóides, catequinas e flavonóis estão associados a uma melhor saúde cognitiva. A ingestão de flavonóides na dieta pode atenuar a patogênese de distúrbios neurológicos, reduzindo o estresse oxidativo (GODOS et al., 2020).

Embora vários estudos celulares e em animais tenham avaliado o efeito dos flavonoides em modelos de HD, a falta

de testes em humanos limita sua aplicação terapêutica. Flavonoides, como quercetina, naringina, hesperidina, rutina e isoquercetina, que provavelmente previnem e proporcionam alívio sintomático contra modelos animais de DH, precisam ser testados clinicamente em combinação com outros compostos promissores (MAHER, 2019; KHAN et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entende-se a doença de Huntington como uma patologia que apresenta muitos desafios para abordagem científica, principalmente o que se refere à nutrição e dietoterapia específica, levando em consideração, que os principais sinais e sintomas da doença estão diretamente ligados aos movimentos involuntários desordenados o que demanda um aporte energético elevado, outro fator é a demência, e a dificuldades com a mastigação e deglutição comprometendo a oferta de alguns alimentos.

Apesar da pesquisa apresentar um número limitado de estudos referentes aos efeitos metabólicos dos compostos bioativos flavonoides no estresse oxidativo de pessoas acometidas com doença de Huntington, os conteúdos exibidos, demonstraram o potencial efeito benéfico dos flavonoides em modelos de Huntington, ou seja, os resultados publicados sugerem que os flavonoides específicos podem corroborar no tratamento de doenças neurodegenerativas, minimizando os efeitos causados pelos radicais livres, podendo reduzir ou até mesmo prevenir o estresse oxidativo.

O estudo respondeu o questionamento levantado e ainda expõe uma gama de informações a respeito da temática, o que posteriormente poderão corroborar com outros trabalhos referente a esse tema, levando em consideração a necessidade de mais estudos sobre o efeito benéfico dos flavonoides para minimizar as decorrências do estresse oxidativos na patologia Huntington.

REFERÊNCIAS

- ALEGRANSI, C.; ARRUDA, A.C.; HERINGER, TA; VINCENSI, TM; DIAS, T. O.; GOULART, J. dos S.; RIBEIRO, G. M.; RODRIGUES, É.E.C; CATTANEO, R. Avaliação do efeito antioxidante de cipó-mil-men (*Aristolochia triangularis* Cham.) em eritrócitos de pacientes com doenças neurodegenerativas. Pesquisa, **Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.] , v.10,n.5, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14903>. Acesso em: 4 set. 2021.
- BAKOYIANNIS, I.; DASKALOPOULOU, A.; PERGIALIOTIS, V.; PERREA, D. Fitoquímicos e saúde cognitiva: os flavonóides estão funcionando? **Biomedicina e Farmacoterapia**. Volume 109, janeiro de 2019, páginas 1488-1497. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.086>.

- BRASIL. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS /**. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- CAIRES, A. S.; MARECO, L. A.; MERCÊS, Z. C.; SANTOS, M. R. N. S.; SIMÕES, D. V. A importância do nutricionista na equipe multidisciplinar no tratamento e reabilitação dos portadores de Huntington. **Aberto Journal of Physiology and Pathophysiology**, 2018, 1: 2DOI: 10.28933 / ojpp-2018-06-1802.
- CARDOSO, Danielle Soares dos Santos. **Compostos bioativos em bacaba e pupunha: uma revisão**. 2021.
- CARON, N. S.; WRIGHT, G. E. B.; HAYDEN, M. R. Huntington Disease. 1998 Oct 23 [updated 2020 Jun 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): **University of Washington**, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301482.
- CARVALHO, K. G. **A mortalidade pela doença de Huntington no Brasil no período de 1996 a 2015**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.
- CEDARO, José Juliano et al. Doença neurodegenerativa rara: itinerário de portadores de doença de huntington em busca de diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 13182-13197, 2020.
- CROCE, K. R.; YAMAMOTO, A. A role for autophagy in Huntington's disease. **Neurobiol Dis**. 2019 Feb;122:16-22. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.010. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30149183; PMCID: PMC6364695.
- CUI, X.; LIN, Q.; & LIANG, Y. Plant-Derived Antioxidants Protect the Nervous System from Aging by Inhibiting Oxidative Stress. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 12(7), 2020. 1–12
- CUNHA, H. T.; LOPES, F. B. Apenas mais um acidente de trabalho? Relato de um caso clínico de coreia de Huntington. **Rev. Port. Med. Geral. Fam.**v.32n.2. p.110-116.Lisboa,2016.
- DA SILVA PONTES, Amanda Letícia. **Atividade antioxidante de flavonoides na prevenção do envelhecimento cutâneo**. 2016.
- DA SILVA, Sheila Gomes; BIESKI, Isanete Geraldini Costa. A importância medicinal dos flavonóides na saúde humana, com ênfase na espécie Arrabidaea chica (Bonpl.) B. Verl. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, v. 1, n. 1, 2018.
- DE CALDAS Lacerda, Diego; DE OLIVEIRA, João Batista; DE ALMEIDA, Reinaldo Nóbrega. Flavonóides Com Atividade Ansiolítica: Mecanismos De Ação E Perspectivas De Incorporação No Manejo Dos Transtornos De Ansiedade. **CONAPESC**. [s.d.].
- DE SOUZA, Jéssica Mabelle et al. **Influência do mGluR5 e da proteína huntingtina mutante na expressão de genes envolvidos na plasticidade sináptica**. 2017.
- DEVI, S.; KUMAR, V.; SINGH, S. K.; DUBEY, A.K.; KIM, J.J. Flavonóides: candidatos potenciais para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Biomedicines**. 2021 , 9 , 99. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020099>.
- DOS SANTOS, Daniel Sousa; RODRIGUES, Mayara Mikelle Farias. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.
- ERKKINEN, M. G.; KIM, M. O.; GESCHWIND, M. D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. **Cold Spring Harb Perspect Biol**. Apr 2;10(4):a033118. 2018. doi: 10.1101/cshperspect.a033118. PMID: 28716886; PMCID: PMC5880171.
- FRITZ, N. E.; RAO, A. K.; KEGELMEYER, D. et al. 'Fisioterapia e intervenções de exercício na doença de Huntington: uma revisão sistemática de métodos mistos'. **Journal of Huntington's Disease**, vol. 6, n. 3, 2017. pp. 217-235.
- GIACONIA, Michele Amendoeira. **A incorporação de polpa de juçara em nanoestruturas é uma alternativa eficaz para potencializar os efeitos biológicos das antocianinas?** São Paulo, 2021. 101 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021.
- GODOS, J.; CARACI, F.; CASTELLANO, S.; CURRENTI, W.; GALVANO, F.; FERRI, R.; GROSSO, G. Associação entre a ingestão alimentar de flavonóides e a função cognitiva em uma coorte italiana. **Biomolecules**. 2020 , 10 , 1300. <https://doi.org/10.3390/biom10091300>
- GOMES, S. M. C.; GHICA, M. E. RODRIGUES, I. A.; GIL, E. S.; OLIVEIRA-BRETT, A. M. Flavonoids electrochemical detection in fruit extracts and total antioxidant capacity evaluation. **Talanta**, v. 154, p. 284–291, 2016.
- GONÇALVES, P. B.; SODERO, A.C.R.; CORDEIRO, Y. Green Tea Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Targeting Protein Misfolding in Drug Discovery for Neurodegenerative Diseases. **Biomolecules**. 2021 , 11 , 767. <https://doi.org/10.3390/biom11050767>
- GROUP, T. H. s. D. C. R. "A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. **The Huntington's Disease Collaborative Research Group**." **Cell** 72(6): 1993. 971-983.
- GRUNWALD, Bruna Roberta et al. Compostos isolados da própolis nativa do Rio Grande do Sul e derivados com atividade antidermatofítica. **Simpósio Gaúcho de Farmacologia (1.: 2016: Porto Alegre, RS). Livro de Resumos. Porto Alegre, RS: UFRGS, 2016., 2016.**
- HOLANDA, A. C. **Atividade antioxidante, bioacessibilidade e identificação dos polifenóis presentes no mesocarpo e na**

- amêndoa do babaçu (*Orbignya phalerata* mart.).** 2018. 74 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2018.
- HUANG, W. J., X. ZHANG AND W. W. C. "Role of oxidative stress in Alzheimer's disease." **Biomed Rep** 4(5): 2016. P. 519-522.
- HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE GRUPO DE PESQUISA. "A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes." **Cell** 72(6): 1993 971-983.
- INTRIER, A.C.V, et al. Huntington: Distúrbio no Cromossomo 4. **Revista Unilus Ensino e Pesquisa**, Santos, v.12, n.29, p.22-23, 2015.
- ISHA, S.; PRIYANKA, P.; MOHAMMAD, L.M.; MORDHWAJ, S. P. Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases. **Advances in Nutrition** , Volume 6, Issue 1, January 2015, Pages 64-72, <https://doi.org/10.3945/an.114.007500>
- KAEMMERER, W.F.; GRONDIN, R.C. Os efeitos da redução da huntingtina: o que sabemos até agora?, *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, Vol. 9, 2019, pp. 3-17.
- KHAN, H.; ULLAH, H.; TUNDIS, R.; BELWAL, T.; DEVKOTA, H. P.; DAGLIA, M.; CETIN, Z.; SAYGILI, E. I.; CAMPOS, M. G. et al. Dietary Flavonoids in the Management of Huntington's. **eFood**. Vol. 1(1); February (2020), pp. 38-52.
- KUMAR, A.; RATAN, R. R. Estresse oxidativo e doença de Huntington: o bom, o ruim e o feio. **Journal of Huntington's disease**, 5 (3), 2016. 217-237.
- LOPES, Renato Matos et al. Flavonóides. **Biotechnologia Ciência& Desenvolvimento**, v. 3, n. 14, p. 18-22, 2010.
- LIMA, Ana Carolina. **Avaliação da atividade antioxidante do extrato de fungo endófito**. 2017. vii, 28 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- MAHER P. The Potential of Flavonoids for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Int J Mol Sci**. 2019 Jun 22;20(12):3056. doi: 10.3390/ijms20123056. PMID: 31234550; PMCID: PMC6627573.
- MCCOLGAN, P.; TABRIZI, S. J. Huntington's disease: a clinical review. **Eur J Neurol**. Jan;25(1): 2018. 24-34. doi: 10.1111/ene.13413. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28817209.
- MENGSI, L.; XINYI, H.; SHIYI, C.; YAN, C.; WENJUN, B.; RUIKUN, H.; JING, W. Advances of Antisense Oligonucleotide Technology in the Treatment of Hereditary Neurodegenerative Diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2021. Volume 2021. Artigo ID 6678422. <https://doi.org/10.1155/2021/6678422>.
- MERCÊS, Z. C. A importância do nutricionista na equipe multidisciplinar para o acompanhamento da doença de Huntington. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**. Macapá, AP, Ano 2020, v. 3, n. 2, p. 04-12.
- MERCÊS, Z. C. das; MUNIZ, S. L.; CAIRES, A. S.; SIMÕES, D.L.V. **Intervenção nutricional no tratamento do paciente com doença de Huntington: estudo de caso**. Biblioteca Faculdade Estácio Macapá. Macapá -AP, 2018.
- MIELCAREK, M.; ISALAN, M. Um mecanismo compartilhado de perda de massa muscular no câncer e na doença de Huntington. **Clin Trans Med**. 4, 34. 2015. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0076-z>.
- MIRANDA, B. M. **Extração de bioativos da casca de jabuticaba: pectina e antocianinas**. 2019. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019.
- MIRANDA, Juliana Isabel de Sousa da Mota. **O papel dos metais na doença de Huntington e na esclerose lateral amiotrófica**. 2016. Tese de Doutorado.
- PELICIA, Nayara Prudêncio; SANCHES, Mirella Martins. DOENÇA DE HUNTINGTON: ASPECTOS HISTÓRICOS E CONCEITUAIS. **Revista Saúde UniToledo**, v. 3, n. 2, 2019.
- PEREIRA, Lorraine Poltronieri. Estudo molecular da Doença de Huntington e correlações com as manifestações clínicas. **Lorraine Poltronieri Pereira-2015**, 2015.
- QUAN TANG, HUA LIU.; XIAO-JIE SHI, YONG CHENG. " Blood Oxidative Stress Marker Aberrations in Patients with Huntington's Disease: A Meta-Analysis Study ", **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. vol. 2020, Artigo ID 9187195, 10 páginas, <https://doi.org/10.1155/2020/9187195>.
- RANI, V., G. DEEP, R. K. SINGH, K. PALLE U. C. "Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies." **Life Sci** 148: 2016. P. 183-193.
- RAWLINS, M. D.; WEXLER, N. S.; WEXLER, A.R.; TABRIZI, S. J.; DOUGLAS, I.; EVANS, S. J.; SMEETH, L. A prevalência da doença de Huntington. **Neuroepidemiologia**. 2016; 46: 144-53.
- REGO, A.; ALMEIDA, L. Molecular Targets and Therapeutic Strategies in Huntington's Disease. **Bentham Science Publishers**, 4, 2005. pp. 361-81.
- RIBEIRO, Leomara Floriano. **Avaliação dos compostos bioativos e atividade, antioxidante in vitro e in vivo em bagaços de uvas (*Vitis vinifera* E *Vitis labrusca*)**. 2016.
- RODRIGUES, F. B.; WILD, E. J. Canto dos ensaios clínicos da doença de Huntington: fevereiro de 2018, **J Huntington Dis**, Vol. 7, 2018, pp. 89-98.
- ROMANO, B.; LUCARIELLO, G.; CAPASSO, R. Coleção Tópica "Farmacologia de Plantas Medicinais". **Biomolecules**, 2021, 11, 101.
- SHANMUGAM, M.; GILLES, J. G.; RAJAGOPAL, S. A.; MUSTHAFA, M. E.; MOHAMMED, A.; MOHAMMED, D. A. " The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review ", **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, vol. 2016, Artigo

ID 8590578, 15 páginas. <https://doi.org/10.1155/2016/8590578>.

SMITH, D., et al. The therapeutic potential of cell identity reprogramming for the treatment of aging- related neurodegenerative disorders. **Progress in Neurobiology**, 10, 2016. pp. 1-18.

SOLANKI, I.; PARIHAR, P.; MANSURI, M. L.; PARIHAR, M. S. Terapias à base de flavonóides no tratamento precoce de doenças neurodegenerativas. **Adv Nutr**, Vol. 6, 2015, pp. 64-72.

SPENCER, S. J.; KOROSI, A.; LAYÉ, S.; SHUKITT-HALE, B.; BARRIENTOS, R. M. Alimento para o pensamento: como a nutrição afeta a cognição e a emoção. **npj Science of Food**, 1 (1), 2017. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>.

STEPIEN, K. M.; HEATON, R.; RANKIN, S.; MURPHY, A.; BENTLEY, J.; SEXTON, D. HARGREAVES I. P. "Evidence of Oxidative Stress and Secondary Mitochondrial Dysfunction in Metabolic and Non-Metabolic Disorders." **J Clin Med** 6(7). 2017.

SUN, YM.; ZHANG, YB.; WU, ZY. Huntington's disease: Relationship Between Phenotype and Genotype. **Molecular neurobiology**. Clifton. v.54, 2017. p. 342–348.

SZLACHCIC, W. J.; SWITONSKI, P. M.; KRZYZOSIAK, W. J.; FIGLEROWICZ, M.; FIGIEL, M. "As iPSCs da doença de Huntington mostram mudanças moleculares precoces na sinalização intracelular, a expressão de proteínas de estresse oxidativo e a via p. 53", **DMM Disease Models and Mechanisms**, vol. 8, não. 9, 2015. pp. 1047–1057.

TABRIZI, S. J, GHOSH, R. LEAVITT, B. R. Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease. **Neuron**. Mar 6;101(5): 2019. 801-819. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.039. Erratum in: **Neuron**. May 22;102(4):899. PMID: 30844400.

THANGARAJAN, S.; RAMACHANDRAN, S.; KRISHNAMURTHY, P. Chrysin exerce efeitos neuroprotetores contra o desespero comportamental induzido pelo ácido 3-nitropropiónico - disfunção mitocondrial e apoptose estriatal por meio da regulação positiva do gene Bcl-2 e da regulação negativa de Bax-Bad gnes em ratos wistar machos. **Biomed. Pharmacother**. 2016 , 84 , 514-525.

WEXLER, N. S et al. Incidence of Adult Huntington's Disease in the UK: A UK-Based Primary Care Study and a Systematic **Review Journals BMJ Open**. v. 06, n. 02, 2016.

WEBER, A. V.; BACKES, L. T. H. Excitotoxicidade Glutamatérgica Na Doença De Huntington. **Revista Contexto & Saúde**, 16(31), 2016. 96–103. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2016.31.96-103>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dementia: a public health priority**. **Dementia**, p. 112, 2012.

XU M, WU ZY. Doença de Huntington na Ásia. **Chin Med J (Engl)**. 2015. 128: 1815–9.

ZACARIAS, Vanessa Daniele. **Síntese, caracterização e avaliação citotóxica de 3-Bromo flavonas**. 2017. 61 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2017.