



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

JOSÉ MESSIAS PERDIGÃO DOS SANTOS JUNIOR

**O USO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA PREVENÇÃO
DA DOENÇA DE PARKINSON: ANÁLISE
BIBLIOMÉTRICA E CRÍTICA DOS 100 ARTIGOS MAIS
CITADOS DA WEB OF SCIENCE E AVALIAÇÃO
NEUROPROTETORA DO AÇAÍ (EUTERPE OLERACEA)
EM RATOS WISTAR**

BELÉM

2022

JOSÉ MESSIAS PERDIGÃO DOS SANTOS JUNIOR

**O USO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA PREVENÇÃO
DA DOENÇA DE PARKINSON: ANÁLISE
BIBLIOMÉTRICA E CRÍTICA DOS 100 ARTIGOS MAIS
CITADOS DA WEB OF SCIENCE E AVALIAÇÃO
NEUROPROTETORA DO AÇAÍ (EUTERPE OLERACEA)
EM RATOS WISTAR**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Biotecnologia da
Universidade Federal do Pará, para obtenção do
grau de Doutor em Biotecnologia.

ORIENTADOR :

Hervé Louis Ghislain Rogez

COORIENTADOR:

Rafael Rodrigues Lima

BELÉM

2022

JOSÉ MESSIAS PERDIGÃO DOS SANTOS JUNIOR

**O USO DE COMPOSTOS FENÓLICOS NA PREVENÇÃO
DA DOENÇA DE PARKINSON: ANÁLISE
BIBLIOMÉTRICA E CRÍTICA DOS 100 ARTIGOS MAIS
CITADOS DA WEB OF SCIENCE E AVALIAÇÃO
NEUROPROTETORA DO AÇAÍ (EUTERPE OLERACEA)
EM RATOS WISTAR**

Data da apresentação: ____/____/____

Belém (PA)

BANCA EXAMINADORA :

Hervé Louis Ghislain Rogez
(PPGBIOTEC – Orientador)

Rafael Rodrigues Lima
(PPGFARMABIO – Co-orientador)

Júlio Cesar Pieczarka
(PPGBIOTEC – Membro interno)

Maria Elena Crespo Lopez
(PPGFARMABIO – Membro externo)

Cristiane do Socorro Ferraz Maia
(PPGFARMABIO – Membro externo)

Luanna de Melo Pereira Fernandes
(UEPA – Membro externo)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S237u Santos Junior, José Messias Perdigão dos.
O uso de compostos fenólicos na prevenção da doença de Parkinson: análise bibliométrica e crítica dos 100 artigos mais citados da web of science e avaliação neuroprotetora do açaí (*Euterpe oleracea*) em ratos Wistar. / José Messias Perdigão dos Santos Junior, . — 2022.
204 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof. Dr. Hervé Louis Ghislain Rogez
Coorientador(a): Prof. Dr. Rafael Rodrigues Lima
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Belém, 2022.
1. Fitoquímicos. 2. Doenças Neurodegenerativas. 3. Tratamento. I. Título.

CDD 616.833

**Dedico esta tese aos meus sobrinhos
queridos João, Gabi e Arthur para que
sirva de inspiração.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos Orixás que me abençoaram e guiaram durante toda essa pesquisa, Saravá! Em seguida, agradeço ao meu orientador Hervé Rogez e ao meu coorientador Rafael Lima que contribuíram com esta pesquisa com os seus conhecimentos adquiridos ao longo das suas jornadas científicas. Agradeço aos meus amigos Bruno Brito e Vinicius Carvalho por me ajudaram desde o início do projeto. Agradeço a Victória Chemelo, Paulo Mendes e Leonardo Bittencourt que me ajudaram em toda a parte experimental desta tese. Agradeço aos meus amigos do CVACBA e LABEF que transformaram o período de realização dessa pesquisa mais leve. Agradeço a professora Barbarella Macchi por todos os empréstimos do estereotáxico. Agradeço a professora Cristiane Maia que disponibilizou o LAFICO para as avaliações comportamentais. Agradeço ao programa de pós-graduação em biotecnologia da Universidade Federal do Pará e a CAPES pela possibilidade de realizar esta pesquisa com auxílio financeiro.

„É uma doença degenerativa, progressiva e irreversível. Mas a vida não é muito diferente.“

Paulo José, ator, portador da doença de Parkinson.

RESUMO

A doença de Parkinson é caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos com sintomas motores e não motores. O tratamento atual disponível não evita a progressão da doença e por isso tem se buscado novas alternativas para a sua prevenção. Os compostos fenólicos que estão presente em alimentos e bebidas de origem vegetal apresentam bioatividades incluindo atividade antioxidante e anti-inflamatória que podem contribuir para neuroproteção. O objetivo geral desta tese é avaliar parâmetros bibliométricos e os desenhos experimentais dos 100 artigos mais citados da WoS-CC sobre o uso de compostos fenólicos na doença de Parkinson e realizar um estudo laboratorial in vivo utilizando ratos Wistar expostos durante 15 dias a açaí antes da indução de sintomas semelhantes à doença de Parkinson através de 6-hidroxidopamina. Os 100 artigos mais citados da WoS-CC são predominantemente do continente asiático e da China, EGCG e o estresse oxidativo são o composto e alvo-terapêutico mais avaliado entre os 100 estudos. Os estudos laboratoriais in vitro e in vivo representam aproximadamente 70% da lista. Os resultados demonstrados entre os 100 artigos são decorrentes de concentrações e as vias de administração que não se assemelham ao consumo através da dieta. O pré-tratamento com açaí aumentou os níveis de GSH e diminuiu os níveis de MDA, além de prevenir danos a locomoção espontânea. Os resultados nos sugerem potencial neuroprotetor do açaí relacionado a sua composição de compostos fenólicos.

Palavras-chave: Fitoquímicos. doenças neurodegenerativas. Tratamento.

ABSTRACT

Parkinson's disease is characterized by the death of dopaminergic neurons with both motor and non-motor symptoms. The current treatment available does not prevent the progression of the disease and, therefore, new alternatives have been sought for its prevention. Phenolic compounds that are present in foods and beverages of plant origin have bioactivities including antioxidant and anti-inflammatory activity that may contribute to neuroprotection. The general objective of this thesis is to evaluate bibliometric parameters and experimental designs of the 100 most cited articles from WoS-CC on the use of phenolic compounds in Parkinson's disease and to carry out an *in vivo* laboratory study using Wistar rats exposed to açai for 15 days before induction of Parkinson's disease-like symptoms through 6-hydroxydopamine. The 100 most cited articles in WoS-CC are predominantly from the Asian continent and China, EGCG and oxidative stress being the most evaluated compound and therapeutic target among the 100 studies. *In vitro* and *in vivo* laboratory studies represent approximately 70% of the list. The results demonstrated among the 100 articles are due to concentrations and administration routes that do not resemble consumption through the diet. Pre-treatment with açai increased GSH levels and decreased MDA levels, in addition to preventing damage to spontaneous locomotion. The results suggest the neuroprotective potential of açai related to its composition of phenolic compounds.

Keywords: Phytochemicals. neurodegenerative diseases. Treatment.

Sumário

introdução	11
objetivos.....	16
Objetivo Geral	16
Objetivos específicos.....	16
CAPÍTULO 2: ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS IN PARKINSON'S DISEASE: A BIBLIOMETRIC ASSESSMENT OF THE 100 MOST CITED PAPERS	17
ABSTRACT	17
KEYWORDS: Bibliometric, Parkinson's Disease, Phenolic compound.....	17
ABREVIATURES	17
INTRODUCTION	19
MATERIALS AND METHODS	21
Search strategy and database	21
Data extraction.....	22
Statistical analysis.....	23
Quantitative and qualitative analysis	23
RESULTS	24
CONCLUSIONS	49
ACKNOWLEDGMENTS	49
CONFLICT OF INTEREST	49
DATA AVAILABILITY STATEMENT	50
REFERENCES	51

CAPÍTULO 3: UMA ANÁLISE CRÍTICA DAS CONCENTRAÇÕES DE COMPOSTOS FENÓLICOS TESTADAS EM MODELOS DE DOENÇA DE PARKINSON IN VITRO E IN VIVO	74
RESUMO.....	74
Palavras-chaves:	74
1. INTRODUÇÃO.....	75
2. MATERIAL E MÉTODO	77
2.1. Estratégia de busca	77
2.2. Critério de elegibilidade	77
2.3. Extração de dados.....	78
2.4. Extrapolação da dose administrada aos animais para humanos	78
2.5. Obtenção de dados de consumo médio diário e biodisponibilidade do PC ..	78
2.6. Comparação entre concentrações	78
3. RESULTADOS	79
4. DISCUSSÃO	110
5. CONCLUSÃO.....	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
CAPÍTULO 4: EFEITOS NEUROPROTETORES DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DO AÇAÍ (<i>E. OLERACEA</i>) EM RATOS WISTARS USANDO O MODELO 6-OHDA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	147
Resumo	147
1. INTRODUÇÃO.....	147
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	150
2.1. Açaí	150
2.2. Animais	150

2.3.	Dose administrada de açaí.....	150
2.4.	Pré-tratamento com açaí.....	151
2.5.	Administração intraestriatal de 6-OHDA.....	151
2.6.	Cuidados pós-operatório	152
2.7.	Avaliação comportamentais	152
2.7.1.	Campo Aberto.....	152
2.7.2.	Plano Inclinado.....	152
2.8.	Coleta e preparo de amostras	153
2.9.	Análise bioquímica oxidativa.....	153
2.9.1.	Determinação de Substâncias Reativas de Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)	
	153	
2.9.2.	Mensuração dos níveis de glutathiona reduzida (GSH)	153
2.9.3.	Avaliação da Capacidade Antioxidante Equivalente de Trolox (TEAC)	154
2.10.	Análise Estatística	154
3.	RESULTS.....	155
	O pretratamento com açaí em modelo animal da doença de Parkinson apresenta efeitos em parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo.....	155
	O pré-tratamento com açaí previne prejuízos motores induzidos por 6-OHDA em modelo animal da doença de Parkinson	156
4.	DISCUSSÃO	156
5.	CONCLUSÃO.....	163
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	165
	Discussão	195
	perspectivas	198
	CONCLUSÃO.....	199
	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	200

INTRODUÇÃO

O Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos e o acúmulo de corpos de Lewy em neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta. Os mecanismos por trás da morte de neurônios dopaminérgicos e o acúmulo de corpos de Lewy inclui estresse oxidativo, neuroinflamação e fibrilas de α -sinucleína (Rocha et al., 2018).

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em humanos após a doença de Alzheimer, acometendo cerca de 45 milhões de pessoas no mundo (Abushouk et al., 2017). Os portadores da doença de Parkinson representam 1% população mundial abaixo de 50 anos e 4% da população mundial abaixo de 65 anos (Srivastav et al., 2017).

Os casos de doenças de Parkinson podem ser divididos em casos familiares ou esporádicos. Os casos familiares da doença de Parkinson, que representam cerca de 15%, ocorrem por mutações genéticas e os casos de doença de Parkinson esporádicos ocorrem por interações desconhecidas genéticas e/ou fatores de riscos ambientais (Ammal Kaidery & Thomas, 2018).

A doença de Parkinson apresenta sintomas motores e não-motores. Os sintomas motores incluem bradicinesia, rigidez, tremor, instabilidade postural, prejuízo na marcha e mudanças postural que se manifestam como festinação. As terapias disponíveis incluem inibidores da enzima monoamina oxidase tipo B (selegilina ou rasagilina), anticolinérgicos, β -bloqueadores (propranolol, clozapina) e antagonistas do receptor de NMDA (amantadina). A progressão dos sintomas motores é acompanhada por terapias que envolvem agonistas da dopamina e levodopa (Connolly & Lang, 2014).

Os sintomas não-motores da doença de Parkinson incluem depressão, distúrbio do sono, anormalidades sensoriais, disfunções autônomas e declínio cognitivo e podem

preceder o início dos sintomas motores por muitos anos (Dextera & Jenner, 2013). As terapias disponíveis incluem inibidores da colinesterase para demência, antidepressivos e pramipexol para depressão, injeções de toxina botulínica para sialorreia e clozapina para alucinações (Connolly & Lang, 2014).

As terapias disponíveis atualmente não impedem a progressão da doença de Parkinson. As substâncias que previnem a morte de neurônios dopaminérgicos e assim impedem a progressão da doença de Parkinson são alvo de inúmeras pesquisas em desenvolvimento (Abushouk et al., 2017).

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários dos vegetais, essenciais para o crescimento, defesa e reprodução, sendo também sintetizados em resposta às condições de estresse como: exposição às radiações UV, infecções, ferimentos, ataque de pragas. Eles são sintetizados por duas vias metabólicas: chiquimato e/ou acetate (Cheynier et al., 2013).

Em termos de estrutura química, os compostos fenólicos possuem a característica comum de ter pelo menos um anel aromático ligado a um ou mais grupos hidroxilas. Mais de 10.000 estruturas de compostos fenólicos são conhecidas desde moléculas simples até as estruturas altamente polimerizadas (Tsimogiannis & Oreopoulou, 2019).

Os compostos fenólicos podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química principalmente em ácidos fenólicos, flavanoides, estilbenos e lignanas. Eles estão presentes em alimentos e bebidas de origem vegetal como frutas, legumes, cereais, vinhos e chocolates (Cheynier et al., 2013).

O papel dos compostos fenólicos na doença de Parkinson foi buscado na WoS-CC. A estratégia de busca sem restrição de ano, idioma e metodologia, recuperou 2,733 artigos sobre o assunto. Foram selecionados utilizando critérios de elegibilidade os 100

artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson devido a influência que o número de citação apresenta no desenvolvimento da pesquisa.

A lista dos 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson da WoS-CC destacam a Ásia e a China como o continente e o país que mais publicam sobre o assunto, o composto EGCG e o estresse oxidativo são o composto e o alvo-terapêutico mais avaliados.

Além disso, os resultados apresentados pelos 100 artigos mais citados demonstram que os compostos fenólicos na doença de Parkinson podem atuar em processos celulares que ocasionam a neurodegeneração, peroxidação lipídica, mediadores inflamatórios, modulação da expressão gênica e ativação de enzimas antioxidantes regulada pela via Nrf2 (Capítulo 2).

Os compostos fenólicos após o consumo apresentam absorção variável, pois eles apresentam considerável diversidade estrutural que influencia na sua biodisponibilidade. As formas agliconas podem ser diretamente absorvidas ao longo da passagem pelo trato gastrointestinal. Entretanto, muitos compostos fenólicos estão presentes nos alimentos na forma conjugada e precisam ser hidrolisados e/ou biotransformados por enzimas intestinais e/ou da microflora do cólon para então serem absorvidas e atingirem os órgãos (Cozzolino, 2016).

A penetração dos compostos fenólicos e dos seus metabólitos no cérebro depende da capacidade de se ligarem a transportadores de efluxo cerebral como a *p*-glicoproteína e da lipofilicidade presentes na barreira hemato-encefálica. Compostos com menor polaridade penetram com mais facilidade na barreira hemato-encefálica. Após penetração, os compostos fenólicos e seus metabólitos não se localizam em uma região específica do cérebro e atingem concentrações menores do 1 nmol/g de tecido cerebral (Pandareesh et al., 2015).

A análise crítica das concentrações avaliadas entre os 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson demonstram que pouco se sabe sobre os efeitos neuroprotetores dos compostos fenólicos em concentrações e estruturas que atingem o cérebro. Além disso, os estudos com desenho experimental *in vivo* utilizando como modelo ratos ocorrem com a administração de doses acima das quantidades consumidas diariamente de compostos fenólicos (Capítulo 3).

O açaí, fruto do açaizeiro (*Euterpe oleracea*) que pode ser encontrada ao longo da bacia amazônica, caracterizado como drupa séssil, de forma globulosa, arredondada, com um diâmetro de 1 a 2 cm e um peso médio de 0,8 a 2,3 g e de cor violeta/púrpura muito escura quando maduro (*variedade Preto*) apresenta alta concentração de compostos fenólicos (Bichara & Rogez, 2011).

Os compostos fenólicos majoritários do açaí são as antocianinas cianidina-3-rutinosídeo e cianidina-3-glicosídeo, seguido dos compostos não-antociânicos pertencente as classes das flavonas e flavonols homoorientina, orientina e taxifolina deoxihexose (Dias et al., 2012, 2013).

A composição diversa e a concentração elevada de compostos fenólicos proporcionam alta capacidade antioxidante do suco de açaí seja mensurada pelo método ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) ou TOSC (Total Oxidant Scavenging Capacity) comparado com outras frutas (Yamaguchi et al., 2015).

O açaí *in vitro* exibe alta atividade antioxidante contra radicais livres, incluindo radical 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS•+). O açaí comparado com outras 15 frutas amazônicas demonstrou maior capacidade de retenção do radical ABTS através do método Trolox Equivalent Antioxidant Capacity / Capacidade Antioxidante Equivalente ao Trolox (TEAC) (André et al., 2010).

Além disso, também *in vitro* o açaí reduziu os danos causados por estresse oxidativo e inflamatório induzido em células de micróglia, bem como, inibiu o desenvolvimento de carcinoma de células transicionais de camundongos Swiss machos (Poulose et al., 2012).

A atividade antioxidante do açaí após o consumo em humanos foi demonstrada em um estudo com 19 indivíduos saudáveis com 52 anos de idade. Foi reportado diminuição da peroxidação lipídica, bem como aumento da atividade antioxidante no soro, aumentando a proteção celular contra o estresse oxidativo comum em idosos (JENSEN et al., 2008).

Sampaio et al. (2006) avaliaram os benefícios do açaí no corpo humano. Um grupo de 30 homens recebeu uma dieta que incluía a ingestão de açaí por 28 dias. Os resultados demonstraram que a ingestão diária de açaí tem um impacto positivo na redução da oxidabilidade de LDL e uma tendência de aumentar a capacidade antioxidante do plasma, sugerindo um efeito protetor contra doenças cardiovasculares.

Como visto, o açaí devido a sua composição em compostos fenólicos apresenta propriedades bioativas de interesse para o tratamento da doença de Parkinson, como atividade antioxidante e anti-inflamatória. Para avaliar o efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos do açaí em doses nutricionais foi realizado um estudo com desenho experimental laboratorial *in vivo* utilizando ratos Wistar e modelo 6-OHDA da doença de Parkinson (Capítulo 4).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos do açaí na doença de Parkinson.

Objetivos específicos

- Identificar e analisar parâmetros bibliométricos dos 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson da WoS-CC.
- Avaliar as concentrações e doses administradas nos 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson da WoS-CC.
- Verificar o efeito neuroprotetor do açaí em modelo 6-OHDA da doença de Parkinson in vivo utilizando ratos Wistar.

CAPÍTULO 2: ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS IN PARKINSON'S DISEASE: A BIBLIOMETRIC ASSESSMENT OF THE 100 MOST CITED PAPERS

José Messias Perdigão^a, Bruno José Brito Teixeira^a, Daiane Claydes Baia-da-Silva^b, Priscila Cunha Nascimento^b, Rafael Rodrigues Lima^b, Hervé Rogez^{a*}

^aCentre for Valorization of Amazonian Bioactive Compounds, Federal University of Pará, Belém, PA, Brazil

^bLaboratory of Functional and Structural Biology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Pará, Belém, PA, Brazil

*Corresponding author at: Centre for Valorization of Amazonian Bioactive Compounds (CVACBA), Federal University of Pará, Av. Perimetral da Ciência, km 01, Belém 66075-750, Brazil. E-mail address: frutas@ufpa.br (H. Rogez).

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to identify and characterize the 100 most cited articles on Parkinson's disease (PD) and phenolic compounds (PCs).

Methods: Articles were selected in the Web of Science Core Collection up to January 2022 based on predetermined inclusion criteria, and the following bibliometric parameters were extracted: the number of citations, title, keywords, authors, year, study design, tested PC and therapeutic target. MapChart was used to create worldwide networks, and VOSviewer software was used to create bibliometric networks. Descriptive statistical analysis was used to identify the most researched PCs and therapeutic targets in PD.

Results: The most cited article was also the oldest. The most recent article was published in 2020. Asia and China were the continent and the country with the most articles in the list (55% and 29%, respectively). In vitro studies were the most common experimental designs among the 100 most cited articles (46%). The most evaluated PC was epigallocatechin. Oxidative stress was the most studied therapeutic target.

Conclusion: Despite the demonstrations in laboratorial studies, the results obtained point to the need for clinical studies to better elucidate this association.

KEYWORDS: Bibliometric, Parkinson's Disease, Phenolic compound

ABREVIATURES

Abbreviations: 5-HT = serotonin, 6-OHDA = 6-Hydroxydopamine, α -syn = α -synuclein,

AChE = Acetylcholinesterase, Akb = Protein kinase B, ARE = Antioxidant response element, Bax = BCL2 Associated X, BBB = Blood–brain barrier, BCL2 = BCL2

Apoptosis Regulator, BDNF = Brain-derived neurotrophic factor, BTE = Black tea extract,

CaMKII = Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CAT = Catalase, C-Jun = Protein encoded by the JUN gene, COMT = Catechol O-methyltransferase, Cyt c = Cytochrome c, DA = Dopamine, DARPP-32 = Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein-32, EGCG = Epigallocatechin gallate, ERK 1/2 = Extracellular signal-regulated kinases, GDNF = Glial cell-derived neurotrophic factor, GPx = Glutathione peroxidase, GSH = Glutathione, GSK-3 β = Glycogen synthase kinase-3 β , GTP = Green tea polyphenols, HMOX1 = Heme oxygenase-1, HVA = Homovanillic acid, IFN- γ = Interferon-gamma, IL = Interleukin, iNOS = Nitric oxide synthase, JNK 1/2 = c-Jun N-terminal kinase, Keap1 = Kelch-like ECH-associated protein 1, LDH = Lactate dehydrogenase, MAO-Bis = monoamine oxidase type B inhibitors, MDA = Malondialdehyde, MMP = Mitochondrial Membrane Potential, mRNA = Messenger ribonucleic acid, NDGA = Nordihydroguaiaretic acid, NF- κ B = Nuclear factor-kappa B, NO = Nitric oxide, NQO1 = NAD(P)H:quinone oxidoreductase, Nrf-2 = Erythroid nuclear factor-2 related to factor 2, P38 = p38 mitogen-activated protein kinases, PCa = Carbonyl protein, PC = Phenolic compound, PD = Parkinson's disease, PIK-3 = Phosphoinositide 3-kinase, PKC = Protein kinase C, PLA2 = Phospholipase A2, ROS = Reactive oxygen species, SMAC = Second mitochondria-derived activator of caspase, SOD = Superoxide dismutase, TBARS = Thiobarbituric acid reactive substances, TCM = Traditional Chinese medicine, TH = Tyrosine hydroxylase, TH-ir = TH-immunoreactive, TNF- α = Tumor necrosis factor alpha, TRAP = Total reactive antioxidant potential, VOSviewer = Visualization of Similarities Viewer, WoS-CC = Web of Science Core Collection

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is characterized by neurodegeneration and the presence of Lewy bodies, formed by α -synuclein (α -syn) fibrils, in the dopaminergic neurons (DNs) of the pars compacta of the substantia nigra of the brain [1].

More than 10 million people worldwide are affected by PD. The prevalence of PD is approximately 0.3% in the general population, but this percentage increases to 1% and > 3% in adults over 60 years and 80 years, respectively (Balestrino & Schapira, 2020). The sum of the prevalences of PD in the 15 most popular nations in the world could reach 9 million people in 2030, approximately double the current prevalence, owing to population aging and advances in the treatment of PD (Dorsey et al., 2007).

The increase in prevalence influences the increase in the costs of the disease (Dorsey et al., 2007). Direct and indirect costs of PD are derived from drug and nondrug treatment, the payment of social security, the loss of productivity and income, hospitalizations, and laboratory tests. In the USA, the cost of the PD reached approximately USD 52 billion per year (Marras et al., 2018) while in Europe, the cost reached EUR 13.9 billion in 2010 (Gustavsson et al., 2011). In Japan, the direct cost per patient was approximately USD 37,994, and the indirect cost was approximately USD 25,356 (Yamabe et al., 2018).

Current drug treatment for symptom reduction or control includes dopaminergic pharmacological targets such as L-dopa; catechol-O-methyltransferase inhibitors; monoamine oxidase type B inhibitors (MAO-BIs); dopamine (DA) agonists; and non-dopaminergic pharmacological targets such as istradefylline, safinamide, clozapine and amantadine (Poewe et al., 2017).

Unfortunately, the treatment of PD has side effects, such as impulsive and compulsive behaviors, nausea and hallucinations, due to the hyperstimulation of dopaminergic receptors and the serotonergic and cholinergic systems, which results in disturbances in the limbic and frontal cortical structures. In addition to side effects, drug treatment does not prevent disease progression (Connolly & Lang, 2014).

This fact has motivated the search for new substances and the development of neuroprotective drugs that prevent the death of DNs and delay the progression of the disease while causing fewer side effects (Reglodi et al., 2017a). Furthermore, investing in treatments that delay disease progression by up to 20% could result in monetary benefits of USD 60,657 per patient (Johnson et al., 2013).

In this context, MAO-BIs (rasagiline and selegiline) (Smith et al., 2015), coenzyme Q10 (Flint Beal et al., 2014), creatine monohydrate (Kiebert et al., 2015), monoclonal antibodies directed against different parts of α -syn, (Bergström et al., 2016), tocopherol, vitamin C (Rijk, n.d.), docosahexaenoic acid (Cieslik et al., 2013) and phenolic compounds (PCs) have been gaining attention through demonstrations of their neuroprotective properties.

PCs are secondary plant metabolites that have at least one hydroxyl linked to an aromatic ring in their chemical structure, and they are synthesized by two metabolic pathways: the shikimate and/or acetate pathways (Cheynier et al., 2013). PCs can be classified according to their chemical structure mainly into flavonoids, phenolic acids, lignans and stilbenes (Vuolo et al., 2018).

PCs can act on cellular mechanisms that cause DN degeneration through the modulation of gene expression and the activation of antioxidant enzymes regulated by the

nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NrF2) pathway, thus suggesting great neuroprotective potential for PD (Hussain et al., 2018; Kujawska & Jodynys-Liebert, 2018a; Magalingam et al., 2015a).

The number of citations is a bibliometric parameter that indirectly indicates quality, impact, productivity and prestige (Baldiotti et al., 2021). Bibliometric analysis makes it possible to identify the most cited articles and, based on that, characterize the scientific production in the area of interest (Karoari et al., 2021). Bibliometric analyses on PD have already been performed (Bala & Gupta, 2013; T. Li et al., 2008; Pajo et al., 2020a; Robert et al., 2019), but the role of PCs has not been addressed.

The identification and characterization of scientific production through bibliometric parameters could contribute to the understanding of the development and direction of research on PD and PCs. Thus, this study aimed to identify and characterize the 100 most cited papers on PCs in PD.

MATERIALS AND METHODS

Search strategy and database

The paper search was carried out using the Web of Science Core Collection (WoS-CC). The search terms are detailed in Table 1.

Table 1 Search strategy

Database	Section
Web of Science	Core Collection
Search strategy	
TS = ("Phenolic compound" OR "phenolic acid" OR "benzoic acid" OR "hydroxycinnamic acid" OR flavonoid OR anthocyanin OR flavanol OR flavonol OR flavanone OR flavone OR isoflavone OR tannin OR coumarin OR lignan OR quinone OR stilben OR curcuminoid OR provinol OR phenol OR polyphenol OR "polyphenolic antioxidant compound") AND	

TS = (“Lewy Body” OR Parkinson OR “Parkinson Disease” OR
Parkinsonism OR “neurodegenerative disease” OR synuclein)

Papers published up to 20 January 2022 were searched with no restriction for language, publication year range, or methodology selection. Two researchers selected papers until the 100th most cited paper was found. Disagreements were resolved by the concordance method.

Data extraction

The articles were selected based on the following inclusion criteria: the words PD or PC or their synonyms (Table 1) were present in the title and/or abstract and/or keywords, tests were carried out only with PD models, tests were carried out with natural PCs, and pure PCs or the major PC (in the case of extracts) were identified and quantified. Conference papers and editorial papers were excluded.

The 100 most cited papers list was compiled in descending order based on the number of citations in the WoS-CC. In the event of a tie, the ranking was based on the highest citation density (the number of citations per year).

The article citation count, article title, publication year, study design, names of authors, the continent and country of origin, keywords, tested PC, tested therapeutic target and results of the top 100 most cited articles were recorded. The country of origin was determined by the published corresponding address.

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis of the data extracted as described in the previous section was performed using the number of citations as the main variable. MapChart was used to represent the number of publications by country and continent. Articles were grouped according to the year of publication in 3-year periods.

Study designs were classified as follows: bibliographic studies, laboratory studies (in vitro, in vivo, in situ, ex vivo) and observational studies. Furthermore, compounds were classified according to the subclass determined in the Phenol Explorer database.

Quantitative and qualitative analysis

Visualization of Similarities Viewer (VOSviewer) software was used to generate coauthor ship and author keyword co-occurrence cluster maps (van Eck & Waltman, 2010).

The analysis units used were author name in the coauthor ship cluster maps and author keyword in the co-occurrence networks. Author names were linked to each other based on the number of joint authors, and author keywords were linked by occurrence. Units were included when they appeared in at least one of the 100 most cited articles in both networks.

The terms were organized into clusters, with each cluster represented by a color. More important terms had larger circles, and strongly related terms were positioned close to each other. Moreover, lines were drawn between items to indicate relations, with thicker lines indicating a stronger link between 2 items (van Eck & Waltman, 2010).

RESULTS

Through the search strategy used (Table 1), 2,273 articles were obtained. After listing the articles in descending order on the basis of the number of citations, 530 articles were screened by the eligibility criteria, of which 430 articles were excluded for not directly addressing PD and/or PCs (the titles of excluded articles can be found in the supplementary material), resulting in the 100 most cited articles on PD and PCs (Table 2). The position of articles in the list was based on the number of citations in the WoS-CC and the citation density.

Table 2 The 100 most cited articles on Parkinson's disease and phenolic compounds

R¹	Author (Reference)	Number of citations in the WoS- CC²	Study design	Pure compound(s) or major compound(s) in the extract (up to nine)	Therapeutic targets	Neuroprotective effects
1	Levites et al. (Levites et al., 2001)	434	Laboratorial (in vivo)	EGCG	Oxidative stress	Prevented DN loss, reduced TH levels, and increased SOD and CAT activity
2	Zhu et al. (Zhu et al., 2004)	339	Laboratorial (in vitro)	Baicalein	α -Syn fibrils	Inhibited the formation and disaggregation of α -syn fibrils
3	Levites et al. (Levites, Amit, et al., 2002)	317	Laboratorial (in vitro)	EGCG	Oxidative stress	Decreased cell death through PKC stimulation and gene modulation
4	Zbarsky et al. (Zbarsky et al., 2005)	306	Laboratorial (in vivo)	Curcumin Naringenin Quercetin Fisetin #	Oxidative stress	Curcumin and naringenin prevented the reduction in TH-positive cell levels and DA
5	Levites et al. (Levites, Youdim, et al., 2002)	245	Laboratorial (in vitro)		Oxidative stress	Inhibited both the nuclear translocation and the binding activity of NF- κ B
6	Bureau et al. (Bureau et al., 2008)	203	Laboratorial (in vitro)	Resveratrol Quercetin	Neuroinflammation	Both reduced inflammation-mediated apoptotic death
7	Caruana et al. (Caruana et al., 2011)	178	Laboratorial (in vitro)	14 natural PCs and BTE	α -Syn fibrils	Baicalein, EGCG, myricetin, NDGA and BTE were classified as being the best combined inhibitors and disaggregators of

8	Mercer et al. (Mercer et al., 2005)	178	Laboratorial (in vitro)	Catechin Quercetin Chrysin Puerarin Naringenin Genistein Curcumin	Oxidative stress	α -syn fibrils All attenuated the apoptotic lesions of mesencephalic DNs. Catechin also reduced the injury produced by hydrogen peroxide, 4-hydroxynonenal, rotenone and 6-OHDA
9	Mythri et al. (Mythri & Bharath, 2012)	175	Bibliographic		Oxidative stress neuroinflammation α -Syn fibrils	Acted on oxidative/nitrosative stress, mitochondrial dysfunction and protein aggregation
10	Khan et al. (Khan et al., 2010)	172	Laboratorial (in vivo)	Resveratrol	Oxidative stress	Increased antioxidant status; decreased DA loss; and attenuated the elevated level TBARS, PCa and PLA2 activity
11	Aquilano et al. (Aquilano et al., 2008)	170	Bibliographic	#	Oxidative stress neuroinflammation	Antioxidant and anti-inflammatory agents based on PCs were proposed for the treatment of PD
12	Uversky et al. (Uversky et al., 2010)	164	Laboratorial (in vitro)	48 flavonoids belonging to several classes	α -Syn fibrils	Eriodictyol, gossypetin, baicalein and 5,6,7,4'-tetrahydroxyflavone bound and stabilized α -syn in its native unfolded conformation
13	Gao et al. (Gao et al., 2012)	160	Observational	#	Oxidative stress	Men with high consumption of foods rich in flavonoids, mainly anthocyanins, were less likely to develop PD during 20-22 years of follow-up
14	Guo et al. (S. Guo et al., 2005)	158	Laboratorial (in vitro)	#	Oxidative stress	Sequestered ROS, inhibited PKC/ERK1/2 and NF- κ B, and modulated cell death and survival genes
15	Pandey et al. (Pandey et al., 2008)	156	Laboratorial (in vitro)	Curcumin	α -Syn fibrils	Inhibited α -syn fibril aggregation, disaggregated preforms and increased the solubility of α -syn fibrils in cells
16	Okawara et al.	151	Laboratorial	Resveratrol	Oxidative stress	Prevented ROS accumulation, depleted

	(Okawara et al., 2007)		(in vitro)			GSH, decreased DN _s and increased the absorption of propidium iodide
17	Datla et al. (Datla et al., 2001)	145	Laboratorial (in vivo)	Tangeretin	Oxidative stress	Showed evidence of crossing the BBB and reduced the loss of both TH cells and the striatal DN content
18	Li et al. (R. Li et al., 2004)	144	Laboratorial (in vivo)	EGCG	Neuroinflammation	Inhibited the activation of microglial secretion of NO and TNF- α through the downregulation of NO synthase and TNF- α expression
19	Wruck et al. (Wruck et al., 2007)	138	Laboratorial (in vitro)	Luteolin	Oxidative stress	Conferred neuroprotection against oxidative stress via Nrf-2
20	Hong et al. (Hong et al., 2008)	132	Laboratorial (in vitro)	Baicalein	α -Syn fibrils	Oligomers did not form fibrils even after a long time of incubation; they were globular species that were quite compact and extremely stable
21	Bournival et al. (Bournival et al., 2009)	131	Laboratorial (in vitro)	Resveratrol Quercetin	Oxidative stress	Both decreased apoptotic neuronal activity by acting on the expression of the pro- and anti-apoptotic genes Bax and BCL2
22	Lou et al. (Lou et al., 2014)	130	Laboratorial (in vitro and in vivo)	Naringenin	Oxidative stress	Increased Nrf-2 protein levels and activated ARE pathway genes
23	Guo et al. (S. Guo et al., 2007)	130	Laboratorial (in vivo)	#	Oxidative stress	Prevented the increase in ROS and NO levels, lipid peroxidation, nitrite/nitrate content, inducible iNOS and protein-bound 3-nitro-tyrosine
24	Chao et al. (Chao et al., 2008)	125	Laboratorial (in vitro)	Oxyresveratrol	Oxidative stress	Reduced LDH release, caspase-3 activity and ROS generation
25	Zhang et al. (Z. Zhang et al., 2012)	122	Laboratorial (in vitro)	Baicalein	Oxidative stress	Increased transcriptional Nrf2/HMOX-1 expression and decreased Keap1, attenuating apoptosis

26	Mu et al. (Mu et al., 2009)	121	Laboratorial (in vitro and in vivo)	Baicalein	Oxidative stress	Prevented apoptosis and promoted neurite outgrowth, attenuated muscle tremor and increased the number of TH-positive neurons
27	Karuppagounder et al. (Karuppagounder et al., 2013)	120	Laboratorial (in vivo)	Quercetin	Oxidative stress	Reduced unilateral rotations, attenuated the loss of striatal DNs and oxidized nigral DNs, reduced GSH activity, increased CAT and SOD activity, and regulated mitochondrial complex I activity
28	Lu et al. (Lu et al., 2008)	118	Laboratorial (in vivo)	Resveratrol	Oxidative stress	Protected against motor deficit, hydroxyl radical generation and neuronal loss
29	Lorenzen et al. (Lorenzen et al., 2014)	117	Laboratorial (in vitro)	EGCG	α -Syn fibrils	Inhibited α -syn fibril toxicity, moderately reduced membrane binding and immobilized the C-terminal tail of the oligomer
30	Zhang et al. (F. Zhang et al., 2010)	117	Laboratorial (in vitro)	Resveratrol	Neuroinflammation	Inhibited microglial activation and subsequently reduced pro-inflammatory factor release
31	Zhang et al. (Z. J. Zhang et al., 2011)	113	Laboratorial (in vitro and in vivo)	Quercetin	Neuroinflammation	Inhibited the overproduction of NO and the overexpression of iNOS and downregulated the overexpression of pro-inflammatory genes
32	Patil et al. (Patil et al., 2014)	111	Laboratorial (in vivo)	Apigenin Luteolin	Oxidative stress	Both protected DNs, probably by reducing oxidative damage, neuroinflammation and microglial activation and enhancing neurotrophic potential
33	An et al. (An et al., 2006)	111	Laboratorial (in vitro)	Protocatechuic acid	Oxidative stress	Increased cell viability and SOD and CAT activity and attenuated apoptosis
34	Nie et al. (Nie, Jin, et al., 2002)	110	Laboratorial (in vitro)	Catechin EGCG Epicatechin	Oxidative stress	EGCG or epicatechin gallate led to apoptotic inhibition, while other catechins had little protective effect against cell death

				EGC Epicatechin gallate Curcumin		
35	Jagatha et al. (Jagatha et al., 2008)	108	Laboratorial (in sílico and in vitro)		Oxidative stress	Restored the depletion of GSH levels, protected against protein oxidation and preserved mitochondrial complex I activity
36	Strathearn et al. (Strathearn et al., 2014)	105	Laboratorial (in vitro)	#	Oxidative stress	Extracts rich in anthocyanins and proanthocyanidins exhibited greater neuroprotective activity than extracts rich in other PCs
37	Kim et al. (H. G. Kim et al., 2010)	102	Laboratorial (in vitro and in vivo)	#	Oxidative stress	Regulated ROS, NO generation, Bcl-2 and Bax proteins, mitochondrial membrane depolarization, and caspase-3 activation and prevented bradykinesia and ND damage
38	Nie et al. (Nie, Cao, et al., 2002)	100	Laboratorial (in vitro)	EGCG	Oxidative stress	Exerted significant protective effects against cell apoptosis. EGCG was more effective than the GTP mixture
39	Zhang et al.(Z. Zhang et al., 2015)	98	Laboratorial (in vitro and in vivo)	Protocatechuic acid Chrysin	Oxidative stress	When used in combination increased neuroprotective effects through a combination of cellular mechanisms of antioxidant and anti-inflammatory cytoprotection
40	Vauzour et al. (Vauzour et al., 2010)	98	Laboratorial (in vitro)	Caffeic acid Tyrosol <i>p</i> -Coumaric acid	Oxidative stress	All induced more powerful neuroprotective effects than those observed for flavonoids
41	Pan et al. (Pan, Jankovic, et al., 2003)	94	Bibliographic	EGCG	Oxidative stress	Studies to understand biological activities and health benefits are still very limited. Further studies are needed to assess safety and efficacy in humans and determine neuroprotective mechanisms

42	Meng et al. (Meng et al., 2009)	93	Laboratorial (in vitro)	48 flavonoids belonging to several classes	α -Syn fibrils	Baicalein, eriodictol, and 6-hesperidin were classified as strong inhibitors of α -syn fibrils
43	Tamilselvam et al. (Tamilselvam et al., 2013)	90	Laboratorial (in vitro)	Hesperidin	Oxidative stress	Attenuated the loss of mitochondrial membrane potential; ROS generation; the depletion of GSH; enhanced activities of CAT, SOD, and GPx; the upregulation of Bax, cyt C, and caspases 3 and 9; and the downregulation of Bcl-2
44	Jimenez-Del-Rio et al. (Jimenez-Del-Rio et al., 2010)	90	Laboratorial (in vivo)	Gallic acid Ferulic acid Caffeic acid Coumaric acid Propyl gallate Epicatechin EGC EGCG Baicalein	Oxidative stress	Locomotive activity was significantly recovered, although the times of effectiveness differed among compounds
45	Cheng et al. (Cheng et al., 2008)	90	Laboratorial (in vivo)	Baicalein	Oxidative stress	Increased DA, HVA and 5-HT levels; increased TH-ir neurons; and inhibited oxidative stress and astroglial reaction
46	Long et al. (Long et al., 2009)	89	Laboratorial (in vivo)	Resveratrol	Oxidative stress	Improved climbing ability and extended the average lifespan
47	Chen et al. (H. Q. Chen et al., 2008)	85	Laboratorial (in vitro)	Luteolin	Neuroinflammation	Attenuated the decrease in DA uptake and the loss of TH-ir neurons and inhibited microglial activation and excessive production of TNF- α , NO and SOD
48	Liu et al. (L. X. Liu et al., 2008)	84	Laboratorial (in vivo)	Genistein	Oxidative stress	Prevented DN loss through enhancing BCL-2 gene expression.
49	Molina-Jiménez et al. (Molina-	79	Laboratorial (in vitro)	Fraxetin Myricetin	Oxidative stress	Both restored the GSH redox ratio and decreased the levels of lipid peroxidation

	Jiménez et al., 2004)					
50	Magalingam, Radhakrishnan, Haleagrahara (Magalingam et al., 2015b)	75	Laboratorial (in vivo and in vitro)	#	α -Syn fibrils Oxidative stress Neuroinflammation Mitochondrial dysfunction	Gaps were identified in understanding the mechanism why flavonoids protect neuronal cells; few clinical studies showing evidence of the neuroprotection of PCs in patients with PD
51	Ye et al. (Ye et al., 2012)	75	Laboratorial (in vitro)	EGCG	Oxidative stress	Increased cell viability and SOD1 and GPX1 mRNA expression, decreased ROS production and upregulated PGC-1 α mRNA expression
52	Anusha, Sumathi, Joseph (Anusha et al., 2017)	73	Laboratorial (in vivo)	Apigenin	Neuroinflammation	Attenuated the upregulation of NF- κ B gene expression; inhibited the release of TNF- α , IL-6 and iNOS-1; prevented the reduction in BDNF and GDNF mRNA expression; downregulated α -syn aggregation; and upregulated the TH protein expression
53	Cui, Li, Zhu (Cui et al., 2016)	72	Laboratorial (in vivo)	Curcumin	Oxidative stress	Alleviated motor dysfunction, increased TH activity and GSH levels, reduced ROS and MDA content, and restored the expression levels of HMOX-1 and NQO1
54	Ardah et al. (Ardah et al., 2014)	72	Laboratorial (in vitro)	Gallic acid	α -Syn fibrils	Binds to soluble oligomers with no β -sheet content and stabilized their structure
55	Bournival et al. (Bournival et al., 2012)	72	Laboratorial (in vitro)	Quercetin Sesamin	Neuroinflammation	Both defended against increases in IL-6, IL-1 β and TNF- α mRNA and reduced the expression of iNOS and mitochondrial superoxide radicals
56	Yu et al. (Yu et al., n.d.)	72	Laboratorial (in vivo and in	Curcumin	Oxidative stress	Improved behavioral deficits, enhanced the survival of TH ⁺ neurons, inhibited the

			vitro)			phosphorylation of JNK1/2 and C-Jun and cleaved caspase-3
57	Vauzour et al. (Vauzour et al., 2008)	71	Laboratorial (in vitro)	Pelargonidin Quercetin Hesperetin Caffeic acid 4'-O-Me derivatives of Catechin Epicatechin	Oxidative stress	No neuroprotective effects were observed with O-methylated flavan-3-ols. Concentrations above 0.3 μ M of quercetin were toxic
58	Chaturvedi et al. (Chaturvedi et al., 2006)	71	Laboratorial (in vivo)	#	Oxidative stress	Increased the number of TH-ir neurons, the level of TH protein and the expression of TH mRNA in the substantia nigra. Improved motor and neurochemical deficits when BTE was given before 6-OHDA
59	Zhang et al. (Z. T. Zhang et al., 2010)	70	Laboratorial (in vivo and in vitro)	Morin	Oxidative stress	Attenuated apoptosis, ROS formation, behavioral deficits and DN death
60	Sriraksa et al. (Wattanathorn et al., 2012)	68	Laboratorial (in vivo)	Quercetin	Oxidative stress	Improved motor deficits; increased DN density; increased SOD, CAT and GPx activity; and decreased AChE activity and MDA levels
61	Wang et al. (Wang et al., 2005)	68	Laboratorial (in vitro)	Genistein	Neuroinflammation	Attenuated the decrease in DA and TH-neurons; inhibited microglial activation and the production of TNF- α , NO and superoxide
62	Kim et al. (H.-J. Kim et al., 2009)	67	Laboratorial (in vitro)	Naringin	Mitochondrial dysfunction	Blocked the phosphorylation of JNK and P38, prevented changes in BCL2 and BAX expression, and reduced the activity of caspase 3 and the cleavage of caspase 9

63	Chen et al. (Y. Chen et al., 2015)	66	Laboratorial (in vivo)	Piceid	Oxidative stress	Attenuated motor deficits; prevented the changes induced in the levels of GSH, thioredoxin, ATP, MDA and SOD in the striatum; and rescued DN degeneration
64	Liu et al. (Y. Liu et al., 2014)	66	Laboratorial (in vitro)	Gallic acid	α -Syn fibrils	Stabilized the extended native structure and interacted with α -syn transiently, inhibiting fibril formation
65	Zhang et al. (Z. J. Zhang et al., 2012)	66	Laboratorial (in vivo and in vitro)	Chrysin	Neuroinflammation Oxidative stress	Decreased IL-1 β and TNF- α gene expression and inhibited NO production and iNOS expression
66	Haleagrahara et al. (Haleagrahara et al., 2011)	66	Laboratorial (in vivo)	Quercetin	Oxidative stress	Increased DN and GSH levels and decreased carbonyl protein content
67	Tapias, Cannon, Greenamyre (Tapias et al., 2014)	64	Laboratorial (in vivo)	#	Mitochondrial dysfunction, Oxidative stress Neuroinflammation	Increased terminal nigrostriatal depression, the loss of DNs, the inflammatory response and caspase activation
68	Lee et al. (Lee et al., 2014)	64	Laboratorial (in vivo)	Baicalein	Neuroinflammation	Improved motor ability and prevented dopaminergic neuron loss; reduced microglial, astrocyte, JNK and ERK activations; and suppressed the nuclear translocation of NF- κ B
69	Kim et al. (S. S. Kim et al., 2012)	64	Laboratorial (in vitro)	Licochalcone E	Oxidative stress Neuroinflammation	Regulated the Nrf2-ARE system and upregulated downstream NQO1 and HMOX-1
70	Anandhan et al. (Anandhan et al., 2012)	63	Laboratorial (in vivo)	Theaflavin	Mitochondrial dysfunction	Increased the expression of TH and DA transporter and reduced caspase-3, 8, and 9
71	Chung, Miranda, Maier (Chung et al., 2007)	62	Laboratorial (in vitro)	EGCG	Oxidative stress	Potentiated the cytotoxicity of rotenone

72	Antunes et al. (Antunes et al., 2014)	60	Laboratorial (in vivo)	Hesperidin	Oxidative stress	Improved motor and behavioral deficits; attenuated the reduction in GPx and CAT activity and TRAP and DA levels; and mitigated ROS levels and GSH activity
73	Ay et al. (Ay et al., 2017)	59	Laboratorial (in vivo and in vitro)	Quercetin	Mitochondrial dysfunction	Induced the activation of PKD1 and Akt, increased mitochondrial biogenesis, improved behavioral deficits, and increased levels of TH-positive cells and DA
74	Kavitha et al. (Kavitha et al., 2013)	58	Laboratorial (in vivo)	Mangiferin	Oxidative stress	Prevented behavioral deficits, oxidative stress, apoptosis, dopaminergic neuronal degeneration and DA depletion.
75	Haleagrahara, Ponnusamy (Haleagrahara & Ponnusamy, 2010)	58	Laboratorial (in vivo)	#	Oxidative stress	Reduced lipid hydroperoxides and the protein carbonyl content and increased the levels of SOD, CAT and GPx
76	Xu et al. (Q. Xu et al., 2017)	57	Laboratorial (in vivo)	EGCG	Oxidative stress	Rescued neurotoxicity by increasing the rotational latency; improved DA levels and substantia nigra ferroportin expression
77	Yabuki et al. (Yabuki et al., 2014)	57	Laboratorial (in vivo)	Nobiletin	Oxidative stress	Rescued motor and cognitive dysfunction in part by enhancing DA release
78	Roghani et al. (Roghani et al., 2010)	57	Laboratorial (in vivo)	Pelargonidin	Oxidative stress	Attenuated the rotational behavior, protected the neurons and decreased the formation of TBARS
79	Hou et al. (Hou et al., 2008)	57	Laboratorial (in vitro)	EGCG	Mitochondrial dysfunction	Attenuated apoptosis, maintaining mitochondrial membrane potential, inhibiting caspase-3 activity and downregulating the expression of SMAC
80	Ren et al. (Ren et al., 2016)	56	Laboratorial (in vivo)	Dihydromyricetin	Oxidative stress	Attenuated behavioral impairments and DN loss, cell injury and ROS production;

81	Zhu et al. (Zhu et al., 2013)	56	Laboratorial (in vitro)	Quercetin Oxyquercetin	α -Syn fibrils	increased GSK-3 β phosphorylation Oxidized quercetin species were stronger inhibitors than quercetin
82	Molina-Jiménez, Sanchez-Reus, Benedi (Molina-Jimenez et al., 2003)	56	Laboratorial (in vitro)	Fraxetin Myricetin	Oxidative stress	Significantly decreased the cytotoxicity of rotenone, as well as the release of LDH, through the effect of fraxetin
83	Goes et al. (Goes et al., 2018a)	55	Laboratorial (in vivo)	Chrysin	Neuroinflammation	Prevented behavioral changes; increased levels of TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 and NF- κ B; and decreased levels of IL-10, DA, DOPAC, HVA and TH and TRAP
84	Cao et al. (Cao et al., 2017)	54	Laboratorial (in vivo and in vitro)	Amentoflavone	Neuroinflammation	Rescued DN loss; increased the activation of PI3K and Akt and the Bcl-2/Bax ratio; and alleviated gliosis and IL-1 β and iNOS gene expression levels
85	Khan et al. (Khan et al., 2013)	54	Laboratorial (in vivo)	Pycnogenol	Oxidative stress Neuroinflammation	Decreased lipid peroxidation; restored GSH levels and the activities of GPx, GSH and SOD; increased striatal DA levels; normalized the expression of TH; and inhibited the expression of NF- κ B and the release of COX-2, iNOS, TNF- α and IL-1 β
86	Brunetti et al. (Brunetti et al., 2020)	53	Laboratorial (in vivo)	Hydroxytyrosol Oleuropein aglycone	Oxidative stress	Increased the survival after heat stress, but only hydroxytyrosol could prolong the lifespan in unstressed conditions
87	Wu et al. (Wu et al., 2015)	53	Laboratorial (in vitro)	Biochanin A	Neuroinflammation	Decreased the mRNA expression of TNF- α and IL-1 β ; inhibited iNOS mRNA and protein expression and the phosphorylation of JNK, ERK and P38
88	Pan et al. (Pan, Fei, et al., 2003)	53	Laboratorial (in vivo and in vitro)	#	Mitochondrial dysfunction	Significantly attenuated the loss of TH-positive cells

89	Leem et al. (Leem et al., 2014)	52	vitro) Laboratorial (in vivo)	Naringin	Neuroinflammation	Increased GDNF levels in DA neurons, activated the mammalian target of rapamycin complex 1, and attenuated the level of TNF- α in microglia
90	Du et al. (Du et al., 2012)	52	Laboratorial (in vivo)	Curcumin	Oxidative stress	Prevented the decrease in the levels of DA and DOPAC and inhibited the decrease in TH ⁺ neurons and the numbers of iron ⁺ cells
91	Xu et al. (Y. Xu et al., 2016)	51	Laboratorial (in vitro)	EGCG	α -Syn fibrils	Inhibited α -syn fibril aggregation through unstable hydrophobic bonds
92	Subramaniam, Ellis (Subramaniam & Ellis, 2013)	51	Laboratorial (in vivo)	Umbelliferone Esculetin	Oxidative stress	Both significantly attenuated neurotoxicity in the substantia nigra pars compacta but not the striatum, prevented the increase in nitrosative stress and prevented caspase 3 activation but inhibited MAO activity
93	Khang et al. (Kang et al., 2010)	51	Laboratorial (in vivo and in vitro)	EGCG	Oxidative stress	Inhibited the O-methylation of L-dopa and moderately reduced the accumulation of 3-O-methyldopa in plasma and striatum
94	Guan et al. (Guan et al., 2006)	51	Laboratorial (in vitro)	Protocatechuic acid	Mitochondrial dysfunction	Prevented the formation of ROS, GSH depletion and the activation of caspase-3 and upregulated Bcl-2
95	Jiang et al. (Jiang et al., 2010)	50	Laboratorial (in vitro)	Baicalein	α -Syn fibrils	Attenuated mitochondrial depolarization and proteasome inhibition and protected cells from toxicity as well as reduced fibrillation
96	Kujawska et al. (Kujawska & Jodynys-Liebert, 2018b)	49	Bibliographic	#	Oxidative stress	Analyzed studies encouraged the search for phytochemicals exerting neuroprotective effects on DA neurons, and delaying their degeneration was found to be highly

97	Macedo et al. (Macedo et al., 2015)	49	Laboratorial (in vitro)	Myricetin	α -Syn fibrils	desirable Inhibited α -syn toxicity and aggregation in cells
98	Li et al. (X. X. Li et al., 2012)	49	Laboratorial (in vitro)	Baicalein	Oxidative stress	Suppressed apoptosis, inhibited the accumulation of ROS, alleviated ATP deficiency, and acted in mitochondrial membrane potential dissipation and caspase-3/7 activation
99	Park et al. (Park et al., 2008)	49	Laboratorial (in vitro)	Carnosic acid	Oxidative stress	Prevented caspase-3 activation, JNK phosphorylation, and caspase-12 activation
100	Datla et al. (Datla et al., 2007)	49	Laboratorial (in vivo)	Tangeritin Nobiletin Catechin Epicatechin Epicatechin gallate Formononetin Genistein	Oxidative stress	Pretreatment with plant extracts rich in catechins did not protect nigrostriatal DNs

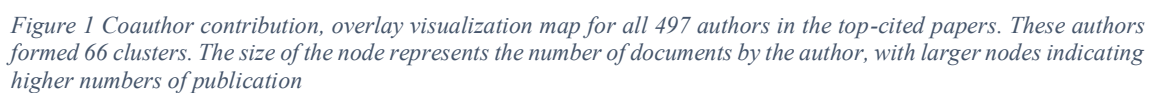
The article “Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced DN. Journal of Neurochemistry. 2001 Sep; 78 (5): 1073-1082” was the most cited (434 citations) and among the oldest in the top 100 list in the WoS-CC. Older articles tend to accumulate citations over time and then become reference.

Additionally, according to the same criteria, the most recent article in the list was “Healthspan Maintenance and Prevention of Parkinson's-like Phenotypes with Hydroxytyrosol and Oleuropein Aglycone in *C. elegans*. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 ”, with 53 citations.

More recent articles, despite having lower numbers of citations, present new research possibilities within the area of interest (Feijoo et al., 2014). The most recent article in the list (Goes et al., 2018b) demonstrates that the mechanism involved in neuroprotection against PD may also occur due to the anti-inflammatory potential of PCs through the regulation of cytokines and neurotrophic factors.

The top 100 most cited articles were contributed by 497 authors. The author Fink, A. L. contributed the highest number of papers ($n = 5$), followed by authors Lee, S.M.Y., Zhang, Z.J. and Zhao, B.L. ($n = 4$); and Datla, K.P., Dexter, D.T., Du, G.H., Haleagrahara, N., He, G.R., Le, W.D., Levites, Y., Li, G.H., Li, X.X, Mandel, S., Manivasagam, T., Martinoli, M.G., Mu, X., Uversky, V.N., Xu, B. and Youdim, M.B.H. ($n = 3$). The other authors contributed ≤ 2 papers. The authors with the highest number of citations in the WoS-CC were Levites, Y, Mandel, S and Youdim, M.B.H. (a total of 996 citations).

VOSviewer map (Figure 1) was used to illustrate detailed clusters of the coauthorship relationships in the top 100 list. In the main cluster, the collaborations carried out in



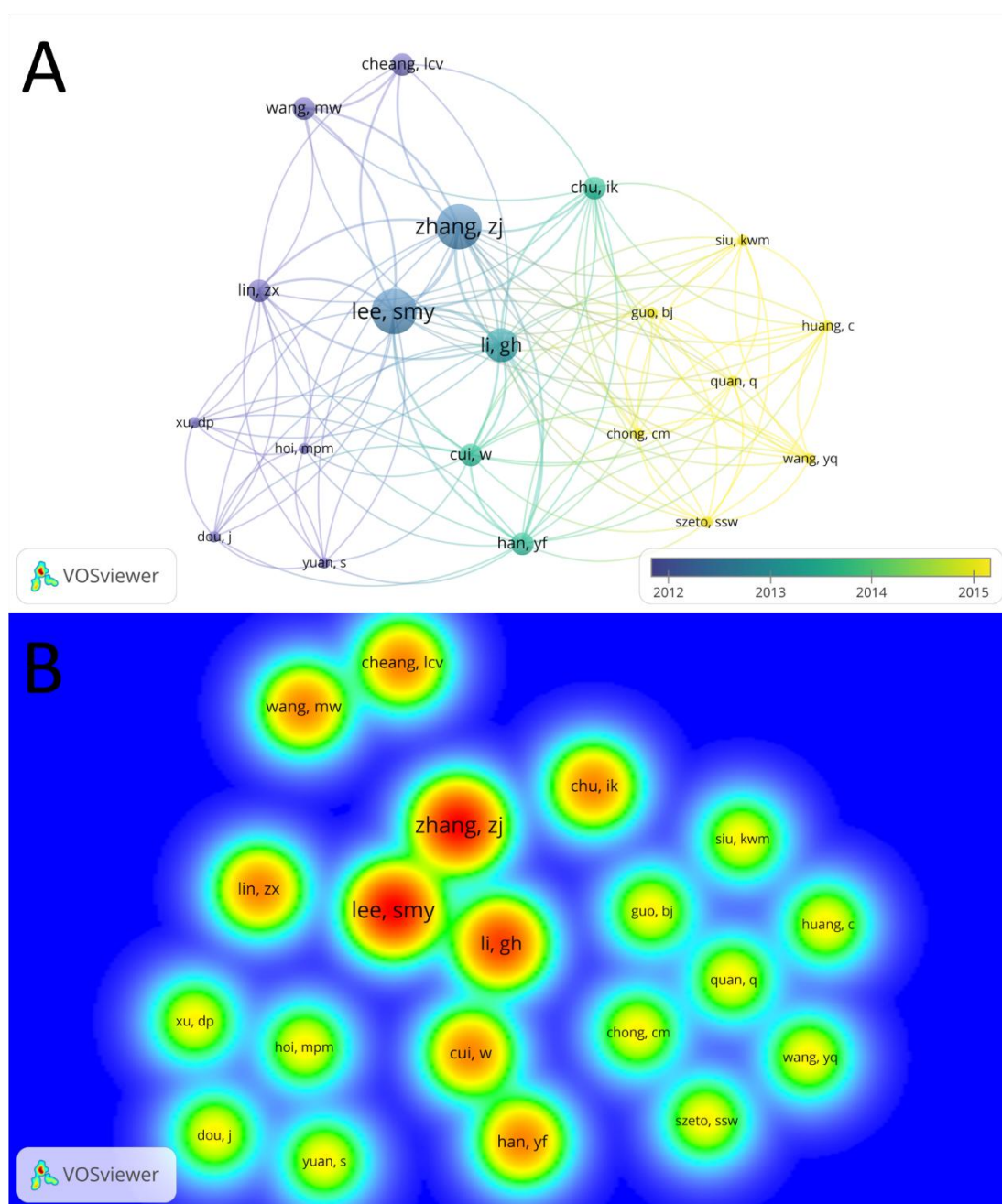


Figure 2 The largest set of connected items of coauthor contributions. A- The network consists of 20 authors and forms 3 clusters. B Coauthor ship map demonstrating author density and the existence of clusters among authors

Author Lee, S.M.Y. had the cluster with the highest number of articles ($n = 20$) in addition to having the greatest link strength (total link strength = 30), although he was not the author with the highest number of citations (n citation = 399). He is a professor and deputy director of the Institute of Chinese Medical Sciences at the University of Macau. He is interested in natural products that can be used as therapeutic agents in brain

disorders. He is dedicated to education and research in the fields of molecular biochemistry biology, pharmacology pharmacy and neuroscience neurology.

The list of the 100 most cited articles in the WoS-CC had more articles from the continents of Asia (55%) and North America (23%) than from other continents. PD is the second most common neurodegenerative disease, and PD is the neurodegenerative disease with the highest incidence in the world. Its prevalence is higher in Anglo-Saxon America and Europe than in Asia, Latin America and Africa (Benito-Leó & Louis, n.d.). Despite the fact that Asia has a low prevalence of PD, it was the continent that published the most articles on PD and PCs.

Research on PD has increased 33-fold in the last 35 years in Asia. This increase may be related to population aging and the new phase of economic development based on the production, communication and consumption of knowledge (Pajo et al., 2020b). The continent of Asia had more countries with articles in the list than other continents. Africa and Central America were the only continents that did not have countries with articles in the list.

China was the country with the most articles and the most citations in the list (Figure 3). In addition to China, countries such as the USA, India and South Korea also had high numbers of articles in the list. The high scientific production on PD and PCs may be related to traditional Chinese medicine (TCM), which has lower costs than Western medicine and more than 170 ingredients for the treatment of the disease, including PCs. The benefits and molecular mechanisms of TCM have been evaluated in preclinical studies, which may lead to the discovery of new therapeutic candidates for the treatment of PD (S. Li & Le, 2021).

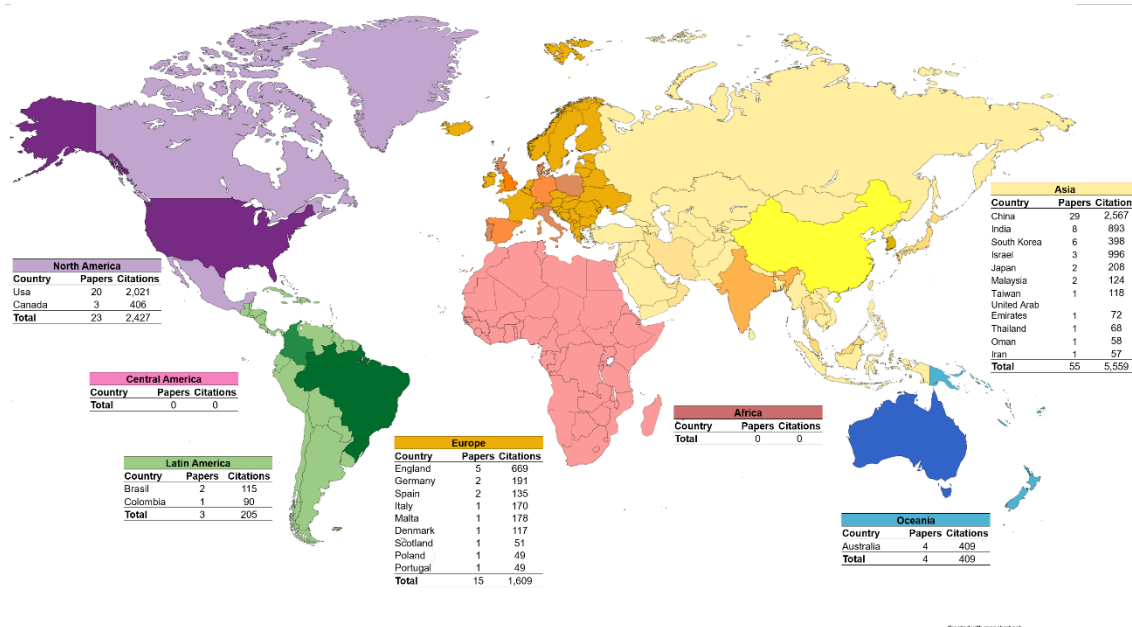


Figure 3 Worldwide distribution of the top 100 most cited papers on PD and PCs

In addition, China already stood out in scientific production on PD between 2013 and 2017, publishing 3,986 articles, behind only the USA. The high number of publications in this period was related to the standardization through guidelines (S. Chen et al., 2016) on the management of the disease in the country, efforts to reduce the economic burden related to the treatment of the disease and government incentives for publication in English newspapers (Robert et al., 2019).

The number of citations an article receives also contributes to the impact factor that determines the academic prestige of scientific journals. Thus, journals that have articles with a high number of citations do not necessarily have a high impact factor, as is the case of the three journals with the highest number of articles in the list. Brain Research Journal had the highest number of articles in the list ($n = 5$). The journals Free Radical Biology and Medicine and Journal of Neuroscience Research presented 4 articles. The other journals that were in the list had ≤ 3 articles (Table 3).

The most prolific periods in terms of publications in the list of the 100 most cited articles in the WoS-CC were 2012-2010 (n = 26), 2009-2007 (n = 23) and 2015-2013 (n = 22) (Table 3). On the other hand, the period with the most cited articles from the date of publication to the date of data extraction (December 20, 2021) was 2015-2013 (3,681 citations), followed by 2009-2007 (2,479) and 2012-2010 (2,249).

The most commonly used PD study designs were in vitro (46 papers), in vivo (33 papers) and in vitro + in vivo (14 papers), with the highest number of citations (5,124, 3,120 and 1,134, respectively) (Table 3). Other study designs, such as bibliographic studies that did not specify the type of review (5 papers), observational (cross-sectional) (01 paper) studies and in vitro + in silico (01 paper) studies, had a low occurrence in the top 100 list in the WoS-CC (Table 3).

Table 3 Characteristics of the 100 most cited papers on PD and PCs

Characteristics	n papers	n citations
Journal (at least 4 papers)		
Brain Research Journal	5	481
Free Radical Biology and Medicine	4	489
Journal of Neuroscience Research	4	462
Period of publications		
2021-2019	1	53
2018-2016	9	526
2015-2013	22	3,681
2012-2010	26	2,249
2009-2007	23	2,479
2006-2004	10	1,505
2003-2001	9	1,554
Study design		
Bibliographic studies	5	563
Observational studies	1	160
Laboratorial studies		
in vitro + in vivo	14	1,134
in vitro + in silico	1	2,008
in vivo	33	3,120
in vitro	46	5,124

The level of evidence of research is related to the experimental design. According to evidence-based practice, systematic reviews and clinical studies are considered the most important. As seen in the 100 articles, laboratory studies were the most common experimental design, and there was only 1 clinical study and no systematic review or meta-analysis. The development of preliminary studies through laboratory studies is necessary to perform an initial screening for the effective concentration for bioactivity and toxicity (Ferreira et al., 2017). However, laboratory studies are not representative of the concentrations and chemical structure of PCs reaching the target organ in humans.

After consumption, PCs can be hydrolyzed by intestinal enzymes, but most reach the colon, where they undergo hydrolysis and biotransformation reactions by microbiota enzymes and are then absorbed. Metabolites undergo conjugation reactions in the liver before entering the brain. The penetration of metabolites into the brain depends on the ability to bind to brain efflux transporters present in the blood–brain barrier and on lipophilicity. Metabolites reach the brain at concentrations less than 1 nmol/g of brain tissue (Pandareesh et al., 2015).

More than 10,000 phenolic compounds have been identified, of which approximately 500 are dietary compounds [17]. The number of compounds that occurred among the 100 most cited articles ($n = 51$) is not representative of the amount of dietary phenolic compounds, however the compounds EGCG, quercetin and baicalein were the most evaluated among the papers (15, 12 and 11 papers, respectively), with the highest number of citations (1,937, 1,443 and 1,402, respectively).

EGCG, the most evaluated compound in the list, can be found abundantly in green tea leaves, oolong tea, and black tea leaves (Eng et al., 2018). The estimated daily intake of EGCG through green tea consumption can reach approximately 560 mg/day for

individuals consuming an average of 750 mL/day of green tea (Hu et al., 2018). Green tea is among the foods that are prescribed for the prevention of PD in TCM (S. Li & Le, 2021).

Quercetin and baicalein compounds were widely evaluated among the papers as well. Quercetin is mostly conjugated to sugar moieties such as glucose or rutinose and can be found in high concentrations in Ginkgo Biloba, a traditional Chinese medicine herb, onion, lettuce, chili pepper, cranberry, tomato, broccoli and apple, which contribute to an estimated dietary intake of 6–18 mg/day in the United States, China and the Netherlands (Y. Guo & Bruno, 2015; Ishisaka et al., 2011).

Baicalein can be found in the root of *Scutellaria baicalensis*, an east Asian plant widely used in TCM to treat diseases (Arredondo et al., 2015). Baicalein has low water solubility for this reason, and it is poorly bioavailable, which makes its application in neuroprotective therapies difficult (L. Zhang et al., 2020)

PCs, despite having common structural elements, have structural characteristics such as their degree of oxidation and substituents (position, number and nature of groups attached to rings A and B and the presence of glycosidic bonds) that affect their bioactive potential (Castillo et al., 2000). The subclasses flavanol, flavones and flavonol were the most discussed (28, 25 and 20 papers, respectively) in the top 100 list in the WoS-CC, with the highest number of citations (3,087, 2,781 and 2,401, respectively) (Table 4).

Table 4 Number of articles published according to phenolic compounds, subclasses and therapeutic targets

Compound (≥ 4 papers)	n papers	n citations ^a
EGCG	15	1,937
Quercetin	12	1,443
Baicalein	11	1,402
Curcumin	7	941
Resveratrol	7	981

Naringenin	5	733
Myricetin	4	362
Chrysin	4	397
Genistein	4	379
Epicatechin	4	320
Subclasses (≥ 5 papers)	n	n
	papers	citations^a
Flavanols	28	3,087
Flavones	25	2,781
Flavonols	20	2,401
Flavanones	11	1,304
Stilbenes	9	1,172
Curcuminoids	7	941
Isoflavonoids	7	659
Hydroxybenzoic acids	7	578
Therapeutic Targets	n	n
	papers	citations^a
Oxidative stress	68	7,183
Neuroinflammation	20	1,821
Fibrils of α -syn	15	1,773
Mitochondrial dysfunction	8	489

Flavanols, the most evaluated subclass among the 100 articles, present the ortho-dihydroxy (catecholic) group in the B ring, providing the delocalization of electrons, which contributes to a high antioxidant activity, which may be related to the number of studies that evaluated PCs and their effects on oxidative stress as a therapeutic target (Latos-Brozio & Masek, 2019).

The most discussed targeted PD therapy in the WoS-CC top 100 list was oxidative stress (68 articles). The interest in the mechanism used by PCs to reduce intracellular levels of ROS is recent, although the demonstration of the antioxidant potential of PCs in neurons is not (Reglodi et al., 2017b). The search for answers makes this therapeutic target the most studied through laboratory models that are important tools, as they provide insights into behavioral improvements in parallel with the improvement in the oxidative state after exposure to PCs, for example, modulating the Nrf-2 signaling pathway and

inducing increased expression of antioxidant enzymes such as SOD, CAT and GSH (Table 2).

Other therapeutic targets for PCs in PD demonstrated in the 100 most cited articles were neuroinflammation (20 articles), α -syn fibrils (15 articles) and mitochondrial dysfunction (8 articles) (Table 4). The neuroprotective effects of PCs include reduced expression of cytokines such as IL-6, TNF- α , IL-1 β and COX-2; the breakdown and inhibition of the formation of α -syn fibrils; and the upregulation of complex I activity in the mitochondria (Table 2).

Out of the top 100 most cited publications, only 82 articles contained author keywords. The keywords that occurred in at least 2 articles are presented in Figure 4. The most frequently used keyword was PD (n = 54), followed by oxidative stress (n = 23), neuroprotection (n = 20), apoptosis (n = 11), rotenone (n = 11), 6-hydroxydopamine (n = 9), α -syn (n = 8), and polyphenols (n = 8). A total of 214 author keywords were identified. These words can help in the search for articles related to the topic in addition to indicating an overview of the research because they are words that represent the therapeutic targets, mechanisms of the neuroprotective effect and neurotoxins used in the papers.

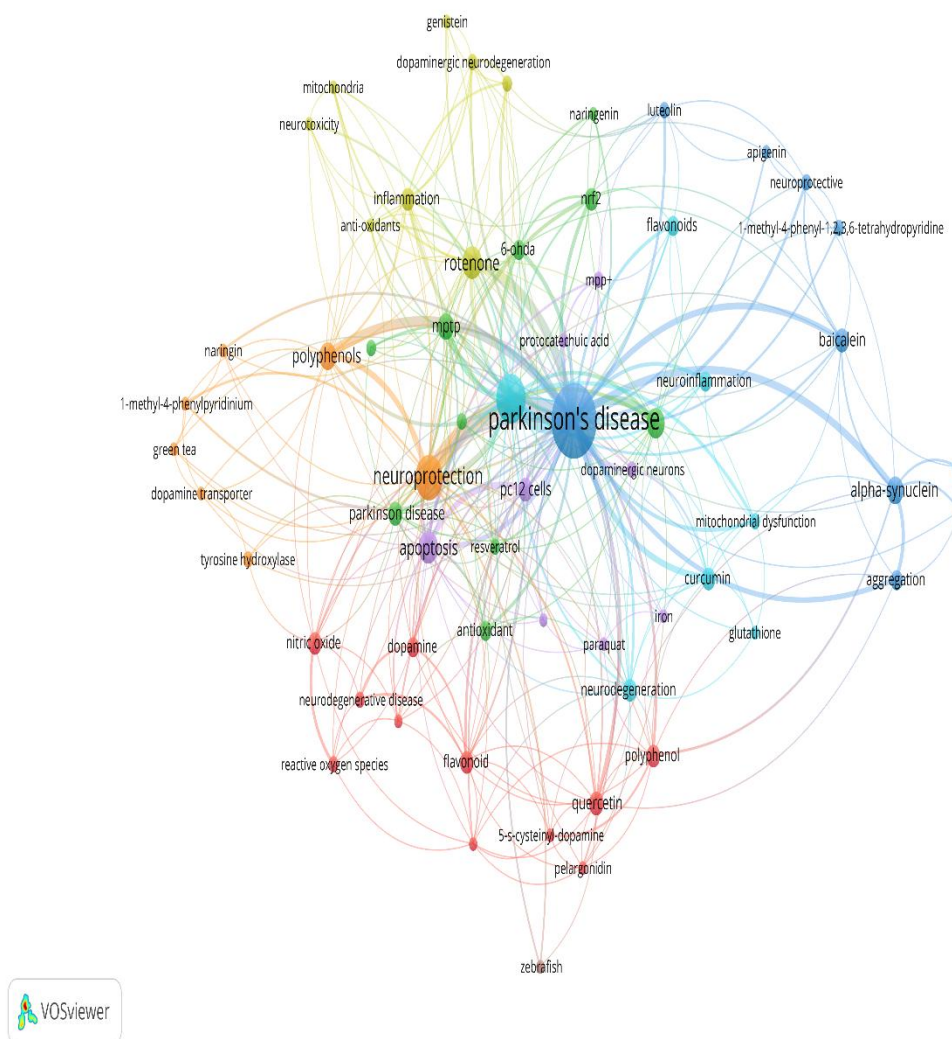


Figure 4 Network analysis of author keywords with 2 or more occurrences. The size of the node represents the frequency of the keyword, with larger nodes indicating higher frequency

Keywords are essential for discovering scientific articles. They are used as codes to access literature in a particular area. When using keywords in the search, more relevant results are accessed than when using a phrase. Despite their importance, there were articles that did not include keywords, making retrieval difficult during the search (Natarajan et al., 2010).

CONCLUSIONS

The present study identified the 100 most cited articles on PD and PCs. The increased incidence of aging-related diseases due to the increase in the number of elderly people in the world has motivated countries such as China and the USA to seek other strategies for the treatment of PD to reduce the side effects and costs of available treatments. Plant-based foods and beverages have been used for a long time in traditional Chinese medicine to treat neurodegenerative diseases, encouraging the search for the mechanisms behind the neuroprotective effect. Research mainly in laboratory models on the use of PCs against PD has grown since 2007 and has highlighted bioactive potentials that include antioxidant and anti-inflammatory activity. Despite the promising results obtained, clinical studies are needed to obtain more conclusive answers about the neuroprotective effects of PCs in humans, as the bioactive potential is influenced by bioavailability.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Centre for Valorization of Amazonian Bioactive Compounds, the Laboratory of Functional and Structural Biology and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). José Messias Perdigão and Bruno José Brito Texeira and Daiane Claydes Baía-da-Silva performed experiments, analyzed, interpreted the data and drafted the manuscript. Rafael Rodrigues Lima, Priscila Cunha Nascimento and Hervé Rogez formulated the study concept, designed the study, and made critical revisions of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Balestrino, R.; Schapira, A.H. v. Parkinson Disease. *European Journal of Neurology* **2020**, *27*, 27–42, doi:10.1111/ene.14108.
2. Dorsey, E.R.; Constantinescu, R.; Thompson, J.P.; Biglan, K.M.; Holloway, R.G.; Kieburtz, K.; Marshall, F.J.; Ravina, B.M.; Schifitto, G.; Siderowf, A.; et al. Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030. *Neurology* **2007**, *68*, 384–386, doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
3. Marras, C.; Beck, J.C.; Bower, J.H.; Roberts, E.; Ritz, B.; Ross, G.W.; Abbott, R.D.; Savica, R.; van den Eeden, S.K.; Willis, A.W.; et al. Prevalence of Parkinson's Disease across North America. *npj Parkinson's Disease* **2018**, *4*, doi:10.1038/s41531-018-0058-0.
4. Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jacobi, F.; Allgulander, C.; Alonso, J.; Beghi, E.; Dodel, R.; Ekman, M.; Faravelli, C.; Fratiglioni, L.; et al. Cost of Disorders of the Brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* **2011**, *21*, 718–779, doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
5. Yamabe, K.; Liebert, R.; Flores, N.; Pashos, C. Health-Related Quality-of-Life, Work Productivity, and Economic Burden among Patients with Parkinson's Disease in Japan. *Journal of Medical Economics* **2018**, *21*, 1206–1212, doi:10.1080/13696998.2018.1522638.
6. Poewe, W.; Seppi, K.; Tanner, C.M.; Halliday, G.M.; Brundin, P.; Volkmann, J.; Schrag, A.E.; Lang, A.E. Parkinson Disease. *Nature Reviews Disease Primers* **2017**, *3*, 1–21, doi:10.1038/nrdp.2017.13.

7. Connolly, B.S.; Lang, A.E. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2014, *311*, 1670–1683.
8. Reglodi, D.; Renaud, J.; Tamas, A.; Tizabi, Y.; Socías, S.B.; Del-Bel, E.; Raisman-Vozari, R. Novel Tactics for Neuroprotection in Parkinson's Disease: Role of Antibiotics, Polyphenols and Neuropeptides. *Progress in Neurobiology* 2017, *155*, 120–148.
9. Johnson, S.J.; Diener, M.D.; Kaltenboeck, A.; Birnbaum, H.G.; Siderowf, A.D. An Economic Model of Parkinson's Disease: Implications for Slowing Progression in the United States. *Movement Disorders* **2013**, *28*, 319–326, doi:10.1002/mds.25328.
10. Smith, K.M.; Eyal, E.; Weintraub, D. Combined Rasagiline and Antidepressant Use in Parkinson Disease in the ADAGIO Study: Effects on Nonmotor Symptoms and Tolerability. *JAMA Neurology* **2015**, *72*, 88–95, doi:10.1001/jamaneurol.2014.2472.
11. Flint Beal, M.; Oakes, D.; Shoulson, I.; Henchcliffe, C.; Galpern, W.R.; Haas, R.; Juncos, J.L.; Nutt, J.G.; Voss, T.S.; Ravina, B.; et al. A Randomized Clinical Trial of High-Dosage Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease No Evidence of Benefit. *JAMA Neurology* **2014**, *75*, 543–552, doi:10.1001/jamaneurol.2014.131.
12. Kieburtz, K.; Tilley, B.C.; Elm, J.J.; Babcock, D.; Hauser, R.; Ross, G.W.; Augustine, A.H.; Augustine, E.U.; Aminoff, M.J.; Bodis-Wollner, I.G.; et al. Effect of Creatine Monohydrate on Clinical Progression in Patients with Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **2015**, *313*, 584–593, doi:10.1001/jama.2015.120.
13. Bergström, A.L.; Kallunki, P.; Fog, K. Development of Passive Immunotherapies for Synucleinopathies. *Movement Disorders* 2016, *31*, 203–213.

14. Rijk, D. *Mean Sample Size Variables in Risk Adjustment Carotene Vitamin C Vitamin E Age (Cases, Controls) (Odds Ratio*, 95% CI) (Odds Ratio*, 95% CI) (Odds Ratio*, 95% CI)*;
15. Cieslik, M.; Pyszek, J.; Strosznajder, J.B. Docosahexaenoic Acid and Tetracyclines as Promising Neuroprotective Compounds with Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitory Activities for Oxidative/Genotoxic Stress Treatment. *Neurochemistry International* **2013**, *62*, 626–636, doi:10.1016/j.neuint.2013.02.016.
16. Cheynier, V.; Comte, G.; Davies, K.M.; Lattanzio, V.; Martens, S. Plant Phenolics: Recent Advances on Their Biosynthesis, Genetics, and Ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry* **2013**, *72*, 1–20.
17. Vuolo, M.M.; Lima, V.S.; Maróstica Junior, M.R. Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power. In *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications*; Elsevier, 2018; pp. 33–50 ISBN 9780128147757.
18. Magalingam, K.B.; Radhakrishnan, A.K.; Haleagrahara, N. Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2015**, *2015*.
19. Kujawska, M.; Jodynys-Liebert, J. Polyphenols in Parkinson's Disease: A Systematic Review of in Vivo Studies. *Nutrients* **2018**, *10*.
20. Hussain, G.; Zhang, L.; Rasul, A.; Anwar, H.; Sohail, M.U.; Razzaq, A.; Aziz, N.; Shabbir, A.; Ali, M.; Sun, T. Role of Plant-Derived Flavonoids and Their Mechanism in Attenuation of Alzheimer's and Parkinson's Diseases: An Update of Recent Data. *Molecules* **2018**, *23*.

21. Baldiotti, A.L.P.; Amaral-Freitas, G.; Barcelos, J.F.; Freire-Maia, J.; de França Perazzo, M.; Freire-Maia, F.B.; Paiva, S.M.; Ferreira, F.M.; Martins-Júnior, P.A. The Top 100 Most-Cited Papers in Cariology: A Bibliometric Analysis. *Caries Research* **2021**, *55*, 32–40, doi:10.1159/000509862.
22. Karobari, M.I.; Maqbool, M.; Ahmad, P.; Abdul, M.S.M.; Marya, A.; Venugopal, A.; Shaik, G.M.; Scardina, G.A.; Messina, P.; Noorani, T.Y. Endodontic Microbiology: A Bibliometric Analysis of the Top 50 Classics. *BioMed Research International* **2021**, *2021*, 1–12, doi:10.1155/2021/6657167.
23. Bala, A.; Gupta, B. Parkinson's Disease in India: An Analysis of Publications Output during 2002-2011. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* **2013**, *3*, 254, doi:10.4103/2231-0738.114849.
24. Pajo, A.T.; Espiritu, A.I.; Jamora, R.D.G. Scientific Impact of Movement Disorders Research from Southeast Asia: A Bibliometric Analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* **2020**, *81*, 205–212.
25. Robert, C.; Wilson, C.S.; Lipton, R.B.; Arreto, C.D. Parkinson's Disease: Evolution of the Scientific Literature from 1983 to 2017 by Countries and Journals. *Parkinsonism and Related Disorders* **2019**, *61*, 10–18.
26. Li, T.; Ho, Y.S.; Li, C.Y. Bibliometric Analysis on Global Parkinson's Disease Research Trends during 1991-2006. *Neuroscience Letters* **2008**, *441*, 248–252, doi:10.1016/j.neulet.2008.06.044.
27. van Eck, N.J.; Waltman, L. Software Survey: VOSviewer, a Computer Program for Bibliometric Mapping. *Scientometrics* **2010**, *84*, 523–538, doi:10.1007/s11192-009-0146-3.

28. Levites, Y.; Weinreb, O.; Maor, G.; Youdim, M.B.H.; Mandel, S. Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Prevents N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Dopaminergic Neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry* **2001**, 78, 1073–1082, doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00490.x.
29. Zhu, M.; Rajamani, S.; Kaylor, J.; Han, S.; Zhou, F.; Fink, A.L. The Flavonoid Baicalein Inhibits Fibrillation of α -Synuclein and Disaggregates Existing Fibrils. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, 279, 26846–26857, doi:10.1074/jbc.M403129200.
30. Levites, Y.; Amit, T.; Youdim, M.B.H.; Mandel, S. Involvement of Protein Kinase C Activation and Cell Survival/Cell Cycle Genes in Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin 3-Gallate Neuroprotective Action. *Journal of Biological Chemistry* **2002**, 277, 30574–30580, doi:10.1074/jbc.M202832200.
31. Zbarsky, V.; Datla, K.P.; Parkar, S.; Rai, D.K.; Aruoma, O.I.; Dexter, D.T. Neuroprotective Properties of the Natural Phenolic Antioxidants Curcumin and Naringenin but Not Quercetin and Fisetin in a 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Free Radical Research* **2005**, 39, 1119–1125, doi:10.1080/10715760500233113.
32. Levites, Y.; Youdim, B.H.; Maor, G.; Mandel, S. *Attenuation of 6-Hydroxydopamine (6-OHDA)-Induced Nuclear Factor-KappaB (NF-B) Activation and Cell Death by Tea Extracts in Neuronal Cultures*; 2002;
33. Bureau, G.; Longpré, F.; Martinoli, M.G. Resveratrol and Quercetin, Two Natural Polyphenols, Reduce Apoptotic Neuronal Cell Death Induced by Neuroinflammation. *Journal of Neuroscience Research* **2008**, 86, 403–410, doi:10.1002/jnr.21503.

34. Caruana, M.; Högen, T.; Levin, J.; Hillmer, A.; Giese, A.; Vassallo, N. Inhibition and Disaggregation of α -Synuclein Oligomers by Natural Polyphenolic Compounds. *FEBS Letters* **2011**, *585*, 1113–1120, doi:10.1016/j.febslet.2011.03.046.
35. Mercer, L.D.; Kelly, B.L.; Horne, M.K.; Beart, P.M. Dietary Polyphenols Protect Dopamine Neurons from Oxidative Insults and Apoptosis: Investigations in Primary Rat Mesencephalic Cultures. *Biochemical Pharmacology* **2005**, *69*, 339–345, doi:10.1016/j.bcp.2004.09.018.
36. Mythri, R.B.; Bharath, M.M.S. *Curcumin: A Potential Neuroprotective Agent in Parkinson's Disease*; 2012; Vol. 18;.
37. Khan, M.M.; Ahmad, A.; Ishrat, T.; Khan, M.B.; Hoda, M.N.; Khuwaja, G.; Raza, S.S.; Khan, A.; Javed, H.; Vaibhav, K.; et al. Resveratrol Attenuates 6-Hydroxydopamine-Induced Oxidative Damage and Dopamine Depletion in Rat Model of Parkinson's Disease. *Brain Research* **2010**, *1328*, 139–151, doi:10.1016/j.brainres.2010.02.031.
38. Aquilano, K.; Baldelli, S.; Rotilio, G.; Ciriolo, M.R. Role of Nitric Oxide Synthases in Parkinson's Disease: A Review on the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Polyphenols. *Neurochemical Research* 2008, *33*, 2416–2426.
39. Uversky, V.N.; Meng, X.; Munishkina, L.A.; Fink, A.L. Effects of Various Flavonoids on the α -Synuclein Fibrillation Process. *Parkinson's Disease* **2010**, doi:10.4061/2010/650794.
40. Gao, X.; Cassidy, A.; Schwarzschild, M.; Rimm, E.; Ascherio, S.A.; Ebr, E. *Habitual Intake of Dietary Flavonoids and Risk of Parkinson Disease*; 2012;
41. Guo, S.; Bezard, E.; Zhao, B. Protective Effect of Green Tea Polyphenols on the SH-SY5Y Cells against 6-OHDA Induced Apoptosis through ROS-NO Pathway. *Free*

Radical Biology and Medicine **2005**, *39*, 682–695, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.022.

42. Pandey, N.; Strider, J.; Nolan, W.C.; Yan, S.X.; Galvin, J.E. Curcumin Inhibits Aggregation of α -Synuclein. *Acta Neuropathologica* **2008**, *115*, 479–489, doi:10.1007/s00401-007-0332-4.
43. Okawara, M.; Katsuki, H.; Kurimoto, E.; Shibata, H.; Kume, T.; Akaike, A. Resveratrol Protects Dopaminergic Neurons in Midbrain Slice Culture from Multiple Insults. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 550–560, doi:10.1016/j.bcp.2006.11.003.
44. Datla, K.P.; Christidou, M.; Widmer, W.W.; Rooprai, H.K.; Dexter, D.T. *Tissue Distribution and Neuroprotective Effects of Citrus Flavonoid Tangeretin in a Rat Model of Parkinson's Disease*; Lippincott Williams & Wilkins; Vol. 12;.
45. Li, R.; Huang, Y.G.; Fang, D.; Le, W.D. (-)-Epigallocatechin Gallate Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Microglial Activation and Protects against Inflammation-Mediated Dopaminergic Neuronal Injury. *Journal of Neuroscience Research* **2004**, *78*, 723–731, doi:10.1002/jnr.20315.
46. Wruck, C.J.; Claussen, M.; Fuhrmann, G.; Römer, L.; Schulz, A.; Pufe, T.; Waetzig, V.; Peipp, M.; Herdegen, T.; Götz, M.E. *Luteolin Protects Rat PC12 and C6 Cells against MPP 1 Induced Toxicity via an ERK Dependent Keap1-Nrf2-ARE Pathway*; Springer-Verlag, 2007;
47. Hong, D.P.; Fink, A.L.; Uversky, V.N. Structural Characteristics of α -Synuclein Oligomers Stabilized by the Flavonoid Baicalein. *Journal of Molecular Biology* **2008**, *383*, 214–223, doi:10.1016/j.jmb.2008.08.039.

48. Bournival, J.; Quessy, P.; Martinoli, M.G. Protective Effects of Resveratrol and Quercetin against MPP⁺-Induced Oxidative Stress Act by Modulating Markers of Apoptotic Death in Dopaminergic Neurons. *Cellular and Molecular Neurobiology* **2009**, *29*, 1169–1180, doi:10.1007/s10571-009-9411-5.
49. Lou, H.; Jing, X.; Wei, X.; Shi, H.; Ren, D.; Zhang, X. Naringenin Protects against 6-OHDA-Induced Neurotoxicity via Activation of the Nrf2/ARE Signaling Pathway. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 380–388, doi:10.1016/j.neuropharm.2013.11.026.
50. Guo, S.; Yan, J.; Yang, T.; Yang, X.; Bezard, E.; Zhao, B. Protective Effects of Green Tea Polyphenols in the 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease Through Inhibition of ROS-NO Pathway. *Biological Psychiatry* **2007**, *62*, 1353–1362, doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.020.
51. Chao, J.; Yu, M.S.; Ho, Y.S.; Wang, M.; Chang, R.C.C. Dietary Oxyresveratrol Prevents Parkinsonian Mimetic 6-Hydroxydopamine Neurotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine* **2008**, *45*, 1019–1026, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.002.
52. Zhang, Z.; Cui, W.; Li, G.; Yuan, S.; Xu, D.; Hoi, M.P.M.; Lin, Z.; Dou, J.; Han, Y.; Lee, S.M.Y. Baicalein Protects against 6-OHDA-Induced Neurotoxicity through Activation of Keap1/Nrf2/HO-1 and Involving PKC α and PI3K/AKT Signaling Pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012**, *60*, 8171–8182, doi:10.1021/jf301511m.
53. Mu, X.; He, G.; Cheng, Y.; Li, X.; Xu, B.; Du, G. Baicalein Exerts Neuroprotective Effects in 6-Hydroxydopamine-Induced Experimental Parkinsonism in Vivo and in Vitro. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2009**, *92*, 642–648, doi:10.1016/j.pbb.2009.03.008.

54. Karuppagounder, S.S.; Madathil, S.K.; Pandey, M.; Haobam, R.; Rajamma, U.; Mohanakumar, K.P. Quercetin Up-Regulates Mitochondrial Complex-I Activity to Protect against Programmed Cell Death in Rotenone Model of Parkinson's Disease in Rats. *Neuroscience* **2013**, *236*, 136–148, doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.032.
55. Lu, K.T.; Ko, M.C.; Chen, B.Y.; Huang, J.C.; Hsieh, C.W.; Lee, M.C.; Chiou, R.Y.Y.; Wung, B.S.; Peng, C.H.; Yang, Y.L. Neuroprotective Effects of Resveratrol on MPTP-Induced Neuron Loss Mediated by Free Radical Scavenging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2008**, *56*, 6910–6913, doi:10.1021/jf8007212.
56. Lorenzen, N.; Nielsen, S.B.; Yoshimura, Y.; Vad, B.S.; Andersen, C.B.; Betzer, C.; Kaspersen, J.D.; Christiansen, G.; Pedersen, J.S.; Jensen, P.H.; et al. How Epigallocatechin Gallate Can Inhibit α -Synuclein Oligomer Toxicity in Vitro. *Journal of Biological Chemistry* **2014**, *289*, 21299–21310, doi:10.1074/jbc.M114.554667.
57. Zhang, F.; Shi, J.S.; Zhou, H.; Wilson, B.; Hong, J.S.; Gao, H.M. Resveratrol Protects Dopamine Neurons against Lipopolysaccharide-Induced Neurotoxicity through Its Anti-Inflammatory Actions. *Molecular Pharmacology* **2010**, *78*, 466–477, doi:10.1124/mol.110.064535.
58. Zhang, Z.J.; Cheang, L.C.V.; Wang, M.W.; Lee, S.M.Y. Quercetin Exerts a Neuroprotective Effect through Inhibition of the INOS/NO System and pro-Inflammation Gene Expression in PC12 Cells and in Zebrafish. *International Journal of Molecular Medicine* **2011**, *27*, 195–203, doi:10.3892/ijmm.2010.571.
59. Patil, S.P.; Jain, P.D.; Sancheti, J.S.; Ghumatkar, P.J.; Tambe, R.; Sathaye, S. Neuroprotective and Neurotrophic Effects of Apigenin and Luteolin in MPTP Induced

- Parkinsonism in Mice. *Neuropharmacology* **2014**, *86*, 192–202, doi:10.1016/j.neuropharm.2014.07.012.
60. An, L.J.; Guan, S.; Shi, G.F.; Bao, Y.M.; Duan, Y.L.; Jiang, B. Protocatechuic Acid from *Alpinia Oxyphylla* against MPP⁺-Induced Neurotoxicity in PC12 Cells. *Food and Chemical Toxicology* **2006**, *44*, 436–443, doi:10.1016/j.fct.2005.08.017.
 61. Nie, G.; Jin, C.; Cao, Y.; Shen, S.; Zhao, B. Distinct Effects of Tea Catechins on 6-Hydroxydopamine-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2002**, *397*, 84–90, doi:10.1006/abbi.2001.2636.
 62. Jagatha, B.; Mythri, R.B.; Vali, S.; Bharath, M.M.S. Curcumin Treatment Alleviates the Effects of Glutathione Depletion in Vitro and in Vivo: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease Explained via in Silico Studies. *Free Radical Biology and Medicine* **2008**, *44*, 907–917, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.011.
 63. Strathearn, K.E.; Yousef, G.G.; Grace, M.H.; Roy, S.L.; Tambe, M.A.; Ferruzzi, M.G.; Wu, Q.L.; Simon, J.E.; Lila, M.A.; Rochet, J.C. Neuroprotective Effects of Anthocyanin- and Proanthocyanidin-Rich Extracts in Cellular Models of Parkinson's Disease. *Brain Research* **2014**, *1555*, 60–77, doi:10.1016/j.brainres.2014.01.047.
 64. Kim, H.G.; Ju, M.S.; Shim, J.S.; Kim, M.C.; Lee, S.H.; Huh, Y.; Kim, S.Y.; Oh, M.S. Mulberry Fruit Protects Dopaminergic Neurons in Toxin-Induced Parkinson's Disease Models. *British Journal of Nutrition* **2010**, *104*, 8–16, doi:10.1017/S0007114510000218.
 65. Nie, G.; Cao, Y.; Zhao, B. Protective Effects of Green Tea Polyphenols and Their Major Component, (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG), on 6-Hydroxydopamine-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Redox Report* **2002**, *7*, 171–177, doi:10.1179/135100002125000424.

66. Zhang, Z.; Li, G.; Szeto, S.S.W.; Chong, C.M.; Quan, Q.; Huang, C.; Cui, W.; Guo, B.; Wang, Y.; Han, Y.; et al. Examining the Neuroprotective Effects of Protocatechuic Acid and Chrysin on in Vitro and in Vivo Models of Parkinson Disease. *Free Radical Biology and Medicine* **2015**, *84*, 331–343, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.030.
67. Vauzour, D.; Corona, G.; Spencer, J.P.E. Caffeic Acid, Tyrosol and p-Coumaric Acid Are Potent Inhibitors of 5-S-Cysteinyl-Dopamine Induced Neurotoxicity. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2010**, *501*, 106–111, doi:10.1016/j.abb.2010.03.016.
68. Pan, T.; Jankovic, J.; Le, W. *Potential Therapeutic Properties of Green Tea Polyphenols in Parkinson's Disease*; 2003; Vol. 20;.
69. Meng, X.; Munishkina, L.A.; Fink, A.L.; Uversky, V.N. Molecular Mechanisms Underlying the Flavonoid-Induced Inhibition of α -Synuclein Fibrillation. *Biochemistry* **2009**, *48*, 8206–8224, doi:10.1021/bi900506b.
70. Tamilselvam, K.; Braid, N.; Manivasagam, T.; Essa, M.M.; Prasad, N.R.; Karthikeyan, S.; Thenmozhi, A.J.; Selvaraju, S.; Guillemin, G.J. Neuroprotective Effects of Hesperidin, a Plant Flavanone, on Rotenone-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in a Cellular Model for Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2013**, doi:10.1155/2013/102741.
71. Jimenez-Del-Rio, M.; Guzman-Martinez, C.; Velez-Pardo, C. The Effects of Polyphenols on Survival and Locomotor Activity in *Drosophila Melanogaster* Exposed to Iron and Paraquat. *Neurochemical Research* **2010**, *35*, 227–238, doi:10.1007/s11064-009-0046-1.
72. Cheng, Y.; He, G.; Mu, X.; Zhang, T.; Li, X.; Hu, J.; Xu, B.; Du, G. Neuroprotective Effect of Baicalein against MPTP Neurotoxicity: Behavioral, Biochemical and

- Immunohistochemical Profile. *Neuroscience Letters* **2008**, *441*, 16–20, doi:10.1016/j.neulet.2008.05.116.
73. Long, J.; Gao, H.; Sun, L.; Liu, J.; Zhao-Wilson, X. Grape Extract Protects Mitochondria from Oxidative Damage and Improves Locomotor Dysfunction and Extends Lifespan in a *Drosophila* Parkinson's Disease Model. *Rejuvenation Research* **2009**, *12*, 321–331, doi:10.1089/rej.2009.0877.
 74. Chen, H.Q.; Jin, Z.Y.; Wang, X.J.; Xu, X.M.; Deng, L.; Zhao, J.W. Luteolin Protects Dopaminergic Neurons from Inflammation-Induced Injury through Inhibition of Microglial Activation. *Neuroscience Letters* **2008**, *448*, 175–179, doi:10.1016/j.neulet.2008.10.046.
 75. Liu, L.X.; Chen, W.F.; Xie, J.X.; Wong, M.S. Neuroprotective Effects of Genistein on Dopaminergic Neurons in the Mice Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience Research* **2008**, *60*, 156–161, doi:10.1016/j.neures.2007.10.005.
 76. Molina-Jiménez, M.F.; Sánchez-Reus, M.I.; Andres, D.; Cascales, M.; Benedi, J. Neuroprotective Effect of Fraxetin and Myricetin against Rotenone-Induced Apoptosis in Neuroblastoma Cells. *Brain Research* **2004**, *1009*, 9–16, doi:10.1016/j.brainres.2004.02.065.
 77. Magalingam, K.B.; Radhakrishnan, A.K.; Haleagrahara, N. Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2015**, *2015*.
 78. Ye, Q.; Ye, L.; Xu, X.; Huang, B.; Zhang, X.; Zhu, Y.; Chen, X. Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses 1-Methyl-4-Phenyl-Pyridine-Induced Oxidative Stress in PC12 Cells

via the SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **2012**, *12*, doi:10.1186/1472-6882-12-82.

79. Anusha, C.; Sumathi, T.; Joseph, L.D. Protective Role of Apigenin on Rotenone Induced Rat Model of Parkinson's Disease: Suppression of Neuroinflammation and Oxidative Stress Mediated Apoptosis. *Chemico-Biological Interactions* **2017**, *269*, 67–79, doi:10.1016/j.cbi.2017.03.016.
80. Cui, Q.; Li, X.; Zhu, H. Curcumin Ameliorates Dopaminergic Neuronal Oxidative Damage via Activation of the Akt/Nrf2 Pathway. *Molecular Medicine Reports* **2016**, *13*, 1381–1388, doi:10.3892/mmr.2015.4657.
81. Ardah, M.T.; Paleologou, K.E.; Lv, G.; Khair, S.B.A.; Kendi, A.K. al; Minhas, S.T.; Al-Tel, T.H.; Al-Hayani, A.A.; Haque, M.E.; Eliezer, D.; et al. Structure Activity Relationship of Phenolic Acid Inhibitors of α -Synuclein Fibril Formation and Toxicity. *Frontiers in Aging Neuroscience* **2014**, *6*, doi:10.3389/fnagi.2014.00197.
82. Bournival, J.; Plouffe, M.; Renaud, J.; Provencher, C.; Martinoli, M.G. Quercetin and Sesamin Protect Dopaminergic Cells from MPP⁺-Induced Neuroinflammation in a Microglial (N9)-Neuronal (PC12) Coculture System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2012**, doi:10.1155/2012/921941.
83. Yu, S.; Zheng, W.; Xin, N.; Chi, Z.-H.; Wang, N.-Q.; Nie, Y.-X.; Feng, W.-Y.; Wang, Z.-Y. Curcumin Prevents Dopaminergic Neuronal Death Through Inhibition of the C-Jun N-Terminal Kinase Pathway;
84. Vauzour, D.; Ravaioli, G.; Vafeiadou, K.; Rodriguez-Mateos, A.; Angeloni, C.; Spencer, J.P.E. Peroxynitrite Induced Formation of the Neurotoxins 5-S-Cysteinyl-Dopamine and

- DHBT-1: Implications for Parkinson's Disease and Protection by Polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2008**, 476, 145–151, doi:10.1016/j.abb.2008.03.011.
85. Chaturvedi, R.K.; Shukla, S.; Seth, K.; Chauhan, S.; Sinha, C.; Shukla, Y.; Agrawal, A.K. Neuroprotective and Neurorescue Effect of Black Tea Extract in 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurobiology of Disease* **2006**, 22, 421–434, doi:10.1016/j.nbd.2005.12.008.
 86. Zhang, Z.T.; Cao, X.B.; Xiong, N.; Wang, H.C.; Huang, J.S.; Sun, S.G.; Wang, T. Morin Exerts Neuroprotective Actions in Parkinson Disease Models in Vitro and in Vivo. *Acta Pharmacologica Sinica* **2010**, 31, 900–906, doi:10.1038/aps.2010.77.
 87. Wattanathorn, J.; Sriraksa, N.; Muchimapura, S.; Tiamkao, S.; Brown, K.; Chaisiwamongkol, K. Cognitive-Enhancing Effect of Quercetin in a Rat Model of Parkinson's Disease Induced by 6-Hydroxydopamine. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2012**, 2012, doi:10.1155/2012/823206.
 88. Wang, X.; Chen, S.; Ma, G.; Ye, M.; Lu, G. *Genistein Protects Dopaminergic Neurons by Inhibiting Microglial Activation*;
 89. Kim, H.-J.; Yoon Song, J.; Park, H.J.; Park, H.-K.; Hwan Yun, D.; Chung, J.-H. *Naringin Protects against Rotenone-Induced Apoptosis in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells*; 2009; Vol. 13;.
 90. Chen, Y.; Zhang, D.Q.; Liao, Z.; Wang, B.; Gong, S.; Wang, C.; Zhang, M.Z.; Wang, G.H.; Cai, H.; Liao, F.F.; et al. Anti-Oxidant Polydatin (Piceid) Protects against Substantia Nigral Motor Degeneration in Multiple Rodent Models of Parkinson's Disease. *Molecular Neurodegeneration* **2015**, 10, doi:10.1186/1750-1326-10-4.

91. Liu, Y.; Carver, J.A.; Calabrese, A.N.; Pukala, T.L. Gallic Acid Interacts with α -Synuclein to Prevent the Structural Collapse Necessary for Its Aggregation. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* **2014**, *1844*, 1481–1485, doi:10.1016/j.bbapap.2014.04.013.
92. Zhang, Z.J.; Cheang, L.C.V.; Wang, M.W.; Li, G.H.; Chu, I.K.; Lin, Z.X.; Lee, S.M.Y. Ethanollic Extract of Fructus Alpinia Oxyphylla Protects against 6-Hydroxydopamine-Induced Damage of PC12 Cells in Vitro and Dopaminergic Neurons in Zebrafish. *Cellular and Molecular Neurobiology* **2012**, *32*, 27–40, doi:10.1007/s10571-011-9731-0.
93. Haleagrahara, N.; Siew, C.J.; Mitra, N.K.; Kumari, M. Neuroprotective Effect of Bioflavonoid Quercetin in 6-Hydroxydopamine-Induced Oxidative Stress Biomarkers in the Rat Striatum. *Neuroscience Letters* **2011**, *500*, 139–143, doi:10.1016/j.neulet.2011.06.021.
94. Tapias, V.; Cannon, J.R.; Greenamyre, J.T. Pomegranate Juice Exacerbates Oxidative Stress and Nigrostriatal Degeneration in Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging* **2014**, *35*, 1162–1176, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.077.
95. Lee, E.; Park, H.R.; Ji, S.T.; Lee, Y.; Lee, J. Baicalein Attenuates Astroglial Activation in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease Model by Downregulating the Activations of Nuclear Factor-KB, ERK, and JNK. *Journal of Neuroscience Research* **2014**, *92*, 130–139, doi:10.1002/jnr.23307.
96. Kim, S.S.; Lim, J.; Bang, Y.; Gal, J.; Lee, S.U.; Cho, Y.C.; Yoon, G.; Kang, B.Y.; Cheon, S.H.; Choi, H.J. Licochalcone E Activates Nrf2/Antioxidant Response Element Signaling Pathway in Both Neuronal and Microglial Cells: Therapeutic Relevance to

- Neurodegenerative Disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* **2012**, *23*, 1314–1323, doi:10.1016/j.jnutbio.2011.07.012.
97. Anandhan, A.; Tamilselvam, K.; Radhiga, T.; Rao, S.; Essa, M.M.; Manivasagam, T. Theaflavin, a Black Tea Polyphenol, Protects Nigral Dopaminergic Neurons against Chronic MPTP/Probenecid Induced Parkinson's Disease. *Brain Research* **2012**, *1433*, 104–113, doi:10.1016/j.brainres.2011.11.021.
 98. Chung, W.G.; Miranda, C.L.; Maier, C.S. Epigallocatechin Gallate (EGCG) Potentiates the Cytotoxicity of Rotenone in Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Brain Research* **2007**, *1176*, 133–142, doi:10.1016/j.brainres.2007.07.083.
 99. Antunes, M.S.; Goes, A.T.R.; Boeira, S.P.; Prigol, M.; Jesse, C.R. Protective Effect of Hesperidin in a Model of Parkinson's Disease Induced by 6-Hydroxydopamine in Aged Mice. *Nutrition* **2014**, *30*, 1415–1422, doi:10.1016/j.nut.2014.03.024.
 100. Ay, M.; Luo, J.; Langley, M.; Jin, H.; Anantharam, V.; Kanthasamy, A.; Kanthasamy, A.G. Molecular Mechanisms Underlying Protective Effects of Quercetin against Mitochondrial Dysfunction and Progressive Dopaminergic Neurodegeneration in Cell Culture and MitoPark Transgenic Mouse Models of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry* **2017**, *141*, 766–782, doi:10.1111/jnc.14033.
 101. Kavitha, M.; Nataraj, J.; Essa, M.M.; Memon, M.A.; Manivasagam, T. Mangiferin Attenuates MPTP Induced Dopaminergic Neurodegeneration and Improves Motor Impairment, Redox Balance and Bcl-2/Bax Expression in Experimental Parkinson's Disease Mice. *Chemico-Biological Interactions* **2013**, *206*, 239–247, doi:10.1016/j.cbi.2013.09.016.

102. Neuroprotective Effect of Centella Asiatica Extract (CAE) on Experimentally Induced Parkinsonism in Aged Sprague-Dawley Rats.
103. Xu, Q.; Langley, M.; Kanthasamy, A.G.; Reddy, M.B. Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *Journal of Nutrition* **2017**, *147*, 1926–1931, doi:10.3945/jn.117.255034.
104. Yabuki, Y.; Ohizumi, Y.; Yokosuka, A.; Mimaki, Y.; Fukunaga, K. Nobiletin Treatment Improves Motor and Cognitive Deficits Seen in MPTP-Induced Parkinson Model Mice. *Neuroscience* **2014**, *259*, 126–141, doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.051.
105. Roghani, M.; Niknam, A.; Jalali-Nadoushan, M.R.; Kiasalari, Z.; Khalili, M.; Baluchnejadmojarad, T. Oral Pelargonidin Exerts Dose-Dependent Neuroprotection in 6-Hydroxydopamine Rat Model of Hemi-Parkinsonism. *Brain Research Bulletin* **2010**, *82*, 279–283, doi:10.1016/j.brainresbull.2010.06.004.
106. Hou, R.R.; Chen, J.Z.; Chen, H.; Kang, X.G.; Li, M.G.; Wang, B.R. Neuroprotective Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) on Paraquat-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Cell Biology International* **2008**, *32*, 22–30, doi:10.1016/j.cellbi.2007.08.007.
107. Ren, Z.X.; Zhao, Y.F.; Cao, T.; Zhen, X.C. Dihydromyricetin Protects Neurons in an MPTP-Induced Model of Parkinson's Disease by Suppressing Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Activity. *Acta Pharmacologica Sinica* **2016**, *37*, 1315–1324, doi:10.1038/aps.2016.42.
108. Zhu, M.; Han, S.; Fink, A.L. Oxidized Quercetin Inhibits α -Synuclein Fibrillization. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* **2013**, *1830*, 2872–2881, doi:10.1016/j.bbagen.2012.12.027.

109. Molina-Jimenez, M.F.; Sanchez-Reus, M.I.; Benedi, J. Effect of Fraxetin and Myricetin on Rotenone-Induced Cytotoxicity in SH-SY5Y Cells: Comparison with N-Acetylcysteine. *European Journal of Pharmacology* **2003**, *472*, 81–87, doi:10.1016/S0014-2999(03)01902-2.
110. Goes, A.T.R.; Jesse, C.R.; Antunes, M.S.; Lobo Ladd, F. v.; Lobo Ladd, A.A.B.; Luchese, C.; Paroul, N.; Boeira, S.P. Protective Role of Chrysin on 6-Hydroxydopamine-Induced Neurodegeneration a Mouse Model of Parkinson's Disease: Involvement of Neuroinflammation and Neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions* **2018**, *279*, 111–120, doi:10.1016/j.cbi.2017.10.019.
111. Cao, Q.; Qin, L.; Huang, F.; Wang, X.; Yang, L.; Shi, H.; Wu, H.; Zhang, B.; Chen, Z.; Wu, X. Amentoflavone Protects Dopaminergic Neurons in MPTP-Induced Parkinson's Disease Model Mice through PI3K/Akt and ERK Signaling Pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2017**, *319*, 80–90, doi:10.1016/j.taap.2017.01.019.
112. Khan, M.M.; Kempuraj, D.; Thangavel, R.; Zaheer, A. Protection of MPTP-Induced Neuroinflammation and Neurodegeneration by Pycnogenol. *Neurochemistry International* **2013**, *62*, 379–388, doi:10.1016/j.neuint.2013.01.029.
113. Brunetti, G.; di Rosa, G.; Scuto, M.; Leri, M.; Stefani, M.; Schmitz-Linneweber, C.; Calabrese, V.; Saul, N. Healthspan Maintenance and Prevention of Parkinson's-like Phenotypes with Hydroxytyrosol and Oleuropein Aglycone in C. Elegans. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21072588.
114. Wu, W.Y.; Wu, Y.Y.; Huang, H.; He, C.; Li, W.Z.; Wang, H.L.; Chen, H.Q.; Yin, Y.Y. Biochanin A Attenuates LPS-Induced pro-Inflammatory Responses and Inhibits the

- Activation of the MAPK Pathway in BV2 Microglial Cells. *International Journal of Molecular Medicine* **2015**, 35, 391–398, doi:10.3892/ijmm.2014.2020.
115. Pan, T.; Fei, J.; Zhou, X.; Jankovic, J.; Le, W. *Effects of Green Tea Polyphenols on Dopamine Uptake and on MPP⁺-Induced Dopamine Neuron Injury PII: S 0 0 2 4-3 2 0 5 (0 2) 0 2 3 4 7-0*; 2003;
 116. Leem, E.; Nam, J.H.; Jeon, M.T.; Shin, W.H.; Won, S.Y.; Park, S.J.; Choi, M.S.; Jin, B.K.; Jung, U.J.; Kim, S.R. Naringin Protects the Nigrostriatal Dopaminergic Projection through Induction of GDNF in a Neurotoxin Model of Parkinson's Disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* **2014**, 25, 801–806, doi:10.1016/j.jnutbio.2014.03.006.
 117. Du, X.X.; Xu, H.M.; Jiang, H.; Song, N.; Wang, J.; Xie, J.X. Curcumin Protects Nigral Dopaminergic Neurons by Iron-Chelation in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin* **2012**, 28, 253–258, doi:10.1007/s12264-012-1238-2.
 118. Xu, Y.; Zhang, Y.; Quan, Z.; Wong, W.; Guo, J.; Zhang, R.; Yang, Q.; Dai, R.; McGeer, P.L.; Qing, H. Epigallocatechin Gallate (EGCG) Inhibits Alpha-Synuclein Aggregation: A Potential Agent for Parkinson's Disease. *Neurochemical Research* **2016**, 41, 2788–2796, doi:10.1007/s11064-016-1995-9.
 119. Subramaniam, S.R.; Ellis, E.M. Neuroprotective Effects of Umbelliferone and Esculetin in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience Research* **2013**, 91, 453–461, doi:10.1002/jnr.23164.
 120. Kang, K.S.; Wen, Y.; Yamabe, N.; Fukui, M.; Bishop, S.C.; Zhu, B.T. Dual Beneficial Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on Levodopa Methylation and Hippocampal

- Neurodegeneration: In Vitro and in Vivo Studies. *PLoS ONE* **2010**, *5*, doi:10.1371/journal.pone.0011951.
121. Guan, S.; Jiang, B.; Bao, Y.M.; An, L.J. Protocatechuic Acid Suppresses MPP⁺-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptotic Cell Death in PC12 Cells. *Food and Chemical Toxicology* **2006**, *44*, 1659–1666, doi:10.1016/j.fct.2006.05.004.
 122. Jiang, M.; Porat-Shliom, Y.; Pei, Z.; Cheng, Y.; Xiang, L.; Sommers, K.; Li, Q.; Gillardon, F.; Hengerer, B.; Berlinicke, C.; et al. Baicalein Reduces E46K α -Synuclein Aggregation in Vitro and Protects Cells against E46K α -Synuclein Toxicity in Cell Models of Familial Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry* **2010**, *114*, 419–429, doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06752.x.
 123. Kujawska, M.; Jodynys-Liebert, J. Polyphenols in Parkinson's Disease: A Systematic Review of in Vivo Studies. *Nutrients* **2018**, *10*.
 124. Macedo, D.; Tavares, L.; McDougall, G.J.; Vicente Miranda, H.; Stewart, D.; Ferreira, R.B.; Tenreiro, S.; Outeiro, T.F.; Santos, C.N. (Poly)Phenols Protect from α -Synuclein Toxicity by Reducing Oxidative Stress and Promoting Autophagy. *Human Molecular Genetics* **2015**, *24*, 1717–1732, doi:10.1093/hmg/ddu585.
 125. Li, X.X.; He, G.R.; Mu, X.; Xu, B.; Tian, S.; Yu, X.; Meng, F.R.; Xuan, Z.H.; Du, G.H. Protective Effects of Baicalein against Rotenone-Induced Neurotoxicity in PC12 Cells and Isolated Rat Brain Mitochondria. *European Journal of Pharmacology* **2012**, *674*, 227–233, doi:10.1016/j.ejphar.2011.09.181.
 126. Park, J.A.; Kim, S.; Lee, S.Y.; Kim, C.S.; Kim, D.K.; Kim, S.J.; Chun, H.S. Beneficial Effects of Carnosic Acid on Dieldrin-Induced Dopaminergic Neuronal Cell Death. *NeuroReport* **2008**, *19*, 1301–1304, doi:10.1097/WNR.0b013e32830abc1f.

127. Datla, K.P.; Zbarsky, V.; Rai, D.; Parkar, S.; Osakabe, N.; Aruoma, O.I.; Dexter, D.T. Short-Term Supplementation with Plant Extracts Rich in Flavonoids Protect Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in a Rat Model of Parkinson's Disease. *J Am Coll Nutr* **2007**, *26*, 341–349, doi:10.1080/07315724.2007.10719621.
128. Feijoo, J.F.; Limeres, J.; Fernández-Varela, M.; Ramos, I.; Diz, P. The 100 Most Cited Articles in Dentistry. *Clinical Oral Investigations* **2014**, *18*, 699–706, doi:10.1007/s00784-013-1017-0.
129. Goes, A.T.R.; Jesse, C.R.; Antunes, M.S.; Lobo Ladd, F. v.; Lobo Ladd, A.A.B.; Luchese, C.; Paroul, N.; Boeira, S.P. Protective Role of Chrysin on 6-Hydroxydopamine-Induced Neurodegeneration a Mouse Model of Parkinson's Disease: Involvement of Neuroinflammation and Neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions* **2018**, *279*, 111–120, doi:10.1016/j.cbi.2017.10.019.
130. Benito-Leó, J.; Louis, E.D. *Articles The Top 100 Cited Articles in Essential Tremor*;
131. Pajo, A.T.; Espiritu, A.I.; Jamora, R.D.G. Scientific Impact of Movement Disorders Research from Southeast Asia: A Bibliometric Analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* **2020**, *81*, 205–212.
132. Li, S.; Le, W. Parkinson's Disease in Traditional Chinese Medicine. *The Lancet Neurology* **2021**, *20*, 262.
133. Chen, S.; Chan, P.; Sun, S.; Chen, H.; Zhang, B.; Le, W.; Liu, C.; Peng, G.; Tang, B.; Wang, L.; et al. The Recommendations of Chinese Parkinson's Disease and Movement Disorder Society Consensus on Therapeutic Management of Parkinson's Disease. *Translational Neurodegeneration* **2016**, *5*.

134. Ferreira, I.C.F.R.; Martins, N.; Barros, L. Phenolic Compounds and Its Bioavailability: In Vitro Bioactive Compounds or Health Promoters? In *Advances in Food and Nutrition Research*; Academic Press Inc., 2017; Vol. 82, pp. 1–44.
135. Pandareesh, M.D.; Mythri, R.B.; Srinivas Bharath, M.M. Bioavailability of Dietary Polyphenols: Factors Contributing to Their Clinical Application in CNS Diseases. *Neurochemistry International* 2015, 89, 198–208.
136. Eng, Q.Y.; Thanikachalam, P.V.; Ramamurthy, S. Molecular Understanding of Epigallocatechin Gallate (EGCG) in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Journal of Ethnopharmacology* 2018, 210, 296–310.
137. Hu, J.; Webster, D.; Cao, J.; Shao, A. The Safety of Green Tea and Green Tea Extract Consumption in Adults – Results of a Systematic Review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2018, 95, 412–433.
138. Ishisaka, A.; Ichikawa, S.; Sakakibara, H.; Piskula, M.K.; Nakamura, T.; Kato, Y.; Ito, M.; Miyamoto, K.I.; Tsuji, A.; Kawai, Y.; et al. Accumulation of Orally Administered Quercetin in Brain Tissue and Its Antioxidative Effects in Rats. *Free Radical Biology and Medicine* **2011**, 51, 1329–1336, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.017.
139. Guo, Y.; Bruno, R.S. Endogenous and Exogenous Mediators of Quercetin Bioavailability. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2015, 26, 201–210.
140. Arredondo, F.; Echeverry, C.; Blasina, F.; Vaamonde, L.; Díaz, M.; Rivera, F.; Martínez, M.; Abin-Carriquiry, J.A.; Dajas, F. Flavones and Flavonols in Brain and Disease: Facts and Pitfalls. In *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy*; Elsevier Inc., 2015; pp. 229–236 ISBN 9780124115293.

141. Zhang, L.; Yang, S.; Huang, L.; Ho, P.C.L. Poly (Ethylene Glycol)-Block-Poly (D, L-Lactide) (PEG-PLA) Micelles for Brain Delivery of Baicalein through Nasal Route for Potential Treatment of Neurodegenerative Diseases Due to Oxidative Stress and Inflammation: An in Vitro and in Vivo Study. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, *591*, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119981.
142. Castillo, J.; Benavente-García, O.; Lorente, J.; Alcaraz, M.; Redondo, A.; Ortuño, A.; del Rio, J.A. Antioxidant Activity and Radioprotective Effects against Chromosomal Damage Induced in Vivo by X-Rays of Flavan-3-Ols (Procyanidins) from Grape Seeds (*Vitis Vinifera*): Comparative Study versus Other Phenolic and Organic Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2000**, *48*, 1738–1745, doi:10.1021/jf990665o.
143. Latos-Brozio, M.; Masek, A. Structure-Activity Relationships Analysis of Monomeric and Polymeric Polyphenols (Quercetin, Rutin and Catechin) Obtained by Various Polymerization Methods. *Chemistry and Biodiversity* 2019, *16*.
144. Reglodi, D.; Renaud, J.; Tamas, A.; Tizabi, Y.; Socías, S.B.; Del-Bel, E.; Raisman-Vozari, R. Novel Tactics for Neuroprotection in Parkinson's Disease: Role of Antibiotics, Polyphenols and Neuropeptides. *Progress in Neurobiology* 2017, *155*, 120–148.
145. Natarajan, K.; Stein, D.; Jain, S.; Elhadad, N. An Analysis of Clinical Queries in an Electronic Health Record Search Utility. *International Journal of Medical Informatics* **2010**, *79*, 515–522, doi:10.1016/j.ijmedinf.2010.03.004.

CAPÍTULO 3: UMA ANÁLISE CRÍTICA DAS CONCENTRAÇÕES DE COMPOSTOS FENÓLICOS TESTADAS EM MODELOS DE DOENÇA DE PARKINSON IN VITRO E IN VIVO

José Messias Perdigão^a, Bruno José Brito Teixeira^a, Rafael Rodrigues Lima^b, Hervé Rogez^{a*}

^aCentro de Valorização de Compostos Bioativos da Amazonia, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

^bLaboratório de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

*Autor correspondente: Centro de Valorização de Compostos Bioativos da Amazônia (CVACBA), Universidade Federal do Pará, Av. Perimetral da Ciência, km 01, Belém 66095-630, Brasil. E-mail: frutas@ufpa.br (H. Rogez).

RESUMO

A doença de Parkinson é caracterizada por neurodegeneração dopaminérgica causada por mecanismos que incluem o estresse oxidativo. Os compostos fenólicos demonstram potencial neuroprotetor que pode prevenir a progressão da doença de Parkinson. O potencial neuroprotetor dos compostos está relacionado às concentrações e quantidades que podem ser consumidas da dieta? Buscamos artigos sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson na Web of Science – Core Collection (WoS-CC) e selecionamos os 100 artigos mais citados com base nos critérios de elegibilidade. Dos 100 artigos mais citados, extraímos informações sobre desenho experimental, composto testado, concentração e/ou dose administrada, via de administração e resultados obtidos. Comparamos as concentrações avaliadas em estudos laboratoriais *in vitro* com concentrações de compostos fenólicos que podem ser encontrados biodisponíveis na corrente sanguínea humana. Além disso, comparamos, após extrapolação para humanos, doses administradas a animais em estudos laboratoriais *in vivo* com quantidades diárias consumidas de compostos fenólicos. As comparações mostram o quão longe os testes de laboratório estão da realidade humana. A lista dos 100 artigos mais citados é composta por 94 estudos laboratoriais, 5 revisões de literatura e 1 estudo de coorte. Entre os 94 estudos laboratoriais, 45 são *in vitro*, 35 *in vivo* e 14 apresentam ensaios *in vitro* e *in vivo*. As concentrações avaliadas em 37 estudos laboratoriais *in vitro* são superiores às concentrações que podem ser encontradas biodisponíveis na corrente sanguínea. No caso de estudos laboratoriais *in vivo*, apenas 2 estudos administraram doses em quantidades que são consumidas diariamente de compostos fenólicos. A via intraperitoneal foi a mais utilizada para administração dos compostos em estudos laboratoriais *in vivo*. Os resultados desta análise crítica indicam que o efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos demonstrado nos 100 artigos mais citados da WoS-CC está associado principalmente a concentrações, quantidades e vias de administração que não correspondem ao consumo de compostos fenólicos através da dieta.

PALAVRAS-CHAVES: análise crítica, doença de Parkinson, polifenóis, biodisponibilidade

Abreviações: 5-HT = serotonina, 6-OHDA = 6-Hidroxydopamina, α -syn = α -sinucleína, AChE = Acetilcolinesterase, Akb = Proteína quinase B, ARE = Elemento de resposta antioxidante, Bax = BCL2 Associated X, BBB = Barreira hematoencefálica, BCL2 = BCL2 Apoptosis Regulator, BDNF = Fator neurotrófico derivado do cérebro, BTE = Extrato de chá preto, CaMKII = Ca²⁺/calmodulina-dependente proteína quinase II, CAT = Catalase, C-Jun = Proteína codificada pelo gene JUN, COMT = Catecol O-metiltransferase, Cyt c = Citocromo c, DA = Dopamina, DARPP-32 = Dopamina- e cAMP-regulada fosfoproteína-32, DN = ???, EGCG = Epigallocatequina galato, ERK 1/2 = Quinases reguladas por sinal extracelular, GDNF = Fator neurotrófico derivado da célula glial, GPx = Glutathione peroxidase, GSH = Glutathione, GSK-3 β = Quinase de síntese de glicogênio-3 β , GTP = Polifenóis do chá verde, HMOX1 = Heme oxigenase-1, HVA = Ácido homovanílico, IFN- γ = Interferon-gama, IL = Interleucina, iNOS = Síntase de óxido nítrico, JNK 1/2 = c-Jun N-terminal quinase, Keap1 = Proteína associada a ECH-like Kelch, LDH = Lactato desidrogenase, MAO-Bis = Inibidores do tipo B da monoamina oxidase, MDA = Malondialdeído, MMP = Potencial da Membrana Mitochondrial, mRNA = Ácido ribonucleico mensageiro, NDGA = Ácido nordihidroguaiarético, NF- κ B = Fator nuclear-kappaB, NO = Óxido nítrico, NQO1 = NAD(P)H:quinona oxidoreductase, Nrf-2 = Fator nuclear-2 relacionado ao fator 2, P38 = p38 quinases ativadas por mitógeno, PCa = Proteína carbonyl, PC = Compósito Fenólico, PD = Doença de Parkinson, PIK-3 = Quinase 3 do fosfatidilinositol, PKC = Proteína quinase C, PLA2 = Fosfolipase A2, ROS = Espécies reativas de oxigênio, SMAC = Ativador derivado das mitocôndrias da caspase-2, SOD = Superóxido dismutase, TBARS = Substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico, TCM = Medicina Tradicional Chinesa, TH = Tirosina hidroxilase, TH-ir = TH-imunoreativo, TNF- α = Fator de necrose tumoral α , TRAP = Potencial antioxidante total, VOSviewer = Visualização de Similaridades Viewer, WoS-CC = Web of Science Core Collection

1. INTRODUÇÃO

Os compostos fenólicos (CP) são metabólitos secundários de plantas responsáveis pela proteção contra raios UV e patógenos [1]. São conhecidos mais de 10.000 CP que podem ser classificados principalmente em flavonóides, ácidos fenólicos, lignanas e estilbenos [2]. Os CP podem ser encontrados em alimentos e bebidas de origem vegetal como frutas, vinhos, produtos derivados do cacau, azeitona entre outros [3].

O termo biodisponibilidade refere-se às etapas após o consumo que os compostos realizam como transporte, biotransformação e absorção até atingirem o órgão alvo [4,5]. Fatores como estrutura química, matriz alimentar, associação com outros alimentos e composição da microbiota influenciam a biodisponibilidade [6].

Os CP demonstram em modelos experimentais da doença de Parkinson (DP) efeitos neuroprotetores que incluem atividade antioxidante, regulação da disfunção mitocondrial, atividade anti-inflamatória, inibição e desagregação de fibrilas de α -sinucleína [7-9]. No entanto, os efeitos neuroprotetores estão relacionados à concentração e estrutura química do composto avaliado, que no corpo humano é dependente da biodisponibilidade [10].

O desenvolvimento de pesquisas avaliando o potencial bioativo de compostos com concentrações superiores às concentrações consumíveis através da dieta e após absorção é um equívoco comum [11–14], o que nos leva a um resultado falso positivo e ao surgimento de falsos candidatos terapêuticos ou prevenção de um amplo painel de doenças [15].

O número de estudos avaliando o potencial neuroprotetor do CP contra a DP aumentou após a demonstração dos efeitos neuroprotetores por meio de ensaios *in vitro*. No entanto, as concentrações de CP que demonstram neuroproteção contra a DP podem ser alcançadas em humanos através dietas, digestão e absorção?

Para responder a essa pergunta, selecionamos os 100 artigos mais citados sobre DP e PC da Web of Science Core Collection (WoS-CC), identificamos os artigos que avaliam compostos isolados pertencentes às principais classes de PC (ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos e lignanas) e o desenho experimental utilizado.

Também comparamos as concentrações dos compostos avaliados em desenhos *in vitro* com a concentração normalmente encontrada na circulação sanguínea humana, e no caso de experimentos *in vivo* com ratos, após extrapolação das doses administradas aos animais para humanos, comparamos as quantidades dos compostos testados com a quantidade normal consumida da mesma subclasse.

Os resultados das comparações irão demonstrar o quão longe os testes estão da realidade. A partir das comparações podemos sugerir se é possível alcançar os resultados por meio de dietas com alimentos ricos em CP.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1. Estratégia de busca

A busca foi realizada no banco de dados WoS-CC usando a estratégia de busca descrita na Tabela 1.

Tabela 1 Estratégia de busca

Banco de dados	Seção
Web of Science	Coleção Principal
Chave de Busca	
TS = (“Phenolic compound” OR “phenolic acid” OR “benzoic acid” OR “hydroxycinnamic acid” OR flavonoid OR anthocyanin OR flavanol OR flavonol OR flavanone OR flavone OR isoflavone OR tannin OR coumarin OR lignan OR quinone OR stilben OR curcuminoid OR Provinol OR Phenol OR polyphenol OR “polyphenolic antioxidant compound”) AND TS = (“Lewy Body” OR Parkinson OR “Parkinson Disease” OR Parkinsonism OR “neurodegenerative disease” OR synuclein)	

Os artigos publicados até janeiro de 2022 foram pesquisados sem restrição de idioma, ano de publicação e metodologia. Os artigos foram organizados em ordem decrescente de acordo com o número de citação.

2.2. Critério de elegibilidade

A seleção dos 100 artigos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Foram selecionados artigos que possuíam algum termo da estratégia de busca no título, resumo ou palavra-chave, que avaliassem compostos puros ou extratos ricos em CP natural com concentração definida, que apresentavam apenas modelo de DP. As discordâncias foram resolvidas com base no método de concordância. Os trabalhos da conferência não foram selecionados.

2.3. Extração de dados

O título do artigo, número de citações do artigo, ano de publicação, composto(s) puro(s) ou o(s) principal(is) composto(s) no extrato (até nove) avaliados, desenho do estudo, menor concentração testada com efeito neuroprotetor, via de administração (no caso de laboratório in vivo estudos) e efeito neuroprotetor dos 100 artigos mais citados foram registrados. Os desenhos dos estudos foram agrupados da seguinte forma: revisão da bibliográfica, estudos laboratoriais (in vitro, in vivo) e estudo prospectivo de coorte (Cochrane Collaboration Glossary, 2019).

2.4. Extrapolação da dose administrada aos animais para humanos

As doses administradas aos animais foram extrapoladas para humanos usando o método de normalização da área de superfície corporal (BSA) [16] seguindo a equação 1:

$$Dose\ equivalente\ humana\ (mg/kg) = Dose\ animal\ (mg/kg) \times \frac{Km\ Animal}{Km\ Humano}$$

[Eq. 1]

$$Km\ Ratos = 6 ; Km\ Humanos = 37$$

O fator Km, peso corporal (kg) dividido pela BSA (m²), é usado para converter a dose de mg/kg usada em um estudo para uma dose de mg/m².

2.5. Obtenção de dados de consumo médio diário e biodisponibilidade do PC

Os dados de consumo médio diário e biodisponibilidade na circulação sanguínea humana foram obtidos dos bancos de dados Phenol Explorer e Integrity. Estes foram usados como parâmetros para comparações subsequentes com as concentrações administradas nos estudos nos 100 artigos mais citados da WoS-CC.

2.6. Comparação entre concentrações

Foram feitas comparações entre as concentrações dos compostos testados com as concentrações que podem ser encontradas biodisponíveis na corrente sanguínea humana

e a dose administrada aos animais com a quantidade consumida na dieta. Não foi possível fazer comparações quando as concentrações que se encontravam biodisponíveis na corrente sanguínea humana ou a quantidade consumida na dieta não estavam disponíveis nas bases de dados (nomeadamente curcuminoides, xantonas, biflavonoides, feniletanoides, cumarinas e chalconas).

A comparação entre as concentrações dos compostos testados nos estudos com desenho experimental de laboratório *in vitro* (μM) e a concentração da subclasse que pode ser encontrada biodisponível na corrente sanguínea (μM) foi realizada a partir da razão entre as duas concentrações.

A comparação entre as doses administradas a animais em estudos com delineamento experimental laboratorial *in vivo*, após extrapolação para humanos, e a quantidade consumida diariamente da subclasse (mg/kg) também foi realizada com base na razão entre as duas concentrações.

3. RESULTADOS

Por meio da estratégia de busca (Tabela 1), foram obtidos 2.167 artigos. Após ordenação decrescente por citações, 525 artigos foram triados pelos critérios de elegibilidade, dos quais 425 artigos foram excluídos por não abordarem diretamente DP e/ou CP, resultando nos 100 artigos mais citados em PD e CP. Os artigos foram organizados de acordo com o desenho experimental seguindo a ordem: estudos laboratoriais *in vivo*, estudos laboratoriais *in vitro*, estudos laboratoriais *in vivo* + *in vitro*, estudo observacional, estudos bibliográficos (Tabela 2).

Tabela 2 Os 100 artigos mais citados sobre DP e CP da WoS-CC com a concentração de PC testada

Autor (Referência)	Composto(s) (até 9) ou extrato (E)	Desenho experimental	Concentração testada com efeito neuroprotetor (in vitro = μM in vivo = mg/kg/day)	Via de administração (in vivo)	Efeito neuroprotetor
Levites et al. (Levites et al., 2001)	EGCG	Laboratorial (in vivo)	1,6	Oral	Preveniu a perda de DN, a redução dos níveis de TH e o aumento da atividade de SOD e CAT
Zbarsky et al. (Zbarsky et al., 2005)	Curcumina Naringenina Quercetina Fisetina	Laboratorial (in vivo)	8 8 3,2 3,2	Oral	Curcumina e a naringenina preveniram a redução dos níveis de células TH-positivas e DA
Khan et al. (Khan et al., 2010)	Resveratrol	Laboratorial (in vivo)	3,2	Intraperitoneal	Aumentou o status antioxidante, diminui a perda de DA e atenuou o nível elevado de atividade de TBARS e Pca PLA2
Datla et al. (Datla et al., 2001)	Tangeretina	Laboratorial (in vivo)	3,2	Oral	Reduziu a perda de células TH e do conteúdo de DA estriado
Guo et al. (S. Guo et al., 2007)	E	Laboratorial (in vivo)	-	-	Preveniu o aumento de ROS, níveis de NO, peroxidação lipídica, teor de nitrito/nitrato, iNOS induzível e 3-nitro-tirosina ligada à proteína

Karuppagounder et al. (Karuppagounder et al., 2013)	Quercetina	Laboratorial (in vivo)	24	Intraperitoneal	Reduziu rotações unilaterais, atenuou a perda de DA estriatal e nigral e reduziu GSH, assim como aumentou a atividade de CAT e SOD, regulou a atividade do complexo I mitocondrial
Lu et al. (K. T. Lu et al., 2008)	Resveratrol	Laboratorial (in vivo)	3,2	Intravenosa	Protegeu contra déficit motor, a geração de radicais hidroxila e perda neuronal
Patil et al. (Patil et al., 2014)	Apigenin Luteolin	Laboratorial (in vivo)	3,2 3,2	Oral	Ambos protegeram o ND provavelmente por redução do dano oxidativo, neuroinflamação e ativação microglial
Jimenez-Del-Rio et al. (Jimenez-Del-Rio et al., 2010)	Ácido Gálico Ácido Ferúlico Ácido Caféico Ácido Cumárico Propil galato Epicatequina EGC EGCG	Laboratorial (in vivo)	m	m	Recuperou a atividade de locomção, embora os tempos de eficácia sejam diferentes de um composto para outro
Cheng et al. (Cheng et al., 2008)	Baicaleina	Laboratorial (in vivo)	32	Intragástrica	Aumentou os níveis de DA, HVA e 5-HT, aumentou o número de neurônios TH-ir inibiu o estresse oxidativo e a reação astrogial

Long et al. (Long et al., 2009)	E	Laboratorial (in vivo)	^d	^d	Melhorou a capacidade de vôo e estendeu a vida útil média
Liu et al. (L. X. Liu et al., 2008)	Genisteína	Laboratorial (in vivo)	1,6	Intraperitoneal	Preveniu a perda de ND, aumentou a expressão do gene BCL-2
Anusha, Sumathi, Joseph (Anusha et al., 2017)	Apigenina	Laboratorial (in vivo)	3,2	Intraperitoneal	Atenuou a expressão do gene NF-κB, inibiu a liberação de TNF-α, IL-6 e iNOS-1; preveniu a redução da expressão de mRNA de BDNF e GDNF, regulou negativamente a agregação de α-syn e regulou positivamente a expressão da proteína TH
Cui, Li, Zhu (Cui et al., 2016)	Curcumina	Laboratorial (in vivo)	32	Intragástrica	Aliviou a disfunção motora, aumentou a atividade de TH e os níveis de GSH, reduziu o conteúdo de ROS e MDA; restaurou os níveis de expressão de HMOX1 e NQO1
Chaturvedi et al. (Chaturvedi et al., 2006)	E	Laboratorial (in vivo)	-	-	Aumentou o número de TH-ir, o nível de proteína TH e a expressão de mRNA de TH na substância negra. Melhorou os déficits motores e neuroquímicos quando BTE foi

Sriraksa et al. (Wattanathorn et al., 2012)	Quercetina	Laboratorial (in vivo)	48	Oral	administrado antes de 6-OHDA Melhorou o déficit motor, aumento da densidade de ND, aumentou a atividade de SOD, CAT e GPx e diminuiu da atividade de AChE e níveis de MDA
Chen et al. (Y. Chen et al., 2015)	Piceid	Laboratorial (in vivo)	22	Oral	Atenuou os déficits motores, preveniu as alterações induzidas nos níveis de GSH, tioredoxina, ATP, MDA e SOD no corpo estriado, regenerou a neurodegeneração do ND
Haleagrahara et al. (Haleagrahara et al., 2011)	Quercetina	Laboratorial (in vivo)	4,8	Intraperitoneal	Aumentou os níveis de ND e GSH e diminuiu do teor de proteína carbonilada
Tapias, Cannon, Greenamyre (Tapias et al., 2014)	E	Laboratorial (in vivo)	-	-	Aumento da perda de ND, resposta inflamatória e ativação de caspase
Lee et al. (Lee et al., 2014)	Baicaleina	Laboratorial (in vivo)	0,16	Intraperitoneal	Melhorou a capacidade motora e evitou a perda de ND, reduziu as ativações microgliais, astrócitos, JNK e ERK e suprimiu a translocação nuclear de NF-κB

Anandhan et al. (Anandhan et al., 2012)	Theaflavin	Laboratorial (in vivo)	1,6	Oral	Aumentou a expressão de TH, DA transportador e reduziu caspase-3, 8, 9
Antunes et al. (Antunes et al., 2014)	Hesperidina	Laboratorial (in vivo)	8	Oral	Melhorou os déficits motores e cognitivos, atenuou a redução na atividade de GPx e CAT, níveis de TRAP e DA e mitigou os níveis de ROS e atividade de GSH
Kavitha et al. (Kavitha et al., 2013)	Mangiferina	Laboratorial (in vivo)	6,4	Oral	Preveniu os déficits motores, estresse oxidativo, apoptose, neurodegeneração de ND e depleção de DA
Haleagrahara, Ponnusamy (Haleagrahara & Ponnusamy, 2010)	E	Laboratorial (in vivo)	-	-	Reduziu Hidroperóxidos lipídicos e o conteúdo de proteína-carbonila e aumentou os níveis de SOD, CAT e GPx
Xu et al. (Q. Xu et al., 2017)	EGCG	Laboratorial (in vivo)	4	Oral	Resgenerou a neurotoxicidade através do aumento da latência rotacional; melhorou os níveis de DA e expressão de ferroportina da substância negra
Yabuki et al. (Yabuki et al., 2014)	Nobiletina	Laboratorial (in vivo)	8	Intraperitoneal	Restitui a disfunção motora e cognitiva

Roghani et al. (Roghani et al., 2010)	Pelargonidina	Laboratorial (in vivo)	3,2	Oral	Atenuou o comportamento rotacional, protegeu os neurônios e diminuiu a formação de TBARS
Pure et al. (Ren et al., 2016)	Dihidromiricetina	Laboratorial (in vivo)	1,6	Intraperitoneal	Atenuou os déficits motores e a perda de ND, injúrias celulares e produção de ROS, aumento da fosforilação de GSK-3 β
Goes et al. (Goes et al., 2018a)	Crisina	Laboratorial (in vivo)	1,6	Oral	Preveniu os déficits motores e cognitivos, o aumento dos níveis de TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 e NF- κ B, a diminuição dos níveis de IL-10, os níveis de DA, DOPAC, HVA, TH e TRAP
Khan et al. (Khan et al., 2013)	Picnogenol	Laboratorial (in vivo)	3,2	Intraperitoneal	Diminuiu a peroxidação lipídica, restabeleceu o nível de GSH e a atividades de GPx, GSH e SOD, aumentou os níveis de DA estriatal, normalizou da expressão de TH, inibiu a expressão de NF- κ B e a liberação de COX-2, iNOS, TNF- α e IL -1 β
Brunetti et al. (Brunetti et al., 2020)	Hidroxitirosol Oleuropeina aglicona	Laboratorial (in vivo)	^e	^e	Aumentou a sobrevivência após o estresse térmico, mas apenas o hidroxitirosol

Leem et al. (Leem et al., 2014)	Naringina	Laboratorial (in vivo)	12,8	Intraperitoneal	pode prolongar a vida útil em condições não estressantes Aumentou os níveis de GDNF em neurônios DA, ativou o alvo mamífero do complexo 1 de rapamicina e atenuou o nível de TNF- α na micróglia
Du et al. (Du et al., 2012)	Curcumina	Laboratorial (in vivo)	64	Intragástrica	Preveniu a neurodegeneração ND induzida pelo ferro através da atividade quelante
Subramaniam, Ellis (Subramaniam & Ellis, 2013)	Umbeliferona Esculetina	Laboratorial (in vivo)	0,12 180	Oral	Ambos atenuaram significativamente a neurotoxicidade na substantia nigra pars compact, mas não no striatum, impediram o aumento do estresse nitrosativo e impediram a ativação da caspase 3, mas inibiram a atividade da MAO
Datla et al. (Datla et al., 2007)	E	Laboratorial (in vivo)	-	-	O pré-tratamento com extratos vegetais ricos em catequinas não protegeram o ND nigroestriatal

Zhu et al. (Zhu et al., 2004)	Baicaleína	Laboratorial (in vitro)	50	Inibiu a formação e desagregação de fibrilas α -syn
Levites et al. (Levites, Amit, et al., 2002)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	1	Diminui a morte celular através da estimulação de PKC e modulação gênica
Levites et al. (Levites, Youdim, et al., 2002)	E	Laboratorial (in vitro)	-	Inibiu tanto a translocação nuclear de NF- κ B quanto a atividade de ligação
Bureau et al. (Bureau et al., 2008)	Resveratrol Quercetin	Laboratorial (in vitro)	0,1	Ambos reduziram a apoptose mediada por inflamação
Caruana et al. (Caruana et al., 2011)	14 compostos fenólicos e E	Laboratorial (in vitro)	10	Baicaleína, EGCG, Miricetina, NDGA e BTE podem ser classificados como sendo os melhores inibidores e desagregadores de fibrilas α -syn
Mercer et al. (Mercer et al., 2005)	Catequina Quercetina Crisina Puerarina Naringenina Genisteína	Laboratorial (in vitro)	40	Todos protegeram as culturas do mesencéfalo da lesão induzida por MPP. A catequina também reduziu os danos produzidos pelo peróxido de hidrogênio, 4-hidroxinonenal, rotenona e 6-hidroxidopamina
Uversky et al. (Uversky et al., 2010)	48 flavonoides pertencentes a várias subclasses	Laboratorial (in vitro)	50	Eriodictiol, gossipetina, baicaleína e 5,6,7,4'-tetrahidroxiflavona se ligaram a α -syn e

Guo et al. (S. Guo et al., 2005)	E	Laboratorial (in vitro)	-	estabilizaram na conformação desdobrada nativamente
Pandey et al. (Pandey et al., 2008)	Curcumina	Laboratorial (in vitro)	1	Diminuíram ROS, inibiram PKC/ERK1/2 e NF- κ B e modularam a morte celular e genes de sobrevivência
Okawara et al. (Okawara et al., 2007)	Resveratrol	Laboratorial (in vitro)	100	Inibiu a agregação e desagregação de fibrilas pré-formadas de α -syn, aumentou a solubilidade de fibrilas α -syn nas células
Li et al. (R. Li et al., 2004)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	100	Preveniu o acúmulo de ROS, depleção de GSH, diminuição de ND e aumento da absorção de iodeto de propídio
Wruck et al. (Wruck et al., 2007)	Luteolina	Laboratorial (in vitro)	5	Inibiu a ativação da secreção microglial de NO e TNF- α através da regulação negativa da NO sintase e expressão de TNF- α
Hong et al. (Hong et al., 2008)	Baicaleína	Laboratorial (in vitro)	100	Conferiu neuroproteção contra o estresse oxidativo via Nrf-2
				Os oligômeros formados entre baicaleína e α -syn são enriquecidos com folhas β , e não formam fibrilas

				mesmo após longo tempo de incubação, tornando as espécies globulares muito compactas e extremamente estáveis
Bournival et al. (Bournival et al., 2009)	Resveratrol Quercetina	Laboratorial (in vitro)	0,1	Ambos diminuíram a neurodegeneração do ND atuando na expressão dos genes pró e antiapoptóticos Bax e BCL2
Chao et al. (Chao et al., 2008)	Oxiresveratrol	Laboratorial (in vitro)	1	Reduziu a liberação de LDH, atividade de caspase-3 e geração de ROS
Zhang et al. (Z. Zhang et al., 2012)	Baicaleina	Laboratorial (in vitro)	200	Aumentou a expressão transcricional de Nrf2/HO ⁻¹ e diminuição de Keap1, atenuando a apoptose
Lorenzen et al. (Lorenzen et al., 2014)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	1	Inibiu a toxicidade das fibrilas α -syn, reduziu moderadamente a ligação à membrana e imobilizou a cauda do terminal C do oligômero
Zhang et al. (F. Zhang et al., 2010)	Resveratrol	Laboratorial (in vitro)	60	Inibiu a ativação microglial e reduziu a liberação de fator pró-inflamatório
An et al. (An et al., 2006)	Ácido Protocatecuico	Laboratorial (in vitro)	1,2	Aumentou a viabilidade celular e a atividade SOD e CAT

Nie et al. (Nie, Jin, et al., 2002)	Catequina EGCG Epicatequina EGC Epicatequina galato	Laboratorial (in vitro)	200	EGCG e ECG levaram à inibição apoptótica, enquanto outras catequinas tiveram pouco efeito protetor
Strathearn et al. (Strathearn et al., 2014)	E	Laboratorial (in vitro)	-	Extratos ricos em antocianinas e proantocianidinas exibiram maior atividade neuroprotetora do que os extratos ricos em outros CP
Nie et al. (Nie, Cao, et al., 2002)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	200	Exerceu efeitos protetores significativos contra a apoptose celular
Vauzour et al. (Vauzour et al., 2010)	Ácido Caféico Tiroso Ácido <i>p</i> -cumarico	Laboratorial (in vitro)	1	Todos induziram efeitos neuroprotetores mais poderosos do que os observados para flavonóides
Meng et al. (Meng et al., 2009)	48 flavonoide pertencentes a várias subclasses	Laboratorial (in vitro)	50	Baicaleína, eriodictol, 6-hesperidina foram classificados como fortes inibidores de fibrilas α -syn
Tamilselvam et al. (Tamilselvam et al., 2013)	Hesperidina	Laboratorial (in vitro)	20	Atenuou a perda do potencial de membrana mitocondrial, geração de ROS, depleção de GSH, aumentou a atividades de CAT, SOD, GPx, regulação positiva de Bax, cyt C e

Chen et al. (H. Q. Chen et al., 2008)	Luteolina	Laboratorial (in vitro)	5	caspases 3 e 9 e regulação negativa de Bcl-2 Atenuou a diminuição da captação de DA, perda de neurônios TH-ir e inibiu a ativação microglial e a produção excessiva de TNF- α , NO e SOD
Molina-Jiménez et al. (Molina-Jiménez et al., 2004)	Fraxetina Miricetina	Laboratorial (in vitro)	100 50	Ambos restauraram a razão redox de GSH e diminuíram os níveis de peroxidação lipídica
Ye et al. (Ye et al., 2012)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	10	Aumentou a viabilidade celular, expressão de mRNA de SOD1 e GPX1, diminuiu a produção de ROS e regulou positivamente a expressão de mRNA de PGC-1 α
Ardah et al. (Ardah et al., 2014)	Ácido Gálico	Laboratorial (in vitro)	40	Se ligou a oligômeros solúveis sem conteúdo de folha β e estabilizou sua estrutura
Bournival et al. (Bournival et al., 2012)	Quercetina Sesamina	Laboratorial (in vitro)	0,1 1	Ambos defenderam contra aumentos de mRNA de IL-6, IL-1 β e TNF- α ; reduziu a expressão de iNOS e radicais superóxido mitocondrial

Wang et al. (Wang et al., 2005)	Genisteína	Laboratorial (in vitro)	2,5	Atenuou a diminuição dos neurônios DA e TH-, inibiu a ativação da microglia e a produção de TNF- α , NO e superóxido
Vauzour et al. (Vauzour et al., 2008)	Pelargonidina Quercetina Hesperetina Ácido Caféico Derivados 4'-O-Me de Catequina Epicatequina	Laboratorial (in vitro)	3	Não foram observados efeitos neuroprotetores com flavan 3-ols O-metilados; concentrações acima de 0,3 μ M de quercetina foram tóxicas
Kim et al. (H.-J. Kim et al., 2009)	Naringina	Laboratorial (in vitro)	10	Bloqueou a fosforilação de JNK e P38, preveniu alterações na expressão de BCL2 e Bax, reduziu a atividade da caspase 3 e clivagens da caspase 9
Liu et al. (Y. Liu et al., 2014)	Ácido Gálico	Laboratorial (in vitro)	40	Estabilizou a estrutura nativa estendida e interagiu com α -syn transitoriamente, inibindo a formação de fibrilas
Chung, Miranda, Maier (Chung et al., 2007)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	50	Potenciou a citotoxicidade da rotenona
Hou et al. (Hou et al., 2008)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	10	Atenuou a apoptose, mantendo o potencial de membrana mitocondrial, inibiu a atividade da caspase-3 e regulando

Zhu et al.(Zhu et al., 2013)	Quercetina Oxi-quercetina	Laboratorial (in vitro)	100	negativamente a expressão de SMAC Espécies de quercetina oxidadas inibiram mais forte que a quercetina
Molina-Jimenez, Sanchez-Reus, Benedi(Molina-Jimenez et al., 2003)	Fraxetina Miricetina	Laboratorial (in vitro)	100 50	A citotoxicidade da rotenona diminuiu significativamente, assim como a liberação de LDH pelo efeito da fraxetina
Wu et al. (Wu et al., 2015)	Biochanin A	Laboratorial (in vitro)	5	Diminuiu a expressão de mRNA de TNF- α e IL-1 β , inibiu o mRNA de iNOS, a expressão de proteínas e a fosforilação de JNK, ERK e P38
Xu et al(Y. Xu et al., 2016)	EGCG	Laboratorial (in vitro)	0,25	Inibiu a agregação de fibrilas α -syn através de ligações hidrofóbicas instáveis
Guan et al. (Guan et al., 2006)	Ácido Protocatecuico	Laboratorial (in vitro)	1,2	Preveniu a formação de ROS, depleção de GSH e ativação de caspase-3 e regulou positivamente Bcl-2
Jiang et al. (Jiang et al., 2010)	Baicaleina	Laboratorial (in vitro)	10	Atenuou a despolarização mitocondrial e inibição de proteassoma e protegeu as células da toxicidade, bem como reduziu a fibrilação

Macedo et al.(Macedo et al., 2015)	E	Laboratorial (in vitro)	-		Promoveu a formação de espécies α -syn não tóxicas e inibiu sua toxicidade e agregação nas células
Li et al. (X. X. Li et al., 2012)	Baicaleina	Laboratorial (in vitro)	40		Suprimiu a apoptose, inibiu o acúmulo de ROS e deficiência de ATP, atuou na dissipação do potencial de membrana mitocondrial e ativação da caspase-3/7
Park et al. (Park et al., 2008)	Ácido Carnosico	Laboratorial (in vitro)	10		Preveniu a ativação de caspase-3, fosforilação de JNK e ativação de caspase 12
Lou et al. (Lou et al., 2014)	Naringenina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	20 11,2	Oral	Aumentou os níveis de proteína Nrf-2 e ativou os genes da via ARE
My et al. (Mu et al., 2009)	Baicaleina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	185 32	Intragástrica	Preveniu a apoptose e promoveu o crescimento de neuritos, atenuou o tremor muscular e aumentou o número de neurônios TH positivos
Zhang et al. (Z. J. Zhang et al., 2011)	Quercetina	Laboratorial (in vitro e in vivo)	100 ^z	^z	Inibiu a superprodução de NO e a superexpressão de iNOS e regulou negativamente a superexpressão de genes pró-inflamatórios

Kim et al. (H. G. Kim et al., 2010)	E	Laboratorial (in vitro and in vivo)	-	-	Regulou a geração de ROS e NO, proteínas Bcl 2 e Bax, a despolarização da membrana mitocondrial, ativação de caspase-3, preveniu bradicinesia e danos ND
Zhang et al.(Z. Zhang et al., 2015)	Ácido Protocatecuico Crisina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	1000 and 12 16		Aumentou os efeitos neuroprotetores através de uma combinação de mecanismos celulares de citoproteção antioxidante e anti-inflamatória
Yu et al. (Yu et al., n.d.)	Curcumina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	1 8	Intraperitoneal	Melhorou os déficits motores e aumentou a sobrevivência dos neurônios TH+, inibiu a fosforilação de JNK1/2 e C-Jun e clivou a caspase-3
Zhang et al. (Z. T. Zhang et al., 2010)	Morina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	5 16	Intraperitoneal	Atenuou a formação de ROS, déficits comportamentais e neurodegeneração de ND
Zhang et al. (Z. J. Zhang et al., 2012)	E	Laboratorial (in vivo and in vitro)	-	-	Diminuiu a expressão gênica de IL-1 β e TNF- α e inibiu a produção de NO e a expressão de iNOS
Kim et al. (S. S. Kim et al., 2012)	Licochalcona E	Laboratorial (in vitro and in vivo)	5 1,6	Oral	Regulou o sistema Nrf2-ARE e NQO1 e HO ⁻¹

Ay et al. (Ay et al., 2017)	Quercetina	Laboratorial (in vitro and in vivo)	30 28	Oral	Induziu a Ativação PKD1 e Akt, aumentou da biogênese mitocondrial, melhorou os déficits motores, aumentou os níveis de células TH-positivas e DA
Cao et al. (Cao et al., 2017)	Amentoflavona	Laboratorial (in vitro and in vivo)	75 8	Oral	Resgatou a perda de ND, aumentou a ativação da razão PI3K, Akt e Bcl 2/Bax, atenuou gliose e os níveis de expressão gênica de IL 1 β e iNOS
Pan et al. (Pan, Fei, et al., 2003)	E	Laboratorial (in vivo and in vitro)	-	-	Atenuou a perda de células TH-positivas
Khang et al. (Kang et al., 2010)	EGCG	Laboratorial (in vitro and in vivo)	40 64	Oral	Inibiu a O-metilação de L - DOPA, reduziu moderadamente o acúmulo de 3-O-metildopa no plasma e estriado
Jagatha et al. (Jagatha et al., 2008)	Curcumina	Laboratorial (in vitro, in vivo and in silico)	1 8	Intraperitoneal	Restaurou a depleção dos níveis de GSH, protegeu contra oxidação de proteínas e preservou a atividade do complexo mitocondrial I
Gao et al. (Gao et al., 2012)	E	Coorte prospectivo	-	-	Homens com alto consumo de alimentos ricos em flavonóides,

Mythri et al. (Mythri & Bharath, 2012)	Curcumina	Bibliográfico	principalmente antocianinas, foram menos propensos a desenvolver DP durante 20-22 anos de seguimento
Aquilano et al. (Aquilano et al., 2008)		Bibliográfico	Atuou no estresse oxidativo/nitrosativo, disfunção mitocondrial e agregação proteica
Pan et al. (Pan, Jankovic, et al., 2003)	EGCG	Bibliográfico	Agentes antioxidantes e anti-inflamatórios baseados em CP podem ser propostos para o tratamento da DP
Magalingam, Radhakrishnan, Haleagrahara (Magalingam et al., 2015b)	E	Bibliográfico	Os estudos para entender as atividades biológicas e os benefícios para a saúde ainda são muito limitados. Mais estudos são necessários para avaliar a segurança e eficácia em humanos e determinar os mecanismos neuroprotetores
			Foram identificadas lacunas na compreensão do mecanismo pelo qual os flavonóides protegem as células neuronais dentre eles os poucos estudos clínicos de evidências da

Kujawska et al. (Kujawska & Jodynis-Liebert, 2018b)	E	Bibliográfico	neuroproteção do PC em pacientes com DP Os resultados promissores dos estudos apresentados acima tornam a busca contínua por fitoquímicos que exerçam efeitos neuroprotetores nos neurônios DA e, assim, atrasem sua degeneração altamente desejável
--	---	---------------	---

E = extrato ^z = Zebrafish study model, ^m = D. melanogaster study model, ^e = C. elegans study model

A quantidade diária consumida e a concentração biodisponível na circulação sanguínea humana de cada subclasse de PC extraída dos bancos de dados Phenol Explorer e Integrity pode ser observada na Tabela 3. É importante notar que para algumas subclasses ainda não há dados sobre quantidade diária consumida e sua biodisponibilidade.

Tabela 3 Quantidade consumida diariamente (mg/kg) e concentração biodisponível na circulação sanguínea do corpo humano das subclasses de PC

Classe		
Subclasses de Compostos Fenólicos	Quantidade consumida diariamente (mg/kg)	Concentração biodisponível (µM)
Ácidos fenólicos		
Ácidos benzóicos	0.04	0.07 – 0.3
Ácidos cinâmicos	10.4	0.006 – 1
Flavonoides		
Antocianinas	0.03	7.10^{-5} – 0.04
Flavonas	0.07	0.1 – 0.5
Flavanonas	0.5	0.3 – 0.7
Flavonóis	0.4	0.1 – 3
Flavanóis	5	0.007 – 3
Isoflavonoides	0.01	0.01 – 0.8
Estilbenes	0.1	0.02 – 0.04
Lignanas	0.2	0.01 – 0.025
Xantonas	Não disponível	Não disponível
Tirosol	Não disponível	0.01–7.55
Terpenos	Não disponível	Não disponível
Hidroxicumarinas	Não disponível	0.02 – 1.2
Curcuminoides	Não disponível	0.192 – 0.691

Ácidos fenólicos

Ácidos Benzóicos

A faixa de concentrações de ácidos benzóicos que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana é de 0,07 a 0,3 μM . Cinco artigos avaliaram ácidos benzóicos in vitro. Os ácidos benzóicos avaliados foram o ácido protocatecuico e o ácido gálico.

O ácido protocatecuico foi avaliado em 3 estudos [70,92,101]. A concentração mais baixa de ácido protocatecuico testada foi de 1,2 μM . As concentrações de ácido protocatecuico avaliadas nos 3 artigos são 4 – 3.000 vezes maiores do que a concentração de ácido benzóico que pode ser encontrado biodisponível na circulação sanguínea humana. O ácido gálico foi avaliado em 2 estudos [80,85] na concentração de 40 μM , valor 13 vezes superior à concentração de ácido benzóico biodisponível que pode ser encontrada na circulação sanguínea humana na literatura (Tabela 3).

A quantidade de ácido benzóico consumida diariamente é de 0,04 mg/kg. Apenas um estudo que avaliou o ácido benzóico em desenho experimental laboratorial in vivo foi identificado [101]. A dose de ácido protocatecuico administrada aos animais extrapolada para humanos é igual a 16 mg/kg/dia. A quantidade avaliada neste estudo é 400 vezes maior que a quantidade de ácido benzóico consumida diariamente (Figura 1).

Ácidos cinâmicos

A faixa de concentração de ácido cinâmico que pode ser encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana é de 0,006 – 1 μM . Foram identificados dois estudos que avaliaram ácidos cinâmicos em delineamentos laboratoriais experimentais in vitro. Os ácidos cinâmicos avaliados foram o ácido cafêico e o ácido p-cumárico.

Os ácidos cafêico e p-cumárico foram avaliados na concentração de 1 μM [74]. Assim, as concentrações avaliadas neste estudo estão de acordo com a faixa de

biodisponibilidade dos ácidos cinâmicos na circulação sanguínea humana. Por outro lado, em outro estudo, o ácido caféico foi avaliado na concentração de 3 μM [83]. Assim, a concentração avaliada está 3 vezes acima da faixa de ácido cinâmico que pode ser encontrado biodisponível na circulação sanguínea humana (Figura 1).

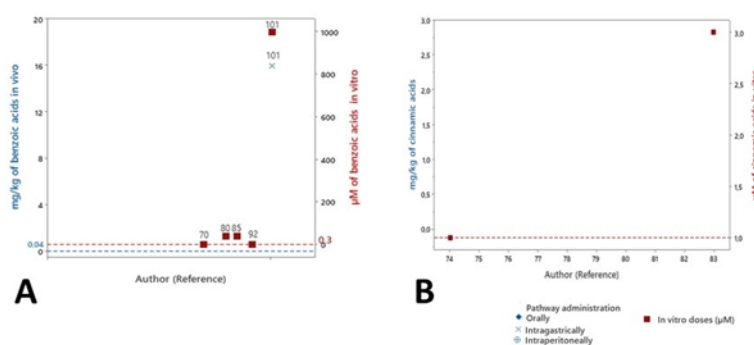


Figura 5 Comparação entre as concentrações de ácido fenólico avaliadas com as concentrações biodisponíveis e consumidas

Flavonoides

Antocianinas

Foi identificado um estudo avaliando antocianina em desenho experimental laboratorial in vitro [83]. A antocianina avaliada foi a pelargonidina na concentração de 3 μM . A faixa de concentração de antocianinas que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana é de 0,00001 – 0,04 μM (Tabela 3). Assim, a concentração avaliada é 75 vezes superior à maior concentração de antocianinas que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana.

Um estudo avaliando antocianinas em um desenho experimental laboratorial in vivo usando ratos foi identificado [43]. A dose administrada a animais extrapolada para humanos é igual a 3,2 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária consumida de antocianinas 0,03 mg/kg/dia (Tabela 3), a quantidade avaliada neste estudo é 100 vezes maior que a quantidade diária consumida de antocianinas (Figura 2).

Flavonas

13 artigos foram identificados avaliando flavonas em desenhos experimentais laboratoriais *in vitro*. Os compostos avaliados *in vitro* foram baicaleína, crisina e luteolina.

O composto baicaleína foi avaliado em 9 estudos [52,56,58,64,67,75,93,95,98]. A menor concentração de baicaleína avaliada foi de 10 μM . Considerando 0,1 – 0,5 μM a faixa de concentração de flavonas que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana (Tabela 3), as concentrações de baicaleína avaliadas nestes 9 artigos foram 20 – 400 vezes acima da faixa encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana.

O composto crisina foi avaliado em 2 estudos [57,101]. A menor concentração de crisina avaliada foi de 12 μM . Considerando 0,1 – 0,5 μM da faixa de biodisponibilidade das flavonas (Tabela 3), as concentrações de crisina avaliadas nos 2 artigos estão 24 – 80 vezes acima da faixa de biodisponibilidade das flavonas encontradas na circulação sanguínea humana.

O composto luteolina foi avaliado em 2 estudos [63,77]. A concentração de luteolina avaliada em ambos foi de 5 μM , que é 10 vezes maior do que a faixa de biodisponibilidade de flavonas encontradas na corrente sanguínea humana.

Nove artigos que avaliaram flavonas em delineamento experimental laboratorial *in vivo* foram identificados. Os compostos avaliados foram tangeretina, apigenina, luteolina, baicaleína, nobiletina e crisina.

Os compostos tangeretina, apigenina e luteolina foram avaliados em administração oral (gavagem) na concentração de 3,2 mg/kg/dia [20,24]. O composto apigenina também foi avaliado em administração intraperitoneal na concentração de 3,2 mg/kg/dia [29]. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas a 0,07 mg/kg

(Tabela 3), as concentrações avaliadas são 45 vezes superiores à quantidade diária consumida.

O composto baicaleína foi avaliado em 3 artigos [26,36,98]. A concentração mais baixa do composto avaliado foi de 0,16 mg/kg/dia administrado por via intraperitoneal [36]. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas a 0,07 mg/kg (Tabela 3), a concentração avaliada é 2 vezes maior que a quantidade diária consumida. Além disso, a baicaleína foi administrada a animais por via intragástrica na concentração de 32 mg/kg/dia em 2 outros artigos [26,98]. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas a 0,07 mg/kg (Tabela 3), as concentrações avaliadas são 450 vezes maiores que a quantidade diária consumida.

O composto crisina foi avaliado em 2 artigos [45,101], e a concentração mais baixa do composto foi de 1,6 mg/kg/dia administrado por via oral [45]. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas é 0,07 mg/kg (Tabela 3), a concentração avaliada é 22 vezes maior que a quantidade diária consumida. Além disso, o composto crisina foi administrado por via intragástrica a uma concentração de 16 mg/kg/dia [101]. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas é 0,07 mg/kg/dia (Tabela 3), a concentração avaliada é 200 vezes maior que a quantidade diária consumida.

O composto nobiletina foi avaliado apenas em 1 artigo [42]. O composto foi administrado intraperitonealmente na concentração de 8 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária de flavonas consumidas a 0,07 mg/kg (Tabela 3), a concentração avaliada é 100 vezes maior que a quantidade diária consumida.

Flavonóis

Identificamos 13 artigos que avaliaram flavonóis em delineamento de laboratório experimental in vitro. Os compostos avaliados foram quercetina, miricetina, gossipetina e morina.

O composto quercetina foi avaliado em 8 estudos [55,57,65,81,83,88,99,106]. A concentração mais baixa de quercetina avaliada foi de 0,1 μM . A faixa de concentração de flavonol que pode ser encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana é de 0,1 a 3 μM . Assim, as concentrações de quercetina (0,1 e 3 μM) avaliadas em 4 estudos [55,65,81,83] podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana. As concentrações de quercetina avaliadas nos outros estudos são 10 a 33 vezes maiores que as normais na circulação sanguínea humana.

O composto miricetina foi avaliado em 3 estudos [56,78,89]. A menor concentração de miricetina avaliada foi de 10 μM [56]. A concentração de miricetina avaliada nos outros 2 estudos foi de 50 μM . Assim, todas as concentrações de miricetina avaliadas são 3-16 vezes maiores do que a faixa de concentração de flavonóis que podem ser encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana.

O composto gossipetina foi avaliado em uma concentração de 50 μM [58]. Considerando 0,1 – 3 μM como faixa de biodisponibilidade de flavonóis encontrados na circulação sanguínea, a concentração testada pelo autor é 16 vezes maior que a faixa de concentração de flavonóis biodisponíveis na circulação sanguínea humana. O composto morina foi avaliado a uma concentração de 5 μM [103]. Esta concentração é aproximadamente duas vezes maior do que a concentração normal na circulação sanguínea humana.

Foram identificados oito artigos que avaliaram flavonóis em delineamento experimental laboratorial *in vivo*. Os modelos animais utilizados foram peixes-zebra e ratos. Os compostos avaliados foram quercetina, dihidromiricetina, morina e fisetina.

Os compostos fisetina e quercetina foram avaliados em administrações orais na concentração de 3,2 mg/kg/dia [18]. Considerando a quantidade diária de flavonóis

consumida é 0,4 mg/kg (Tabela 3), a concentração avaliada é 8 vezes maior que a quantidade diária consumida.

O composto quercetina também foi avaliado em outros 5 artigos [22,32,34,99,106]. A quercetina foi avaliada a uma concentração de 12 μ M em um modelo animal de peixe-zebra por administração intraperitoneal [99]. Além disso, nos outros artigos a quercetina foi administrada por via oral na faixa de concentração de 4,8 - 48 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária de flavonóis consumidos a 0,4 mg/kg (Tabela 3), as concentrações avaliadas estão na faixa de 12 a 120 vezes maiores que a quantidade diária consumida.

Os compostos de morina e dihidromiricetina foram avaliados em administrações intraperitoneais em concentrações de 16 e 1,6 mg/kg/dia [44,103]. Considerando a quantidade diária de flavonóis consumidos a 0,4 mg/kg (Tabela 3), as concentrações avaliadas estão na faixa de 4 a 40 vezes maiores que a quantidade diária consumida (Figura 2).

Flavanonas

Sete artigos que avaliaram flavanona desenho experimental laboratorial in vitro foram identificados na lista dos 100 artigos mais citados.

O composto naringenina foi avaliado em 3 artigos [57,84,97]. A menor concentração de naringenina avaliada foi de 10 μ M. Considerando a faixa de concentração de flavanonas biodisponíveis na circulação sanguínea humana de 0,3 a 0,7 μ M, as concentrações de naringenina avaliadas nesses estudos são 14 a 57 vezes maiores que a faixa de biodisponibilidade das flavanonas encontradas na circulação sanguínea humana.

O composto hesperidina foi avaliado na concentração de 20 e 50 μ M [75,76]. Essas concentrações são 28 e 70 vezes maiores do que a faixa de flavanonas que podem

ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana. O composto hesperetina, hesperidina aglicona, foi avaliado em uma concentração de 3 μM [83]. Esta concentração é 4 vezes maior do que a faixa de biodisponibilidade das flavanonas encontradas na circulação sanguínea humana.

O composto eriodictiol foi avaliado em uma concentração de 50 μM [58]. Esta concentração é 70 vezes maior do que a maior concentração de flavanona que pode ser encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana.

Foram identificados quatro artigos que avaliaram flavanonas em delineamentos experimentais laboratoriais *in vivo* com modelo animal em ratos. Os compostos avaliados foram naringenina e hesperidina.

O composto naringenina foi avaliado na administração oral e intraperitoneal [18,48,97]. A concentração mais baixa de naringenina avaliada foi de 8 mg/kg/dia administrada por via oral. As concentrações avaliadas estão na faixa de 8 – 12,8 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária de flavonona consumida a 0,5 mg/kg (Tabela 3), as concentrações avaliadas estão na faixa de 16 a 25 vezes maiores que a quantidade diária consumida (Figura 2).

O composto hesperidina foi avaliado *in vivo* em modelo animal oral, na concentração de 8 mg/kg/dia [38]. Essa concentração avaliada é 16 vezes maior que a quantidade diária de flavonona consumida (Figura 2).

Flavanois

Identificamos 13 artigos que avaliaram o flavanol. Os compostos avaliados foram a catequina e seus derivados 4' – O – Me, epicatequina, epicatequina galato, epigallocatequina e epigallocatequina galato.

O composto de catequina foi avaliado em 2 estudos [57,71], com a menor concentração avaliada de 40 μM . A faixa de concentração de flavanóis que podem ser

encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana é de 0,007 – 3 μM (Tabela 3). Assim, as concentrações avaliadas nesses estudos são 13 a 60 vezes maiores do que a faixa de biodisponibilidade dos flavanóis encontrados na circulação sanguínea.

O composto epicatequina foi avaliado em 2 estudos [71,83]. A concentração mais baixa avaliada com efeito neuroprotetor foi de 3 μM [83]. Considerando a faixa de concentração de flavanóis que podem ser encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana de 0,007 – 3 μM (Tabela 3), esta concentração pode ser encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana. Por outro lado, a concentração de 200 μM de epicatequina avaliada [71] está 66 vezes acima da faixa de biodisponibilidade de flavanóis encontrada na corrente sanguínea.

O composto epicatequina galato também foi avaliado na concentração de 200 μM [71], sendo assim 66 vezes acima da concentração de flavanóis encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana.

O composto epigallocatequina (EGC) foi avaliado a 200 μM [71]. Esta concentração avaliada é 66 vezes superior à concentração de flavanóis encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana.

O composto epigallocatequina galato (EGCG) foi avaliado em 11 estudos [53,56,62,68,71,73,79,86,87,91,109]. A concentração mais baixa de EGCG avaliada foi de 0,25 μM [91]. As concentrações avaliadas nos estudos [53], [68] e [91] podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea. As concentrações avaliadas nos outros estudos estão de 3 a 66 vezes acima da faixa de concentração de flavanol encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana.

Três estudos foram identificados avaliando EGCG *in vivo* com ratos e administração oral [17,41,109]. A faixa de concentração de EGCG avaliada foi de 1,6 – 64 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária de flavanóis consumidos em 5 mg/kg

(Tabela 3), as quantidades avaliadas nos artigos [17,41] estão abaixo da quantidade de flavanóis consumidos diariamente enquanto a quantidade avaliada no artigo [109] está 12 vezes acima do quantidade diária consumida de flavanóis.

Isoflavonoides

Três estudos avaliando isoflavonóides foram identificados. Os compostos avaliados foram puerarina, genisteína e biochanina A.

Os compostos puerarina e genisteína foram avaliados na concentração de 40 μM [57]. Considerando a faixa de concentração de isoflavonóides biodisponíveis na circulação sanguínea de 0,01 – 0,8 μM , a concentração avaliada pelo autor é 50 vezes maior que a faixa de biodisponibilidade de isoflavonóides encontrada no sangue humano.

O artigo [82] avaliou o composto genisteína na concentração de 2,5 μM . Esta concentração é 8x maior do que a concentração de isoflavonóides que podem ser encontrados biodisponíveis na circulação sanguínea humana. No entanto, a concentração de genisteína avaliada é inferior à concentração avaliada no estudo [57] e tem efeito neuroprotetor contra a DP.

O composto biochanina A foi avaliado em 5 μM [90]. Esta concentração é 6 vezes maior do que a maior concentração de isoflavonóides normalmente encontrada no sangue humano.

Um estudo foi identificado avaliando isoflavonóides em desenho experimental laboratorial in vivo [28]. O composto avaliado foi a genisteína, que foi administrada por via intraperitoneal na concentração de 1,6 mg/kg/dia. Considerando a quantidade diária de isoflavonoides consumida a 0,01 mg/kg (Tabela 3), a concentração avaliada é 160 vezes maior que a quantidade diária consumida (Figura 2).

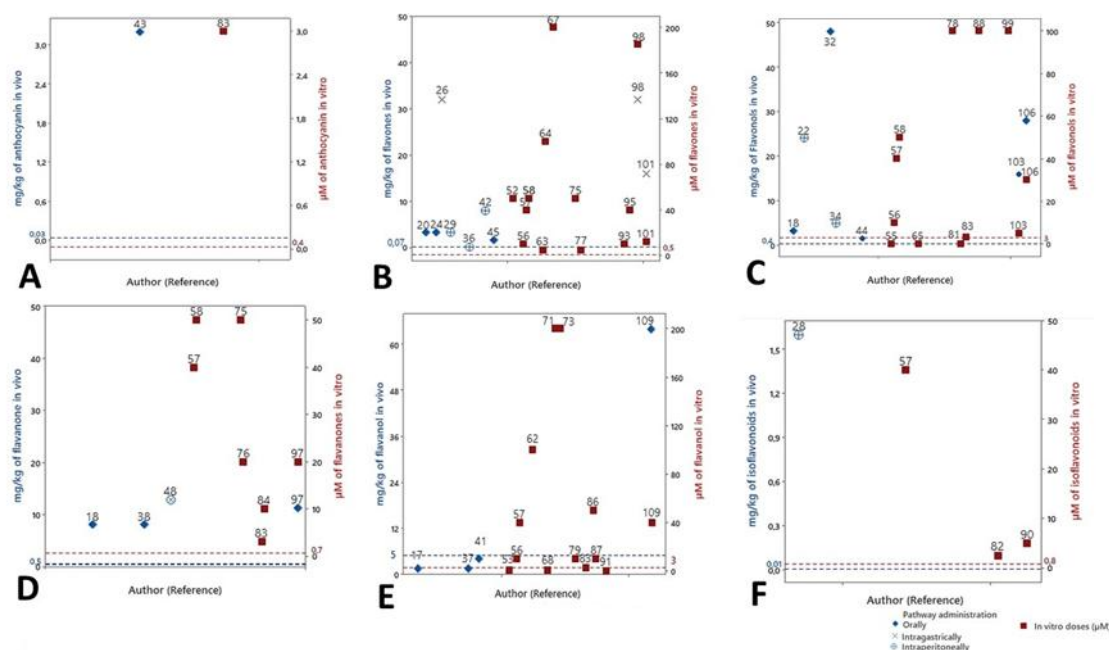


Figura 6 Comparação entre as concentrações de flavonoides avaliadas com as concentrações biodisponíveis e consumidas

Estilbenos

Cinco estudos in vitro avaliaram os estilbenos. Os compostos foram resveratrol e oxiresveratrol. O composto resveratrol foi avaliado em 4 estudos [55,61,65,69]. A menor concentração de resveratrol avaliada foi de 0,1 µM. Considerando a faixa de concentração de estilbeno que podem ser encontrado biodisponíveis no sangue humano de 0,02 – 0,004, as concentrações avaliadas nos 4 artigos são 2,5 – 1.500 vezes maiores.

O composto oxiresveratrol foi avaliado em apenas um estudo [66]. A concentração avaliada foi de 1 µM, que é 25 vezes acima da maior concentração de estilbenos que pode ser encontrada biodisponível na circulação sanguínea humana.

Três artigos avaliaram estilbenos in vivo com ratos. Os compostos avaliados foram resveratrol e piceid. O composto resveratrol foi avaliado nas vias intraperitoneal e intravenosa, respectivamente [19,23] e a concentração avaliada foi de 3,2 mg/kg/dia em ambos os artigos. Considerando a quantidade diária de estilbeno consumida a 0,1 mg/kg

(Tabela 3), as concentrações avaliadas são 32 vezes maiores que a quantidade diária consumida (Figura 2).

O composto piceid foi avaliado em administração oral na concentração de 22 mg/kg/dia [33]. Esta concentração é 220 vezes superior ao consumo diário habitual (Figura 3).

Lignanas

Um estudo avaliando lignana em desenho experimental laboratorial in vitro [81] foi identificado. O composto sesamina foi avaliado na concentração de 1 μ M. Considerando a faixa de concentração de lignanas que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana de 0,01 – 0,025 μ M, a concentração de sesamina avaliada está 40 vezes acima da faixa de biodisponibilidade de lignanas que podem ser encontradas na circulação sanguínea humana (Figura 3).

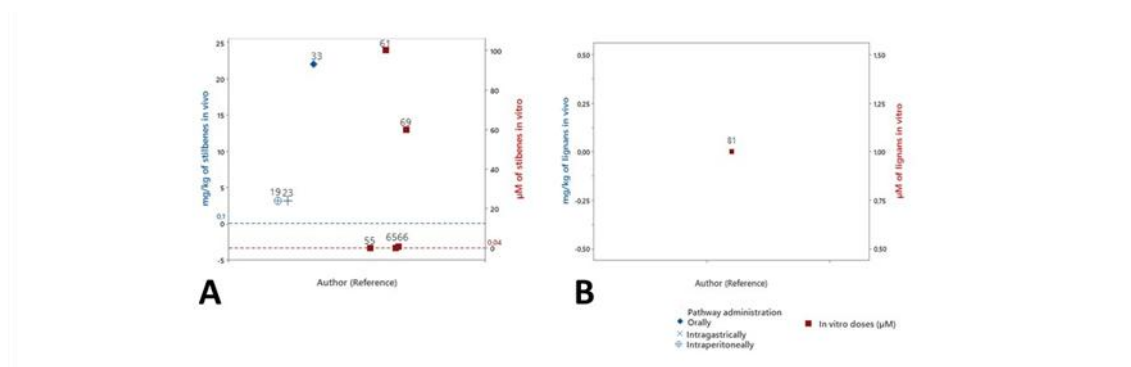


Figura 7 Comparação entre as concentrações de estilbenos (A) e lignanas (B) avaliadas com as concentrações biodisponíveis e consumidas

4. DISCUSSÃO

Os desenhos experimentais que ocorreram entre os 100 artigos mais citados sobre DP e CP incluem 35 estudos laboratoriais in vivo, 45 estudos laboratoriais in vitro e 14 estudos laboratoriais in vivo e in vitro, 1 estudo de coorte prospectivo e 5 revisões bibliográficas.

Após extrapolação para a dose humana, apenas 2 estudos administraram CP abaixo da quantidade consumida diariamente. As concentrações de CP avaliadas por apenas 8 artigos com delineamento laboratorial experimental *in vitro* estão abaixo das concentrações que podem ser encontradas biodisponíveis na circulação sanguínea humana. Nenhum estudo com desenhos experimentais de laboratório *in vivo* + *in vitro* avaliou concentrações e quantidades coerentes.

Portanto, cerca de 90% dos estudos com delineamento laboratorial experimental avaliaram CP em concentrações superiores às normalmente encontradas na circulação sanguínea e/ou concentrações consumidas na dieta humana.

Nas décadas de 1970 e 1980, David Sackett, David Eddy e Archie Cochrane por meio da medicina baseada em evidências (MBE) destacaram a necessidade de fortalecer a prática empírica da medicina e propuseram regras iniciais de evidências para orientar as decisões clínicas [116].

A MBE sugere uma pirâmide de evidências focada no desenho e estudos clínicos para determinar a confiabilidade dos resultados relacionados aos efeitos dos tratamentos avaliados. A pirâmide de evidências mostra desenhos de estudos de laboratório (*in vitro* e *in vivo*) e séries de casos na parte inferior, seguidos por estudos de caso-controle e coortes no meio, depois ensaios controlados randomizados e, no topo, revisões sistemáticas e metanálises [117].

O potencial neuroprotetor dos CP contra a DP é demonstrado em vários estudos, entretanto, a evidência científica dos resultados é baixa, pois derivam de desenhos laboratoriais experimentais *in vitro* e *in vivo* que utilizam modelos de DP, que podem não reproduzir o que ocorre no corpo humano.

Os desenhos experimentais *in vitro* da DP são necessários para a avaliação inicial da farmacologia off-target, citotoxicidade, toxicidade genética e neuroproteção dos CP,

além do controle da concentração e tempo de exposição das células à neurotoxina é possível identificar o papel de vias patológicas na neurodegeneração celular [118].

Os artigos da lista que utilizaram delineamento experimental *in vitro* demonstraram efeito neuroprotetor do CP testado, porém, os resultados devem ser considerados com cautela, pois os modelos *in vitro* não são representativos da suscetibilidade do ND afetado pela DP em humanos e a neuroproteção varia de acordo com a biodisponibilidade de cada CP [15,118].

O consumo oral de CP sofre reações e conjugações metabólicas ao longo do trato gastrointestinal e quando transportado através da barreira hematoencefálica. As mudanças estruturais que ocorrem a partir de reações enzimáticas ou químicas levam à formação de metabólitos muitas vezes desconhecidos e/ou não quantificáveis [15]. Os artigos que utilizaram o delineamento experimental *in vitro* testaram compostos puros considerando que atingem o DN sem sofrer danos estruturais.

Além disso, a concentração de metabólitos que atravessa a barreira hematoencefálica e atingem o cérebro é maior quando comparada à concentração dos compostos originais [119]. As diferenças entre as concentrações dos compostos puros testados são 100 vezes maiores do que as concentrações biodisponíveis no plasma.

O desenho experimental ideal para a DP deve conter os sistemas dopaminérgicos e não dopaminérgicos, o sistema nervoso central e periférico e os sintomas motores e não motores, mas nenhum desenho experimental disponível atualmente possui todas essas características.

O segundo desenho experimental que mais ocorreu entre os 100 artigos mais citados foi de modelos *in vivo* usando animais, ou seja, ratos, camundongos, peixes-zebra e moscas. Os desenhos laboratoriais experimentais *in vivo* mimetizam a condição real do organismo, possibilitando avaliar a eficiência, eficácia, segurança e dose terapêutica da

matriz fenólica estudada [119]. Além disso, os desenhos experimentais in vivo da DP contribuem significativamente para o entendimento da progressão da doença e para a identificação de potenciais alvo-terapêuticos.

Os desenhos experimentais de DP in vivo podem ser classificados como genéticos e neurotoxinas [120]. O modelo genético é criado a partir de mecanismos conhecidos que causam a doença, mas não apresenta neurodegeneração e fenótipos significativos. A limitação deste modelo pode ser complementada com o modelo de neurotoxinas, que utilizam diferentes moléculas para causar danos à via nigroestriatal [120]. No top 100 artigos mais citados de modelos de neurotoxina WoS-CC foram identificados usando 6-OHDA, MPTP, LSH e rotenona.

Os resultados apresentados da DP experimental in vivo demonstram os efeitos neuroprotetores da CP, porém, esses resultados também devem ser considerados com cautela, pois após extrapolação para humanos das doses utilizadas em animais, verificou-se que a quantidade administrada em 96% dos estudos é maior do que a quantidade diária consumida de CP ingerida a partir de alimentos presentes na dieta.

A translação inadequada de doses avaliadas em animais para humanos é uma das principais causas de ineficácia de medicamentos em estudos clínicos. A extrapolação da dose testada em animais para humanos deve usar a normalização mais adequada da área de superfície corporal [16].

A neuroproteção promovida pelos CP em humanos depende da quantidade ingerida, estimada a partir da concentração no alimento, e da biodisponibilidade do CP. A quantidade de CP ingerida varia de acordo com a cultura alimentar do país, sexo, idade e outros fatores [121].

O consumo de CP pela população geral do Brasil é de aproximadamente 460,2 mg/dia. Esse consumo é menor em relação ao consumo de CP pela população geral dos

EUA (900 mg/dia), França (1.193,0 mg/dia) e Japão (1.500 mg/dia) [11]. As doses avaliadas nos desenhos experimentais laboratoriais *in vivo* quando extrapolados para humanos estão na faixa de 2 a 450 vezes maiores do que as quantidades diárias consumidas.

Outro ponto a ser revisto nos desenhos de laboratórios experimentais *in vivo* são as vias de administração do PC. A velocidade e a quantidade de composto que atinge o órgão alvo (determinantes para a eficácia do tratamento), são dependentes da via de administração. As vias de administração podem ser classificadas como enteral (oral, sublingual, retal), parenteral (intravascular, intramuscular, subcutânea e inalatória) ou tópica (pele ou membranas mucosas). Cada rota tem um propósito, vantagem e desvantagem [122].

A via oral de administração tem vantagens em relação a outras vias que incluem baixa dose total, baixo efeito colateral gastrointestinal, melhor relação eficácia/segurança e boa aceitação e adesão do paciente, mas nem sempre o composto administrado por esta via é totalmente absorvido [122,123].

Geralmente, a absorção é afetada pela estrutura dos compostos fenólicos. Antes de serem absorvidos, compostos fenólicos com estruturas mais simples são desglicosilados na fração superior do intestino e compostos fenólicos com estruturas mais complexas chegam ao cólon onde são biotransformados pela microbiota em metabólitos de baixo peso molecular para que possam ser absorvidos.

Uma vez absorvidos, os compostos fenólicos sofrem reações de conjugação por enzimas no fígado. Os metabólitos hepáticos (conjugados metilados, sulfatados ou glucuronidados) podem então ser transportados pelo sistema circulatório sanguíneo para os órgãos ou ser excretados, pois esses processos aumentam a solubilidade em água [124].

A via de administração intraperitoneal é um tipo de administração parenteral, que tem ação inicial rápida no órgão alvo, previsível e alta biodisponibilidade, sugerindo que a quantidade administrada de compostos é completamente absorvida, mas apresenta riscos de efeitos adversos decorrentes da rápida acumulação de grandes quantidades do composto administrado e o risco de infecção no local da injeção [124,125].

O objetivo dos estudos mais citados sobre DP e CP é avaliar o efeito neuroprotetor do CP e então sugeri-los como parte da dieta para prevenção da doença e/ou adjuvante ao tratamento medicamentoso de pacientes com DP [7,8].

A via de administração oral nos delineamentos experimentais in vivo é mais indicada neste contexto, pois demonstra os efeitos neuroprotetores considerando a biodisponibilidade de CP da dieta. Os resultados demonstrados em metade dos artigos com desenhos experimentais in vivo estão relacionados à via de administração intraperitoneal, 15 artigos com laboratório experimental in vivo e 5 artigos com laboratório experimental in vivo + desenho in vitro utilizado via oral.

5. CONCLUSÃO

Os 100 artigos mais citados apresentam resultados indicativos de efeitos neuroprotetores de CP na DP, mas 94% dos resultados são de estudos com delineamentos laboratoriais *in vitro* e *in vivo* e 90% destes apresentam concentrações, estruturas químicas e vias de administração que não correspondem à ingestão dietética de CP ou concentrações biodisponíveis na corrente sanguínea humana após o consumo de CP. Portanto, ainda é necessário desenvolver estudos com alta evidência científica para fornecer o efeito neuroprotetor dietético específico dos CP contra a DP administrada por via oral e nas concentrações habitualmente consumidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 85, pp. 635–645). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.074>
- Ammal Kaidery, N., & Thomas, B. (2018). Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. In *Neurochemistry International* (Vol. 117, pp. 91–113). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001>
- An, L. J., Guan, S., Shi, G. F., Bao, Y. M., Duan, Y. L., & Jiang, B. (2006). Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(3), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.08.017>
- Anandhan, A., Tamilselvam, K., Radhiga, T., Rao, S., Essa, M. M., & Manivasagam, T. (2012). Theaflavin, a black tea polyphenol, protects nigral dopaminergic neurons against chronic MPTP/probenecid induced Parkinson's disease. *Brain Research*, 1433, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.021>
- André, G., Canuto, B., Augusta, A., Xavier, O., Neves, L. C., De, M., & Benassi, T. (2010). CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE POLPAS DE FRUTOS DA AMAZÔNIA E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE ANTI-RADICAL LIVRE 1. In *Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal-SP*.
- Antunes, M. S., Goes, A. T. R., Boeira, S. P., Prigol, M., & Jesse, C. R. (2014). Protective effect of hesperidin in a model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine in aged mice. *Nutrition*, 30(11–12), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.024>
- Anusha, C., Sumathi, T., & Joseph, L. D. (2017). Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and

oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 269, 67–79.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.016>

Aquilano, K., Baldelli, S., Rotilio, G., & Ciriolo, M. R. (2008). Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: A review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. In *Neurochemical Research* (Vol. 33, Issue 12, pp. 2416–2426).
<https://doi.org/10.1007/s11064-008-9697-6>

Ardah, M. T., Paleologou, K. E., Lv, G., Khair, S. B. A., Kendi, A. K. al, Minhas, S. T., Al-Tel, T. H., Al-Hayani, A. A., Haque, M. E., Eliezer, D., & El-Agnaf, O. M. A. (2014). Structure activity relationship of phenolic acid inhibitors of α -synuclein fibril formation and toxicity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUL).
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00197>

Arredondo, F., Echeverry, C., Blasina, F., Vaamonde, L., Díaz, M., Rivera, F., Martínez, M., Abin-Carriquiry, J. A., & Dajas, F. (2015). Flavones and Flavonols in Brain and Disease: Facts and Pitfalls. In *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy* (pp. 229–236). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00025-4>

Arshad, A. I., Ahmad, P., Karobari, M. I., Ahmed Asif, J., Alam, M. K., Mahmood, Z., Rahman, N. A., Mamat, N., & Kamal, M. A. (2020). Antibiotics: A bibliometric analysis of top 100 classics. In *Antibiotics* (Vol. 9, Issue 5). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9050219>

Ay, M., Luo, J., Langley, M., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. G. (2017). Molecular mechanisms underlying protective effects of quercetin against mitochondrial dysfunction and progressive dopaminergic neurodegeneration in cell culture and MitoPark transgenic mouse models of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, 141(5), 766–782. <https://doi.org/10.1111/jnc.14033>

- Bala, A., & Gupta, B. (2013). Parkinson's disease in India: An analysis of publications output during 2002-2011. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(3), 254. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.114849>
- Baldiotti, A. L. P., Amaral-Freitas, G., Barcelos, J. F., Freire-Maia, J., de França Perazzo, M., Freire-Maia, F. B., Paiva, S. M., Ferreira, F. M., & Martins-Júnior, P. A. (2021). The Top 100 Most-Cited Papers in Cariology: A Bibliometric Analysis. *Caries Research*, 55(1), 32–40. <https://doi.org/10.1159/000509862>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. v. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Benito-Leó, J., & Louis, E. D. (n.d.). *Articles The Top 100 Cited Articles in Essential Tremor*. <http://www.tremorjournal.org>
- Bergström, A. L., Kallunki, P., & Fog, K. (2016). Development of Passive Immunotherapies for Synucleinopathies. In *Movement Disorders* (Vol. 31, Issue 2, pp. 203–213). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26481>
- Bournival, J., Plouffe, M., Renaud, J., Provencher, C., & Martinoli, M. G. (2012). Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP + -induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2012/921941>
- Bournival, J., Quessy, P., & Martinoli, M. G. (2009). Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP+ -induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 29(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1007/s10571-009-9411-5>
- Brunetti, G., di Rosa, G., Scuto, M., Leri, M., Stefani, M., Schmitz-Linneweber, C., Calabrese, V., & Saul, N. (2020). Healthspan maintenance and prevention of parkinson's-like

- phenotypes with hydroxytyrosol and oleuropein aglycone in *C. elegans*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072588>
- Bureau, G., Longpré, F., & Martinoli, M. G. (2008). Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *Journal of Neuroscience Research*, 86(2), 403–410. <https://doi.org/10.1002/jnr.21503>
- Cao, Q., Qin, L., Huang, F., Wang, X., Yang, L., Shi, H., Wu, H., Zhang, B., Chen, Z., & Wu, X. (2017). Amentoflavone protects dopaminergic neurons in MPTP-induced Parkinson's disease model mice through PI3K/Akt and ERK signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 319, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.019>
- Caruana, M., Högen, T., Levin, J., Hillmer, A., Giese, A., & Vassallo, N. (2011). Inhibition and disaggregation of α -synuclein oligomers by natural polyphenolic compounds. *FEBS Letters*, 585(8), 1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.03.046>
- Castillo, J., Benavente-García, O., Lorente, J., Alcaraz, M., Redondo, A., Ortuño, A., & del Rio, J. A. (2000). Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced in vivo by X-rays of flavan-3-ols (Procyanidins) from grape seeds (*Vitis vinifera*): Comparative study versus other phenolic and organic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(5), 1738–1745. <https://doi.org/10.1021/jf990665o>
- Chao, J., Yu, M. S., Ho, Y. S., Wang, M., & Chang, R. C. C. (2008). Dietary oxyresveratrol prevents parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(7), 1019–1026. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.002>
- Chaturvedi, R. K., Shukla, S., Seth, K., Chauhan, S., Sinha, C., Shukla, Y., & Agrawal, A. K. (2006). Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 22(2), 421–434. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.12.008>

- Chen, H. Q., Jin, Z. Y., Wang, X. J., Xu, X. M., Deng, L., & Zhao, J. W. (2008). Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neuroscience Letters*, 448(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.046>
- Chen, J., Wang, S., Jia, X., Bajimaya, S., Lin, H., Tam, V. H., & Hu, M. (2005). Disposition of flavonoids via recycling: Comparison of intestinal versus hepatic disposition. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(12), 1777–1784. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.003673>
- Chen, S., Chan, P., Sun, S., Chen, H., Zhang, B., Le, W., Liu, C., Peng, G., Tang, B., Wang, L., Cheng, Y., Shao, M., Liu, Z., Wang, Z., Chen, X., Wang, M., Wan, X., Shang, H., Liu, Y., ... Xiao, Q. (2016). The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 5, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0059-z>
- Chen, Y., Zhang, D. Q., Liao, Z., Wang, B., Gong, S., Wang, C., Zhang, M. Z., Wang, G. H., Cai, H., Liao, F. F., & Xu, J. P. (2015). Anti-oxidant polydatin (piceid) protects against substantia nigral motor degeneration in multiple rodent models of Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1326-10-4>
- Cheng, Y., He, G., Mu, X., Zhang, T., Li, X., Hu, J., Xu, B., & Du, G. (2008). Neuroprotective effect of baicalein against MPTP neurotoxicity: Behavioral, biochemical and immunohistochemical profile. *Neuroscience Letters*, 441(1), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.116>
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V., & Martens, S. (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. In *Plant Physiology and Biochemistry* (Vol. 72, pp. 1–20). <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.05.009>

- Chung, W. G., Miranda, C. L., & Maier, C. S. (2007). Epigallocatechin gallate (EGCG) potentiates the cytotoxicity of rotenone in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Research*, 1176(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.07.083>
- Cieslik, M., Pyszko, J., & Strosznajder, J. B. (2013). Docosahexaenoic acid and tetracyclines as promising neuroprotective compounds with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activities for oxidative/genotoxic stress treatment. *Neurochemistry International*, 62(5), 626–636. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.02.016>
- Clancy, M. J. (2002). Overview of research designs. In *Emergency Medicine Journal* (Vol. 19, Issue 6, pp. 546–549). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/emj.19.6.546>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 311, Issue 16, pp. 1670–1683). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Cozzolino, S. M. F. de. (2016). *Biodisponibilidade de Nutrientes* (W. L. Coutinho & A. M. da S. Hosaka, Eds.; 5th ed.). Manole.
- Cui, Q., Li, X., & Zhu, H. (2016). Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1381–1388. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4657>
- Datla, K. P., Christidou, M., Widmer, W. W., Rooprai, H. K., & Dexter, D. T. (2001). Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *NEUROPHARMACOLOGY AND NEUROTOXICOLOGY NEUROREPORT*, 12, 959–4965.
- Datla, K. P., Zbarsky, V., Rai, D., Parkar, S., Osakabe, N., Aruoma, O. I., & Dexter, D. T. (2007). Short-term supplementation with plant extracts rich in flavonoids protect nigrostriatal dopaminergic neurons in a rat model of parkinson's disease. *Journal of the*

American College of Nutrition, 26(4), 341–349.

<https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719621>

de Araújo, F. F., de Paulo Farias, D., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. In *Food Chemistry* (Vol. 338). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>

de Santis, S., Clodoveo, M. L., Cariello, M., D'Amato, G., Franchini, C., Faienza, M. F., & Corbo, F. (2021). Polyphenols and obesity prevention: critical insights on molecular regulation, bioavailability and dose in preclinical and clinical settings. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 61, Issue 11, pp. 1804–1826). Bellwether Publishing, Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1765736>

Dextera, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 62, pp. 132–144). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>

Dias, A. L. S., Rozet, E., Chataigné, G., Oliveira, A. C., Rabelo, C. A. S., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2012). A rapid validated UHPLC-PDA method for anthocyanins quantification from Euterpe oleracea fruits. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 907, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.09.015>

Dias, A. L. S., Rozet, E., Larondelle, Y., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2013). Development and validation of an UHPLC-LTQ-Orbitrap MS method for non-anthocyanin flavonoids quantification in Euterpe oleracea juice. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(28), 9235–9249. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7325-z>

- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013a). The role of oxidative stress in parkinson's disease. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 4, pp. 461–491). I O S Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013b). The role of oxidative stress in parkinson's disease. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 4, pp. 461–491). I O S Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Du, X. X., Xu, H. M., Jiang, H., Song, N., Wang, J., & Xie, J. X. (2012). Curcumin protects nigral dopaminergic neurons by iron-chelation in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 28(3), 253–258. <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1238-2>
- Ellman, G. L. (1959). Tissue Sufhydryl Groups. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS*, 82, 70–77.
- Eng, Q. Y., Thanikachalam, P. V., & Ramamurthy, S. (2018). Molecular understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in cardiovascular and metabolic diseases. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 210, pp. 296–310). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.035>
- Feijoo, J. F., Limeres, J., Fernández-Varela, M., Ramos, I., & Diz, P. (2014). The 100 most cited articles in dentistry. *Clinical Oral Investigations*, 18(3), 699–706. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1017-0>

- Ferreira, I. C. F. R., Martins, N., & Barros, L. (2017). Phenolic Compounds and Its Bioavailability: In Vitro Bioactive Compounds or Health Promoters? In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 82, pp. 1–44). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.12.004>
- Flint Beal, M., Oakes, D., Shoulson, I., Henchcliffe, C., Galpern, W. R., Haas, R., Juncos, J. L., Nutt, J. G., Voss, T. S., Ravina, B., Shults, C. M., Helles, K., Snively, V., Lew, M. F., Griebner, B., Watts, A., Gao, S., Pourcher, E., Bond, L., ... Nickels, B. (2014). A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early parkinson disease no evidence of benefit. *JAMA Neurology*, 75(1), 543–552. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.131>
- Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M., Rimm, E., Ascherio, S. A., & Ebr, E. (2012). *Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease*. www.neurology.org
- Goes, A. T. R., Jesse, C. R., Antunes, M. S., Lobo Ladd, F. v., Lobo Ladd, A. A. B., Luchese, C., Paroul, N., & Boeira, S. P. (2018a). Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson's disease: Involvement of neuroinflammation and neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions*, 279, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.019>
- Goes, A. T. R., Jesse, C. R., Antunes, M. S., Lobo Ladd, F. v., Lobo Ladd, A. A. B., Luchese, C., Paroul, N., & Boeira, S. P. (2018b). Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson's disease: Involvement of neuroinflammation and neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions*, 279, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.019>
- Guan, S., Jiang, B., Bao, Y. M., & An, L. J. (2006). Protocatechuic acid suppresses MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction and apoptotic cell death in PC12 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(10), 1659–1666. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.05.004>

- Guo, S., Bezard, E., & Zhao, B. (2005). Protective effect of green tea polyphenols on the SH-SY5Y cells against 6-OHDA induced apoptosis through ROS-NO pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(5), 682–695. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.022>
- Guo, S., Yan, J., Yang, T., Yang, X., Bezard, E., & Zhao, B. (2007). Protective Effects of Green Tea Polyphenols in the 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease Through Inhibition of ROS-NO Pathway. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1353–1362. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.020>
- Guo, Y., & Bruno, R. S. (2015). Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 26, Issue 3, pp. 201–210). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.008>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., ... Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718–779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Haleagrahara, N., & Ponnusamy, K. (2010). Neuroprotective effect of Centella asiatica extract (CAE) on experimentally induced parkinsonism in aged Sprague-Dawley rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 35(1), 41–47. <https://doi.org/10.2131/jts.35.41>
- Haleagrahara, N., Siew, C. J., Mitra, N. K., & Kumari, M. (2011). Neuroprotective effect of bioflavonoid quercetin in 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress biomarkers in the rat striatum. *Neuroscience Letters*, 500(2), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.021>

- Hemmati-Dinarvand, M., saedi, S., Valilo, M., Kalantary-Charvadeh, A., Alizadeh Sani, M., Kargar, R., Safari, H., & Samadi, N. (2019). Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems. *Neuroscience Letters*, 709. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134296>
- Hong, D. P., Fink, A. L., & Uversky, V. N. (2008). Structural Characteristics of α -Synuclein Oligomers Stabilized by the Flavonoid Baicalein. *Journal of Molecular Biology*, 383(1), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.08.039>
- Hou, R. R., Chen, J. Z., Chen, H., Kang, X. G., Li, M. G., & Wang, B. R. (2008). Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on paraquat-induced apoptosis in PC12 cells. *Cell Biology International*, 32(1), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.007>
- Hu, J., Webster, D., Cao, J., & Shao, A. (2018). The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. In *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Vol. 95, pp. 412–433). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.03.019>
- Hussain, G., Zhang, L., Rasul, A., Anwar, H., Sohail, M. U., Razzaq, A., Aziz, N., Shabbir, A., Ali, M., & Sun, T. (2018). Role of plant-derived flavonoids and their mechanism in attenuation of Alzheimer's and Parkinson's diseases: An update of recent data. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23040814>
- Ishige, K., Schubert, D., & Sagara, Y. (2001). *FLAVONOIDS PROTECT NEURONAL CELLS FROM OXIDATIVE STRESS BY THREE DISTINCT MECHANISMS*.
- Ishisaka, A., Ichikawa, S., Sakakibara, H., Piskula, M. K., Nakamura, T., Kato, Y., Ito, M., Miyamoto, K. I., Tsuji, A., Kawai, Y., & Terao, J. (2011). Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. *Free Radical*

Biology and Medicine, 51(7), 1329–1336.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.017>

Jagatha, B., Mythri, R. B., Vali, S., & Bharath, M. M. S. (2008). Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(5), 907–917. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.011>

Jiang, M., Porat-Shliom, Y., Pei, Z., Cheng, Y., Xiang, L., Sommers, K., Li, Q., Gillardon, F., Hengerer, B., Berlinicke, C., Smith, W. W., Zack, D. J., Poirier, M. A., Ross, C. A., & Duan, W. (2010). Baicalein reduces E46K α -synuclein aggregation in vitro and protects cells against E46K α -synuclein toxicity in cell models of familial Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry*, 114(2), 419–429. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06752.x>

Jimenez-Del-Rio, M., Guzman-Martinez, C., & Velez-Pardo, C. (2010). The effects of polyphenols on survival and locomotor activity in drosophila melanogaster exposed to iron and paraquat. *Neurochemical Research*, 35(2), 227–238. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-0046-1>

Johnson, S. J., Diener, M. D., Kaltenboeck, A., Birnbaum, H. G., & Siderowf, A. D. (2013). An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States. *Movement Disorders*, 28(3), 319–326. <https://doi.org/10.1002/mds.25328>

Kalt, W., Blumberg, J. B., McDonald, J. E., Vinqvist-Tymchuk, M. R., Fillmore, S. A. E., Graf, B. A., O'leary, J. M., & Milbury, P. E. (2008). Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(3), 705–712. <https://doi.org/10.1021/jf071998l>

Kang, K. S., Wen, Y., Yamabe, N., Fukui, M., Bishop, S. C., & Zhu, B. T. (2010). Dual beneficial effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on levodopa methylation and

- hippocampal neurodegeneration: In vitro and in vivo studies. *PLoS ONE*, 5(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011951>
- Karl, T., Pabst, R., & von Hörsten, S. (2003). Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 55(1), 69–83. <https://doi.org/10.1078/0940-2993-00301>
- Karobari, M. I., Maqbool, M., Ahmad, P., Abdul, M. S. M., Marya, A., Venugopal, A., Shaik, G. M., Scardina, G. A., Messina, P., & Noorani, T. Y. (2021). Endodontic Microbiology: A Bibliometric Analysis of the Top 50 Classics. *BioMed Research International*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6657167>
- Karuppagounder, S. S., Madathil, S. K., Pandey, M., Haobam, R., Rajamma, U., & Mohanakumar, K. P. (2013). Quercetin up-regulates mitochondrial complex-I activity to protect against programmed cell death in rotenone model of Parkinson's disease in rats. *Neuroscience*, 236, 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.032>
- Kavitha, M., Nataraj, J., Essa, M. M., Memon, M. A., & Manivasagam, T. (2013). Mangiferin attenuates MPTP induced dopaminergic neurodegeneration and improves motor impairment, redox balance and Bcl-2/Bax expression in experimental Parkinson's disease mice. *Chemico-Biological Interactions*, 206(2), 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.09.016>
- Kesavan, P., Banerjee, A., Banerjee, A., Murugesan, R., Marotta, F., & Pathak, S. (2018). An overview of dietary polyphenols and their therapeutic effects. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (pp. 221–235). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00017-9>
- Khan, M. M., Ahmad, A., Ishrat, T., Khan, M. B., Hoda, M. N., Khuwaja, G., Raza, S. S., Khan, A., Javed, H., Vaibhav, K., & Islam, F. (2010). Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of

- Parkinson's disease. *Brain Research*, 1328, 139–151.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.031>
- Khan, M. M., Kempuraj, D., Thangavel, R., & Zaheer, A. (2013). Protection of MPTP-induced neuroinflammation and neurodegeneration by Pycnogenol. *Neurochemistry International*, 62(4), 379–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.01.029>
- Kieburtz, K., Tilley, B. C., Elm, J. J., Babcock, D., Hauser, R., Ross, G. W., Augustine, A. H., Augustine, E. U., Aminoff, M. J., Bodis-Wollner, I. G., Boyd, J., Cambi, F., Chou, K., Christine, C. W., Cines, M., Dahodwala, N., Derwent, L., Dewey, R. B., Hawthorne, K., ... Wills, A. M. (2015). Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(6), 584–593. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.120>
- Kim, H. G., Ju, M. S., Shim, J. S., Kim, M. C., Lee, S. H., Huh, Y., Kim, S. Y., & Oh, M. S. (2010). Mulberry fruit protects dopaminergic neurons in toxin-induced Parkinson's disease models. *British Journal of Nutrition*, 104(1), 8–16.
<https://doi.org/10.1017/S0007114510000218>
- Kim, H.-J., Yoon Song, J., Park, H. J., Park, H.-K., Hwan Yun, D., & Chung, J.-H. (2009). Naringin Protects against Rotenone-induced Apoptosis in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. In *Korean J Physiol Pharmacol* (Vol. 13).
- Kim, S. S., Lim, J., Bang, Y., Gal, J., Lee, S. U., Cho, Y. C., Yoon, G., Kang, B. Y., Cheon, S. H., & Choi, H. J. (2012). Licochalcone E activates Nrf2/antioxidant response element signaling pathway in both neuronal and microglial cells: Therapeutic relevance to neurodegenerative disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(10), 1314–1323.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.07.012>
- KOHN, H. I., & LIVERSEDGE, M. (1944). ON A NEW AEROBIC METABOLITE WHOSE PRODUCTION BY BRAIN IS INHIBITED BY APOMORPHINE, EMETINE,

ERGOTAMINE, EPINEPHRINE, AND MENADIONE. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82(3), 292.

<http://jpet.aspetjournals.org/content/82/3/292.abstract>

Kroon, P. A., Clifford, M. N., Crozier, A., Day, A. J., Donovan, J. L., Manach, C., & Williamson, G. (2004). How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 80).

<https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/80/1/15/4690272>

Kujawska, M., & Jodynis-Liebert, J. (2018a). Polyphenols in parkinson's disease: A systematic review of in vivo studies. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 5). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/nu10050642>

Kujawska, M., & Jodynis-Liebert, J. (2018b). Polyphenols in parkinson's disease: A systematic review of in vivo studies. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 5). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/nu10050642>

Kumar, G., Paliwal, P., Mukherjee, S., Patnaik, N., Krishnamurthy, S., & Patnaik, R. (2019). Pharmacokinetics and brain penetration study of chlorogenic acid in rats. *Xenobiotica*,

49(3), 339–345. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1445882>

Latos-Brozio, M., & Masek, A. (2019). Structure-Activity Relationships Analysis of Monomeric and Polymeric Polyphenols (Quercetin, Rutin and Catechin) Obtained by Various Polymerization Methods. In *Chemistry and Biodiversity* (Vol. 16, Issue 12).

Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900426>

Lee, E., Park, H. R., Ji, S. T., Lee, Y., & Lee, J. (2014). Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor- κ B, ERK, and JNK.

Journal of Neuroscience Research, 92(1), 130–139. <https://doi.org/10.1002/jnr.23307>

- Leem, E., Nam, J. H., Jeon, M. T., Shin, W. H., Won, S. Y., Park, S. J., Choi, M. S., Jin, B. K., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2014). Naringin protects the nigrostriatal dopaminergic projection through induction of GDNF in a neurotoxin model of parkinson's disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(7), 801–806. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.03.006>
- Levites, Y., Amit, T., Youdim, M. B. H., & Mandel, S. (2002). Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action. *Journal of Biological Chemistry*, 277(34), 30574–30580. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202832200>
- Levites, Y., Weinreb, O., Maor, G., Youdim, M. B. H., & Mandel, S. (2001). Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*, 78(5), 1073–1082. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00490.x>
- Levites, Y., Youdim, B. H., Maor, G., & Mandel, S. (2002). *Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced nuclear factor-kappaB (NF-B) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures.*
- Li, R., Huang, Y. G., Fang, D., & Le, W. D. (2004). (-)-Epigallocatechin gallate inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation and protects against inflammation-mediated dopaminergic neuronal injury. *Journal of Neuroscience Research*, 78(5), 723–731. <https://doi.org/10.1002/jnr.20315>
- Li, S., & Le, W. (2021). Parkinson's disease in traditional Chinese medicine. In *The Lancet Neurology* (Vol. 20, Issue 4, p. 262). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30224-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30224-8)

- Li, T., Ho, Y. S., & Li, C. Y. (2008). Bibliometric analysis on global Parkinson's disease research trends during 1991-2006. *Neuroscience Letters*, 441(3), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.044>
- Li, X. X., He, G. R., Mu, X., Xu, B., Tian, S., Yu, X., Meng, F. R., Xuan, Z. H., & Du, G. H. (2012). Protective effects of baicalein against rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells and isolated rat brain mitochondria. *European Journal of Pharmacology*, 674(2–3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.181>
- Liu, L. X., Chen, W. F., Xie, J. X., & Wong, M. S. (2008). Neuroprotective effects of genistein on dopaminergic neurons in the mice model of Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, 60(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.10.005>
- Liu, Y., Carver, J. A., Calabrese, A. N., & Pukala, T. L. (2014). Gallic acid interacts with α -synuclein to prevent the structural collapse necessary for its aggregation. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1844(9), 1481–1485. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.04.013>
- Long, J., Gao, H., Sun, L., Liu, J., & Zhao-Wilson, X. (2009). Grape extract protects mitochondria from oxidative damage and improves locomotor dysfunction and extends lifespan in a drosophila parkinson's disease model. *Rejuvenation Research*, 12(5), 321–331. <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0877>
- Lorenzen, N., Nielsen, S. B., Yoshimura, Y., Vad, B. S., Andersen, C. B., Betzer, C., Kaspersen, J. D., Christiansen, G., Pedersen, J. S., Jensen, P. H., Mulder, F. A. A., & Otzen, D. E. (2014). How epigallocatechin gallate can inhibit α -synuclein oligomer toxicity in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 289(31), 21299–21310. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.554667>

- Lou, H., Jing, X., Wei, X., Shi, H., Ren, D., & Zhang, X. (2014). Naringenin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity via activation of the Nrf2/ARE signaling pathway. *Neuropharmacology*, 79, 380–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.026>
- Lu, K. T., Ko, M. C., Chen, B. Y., Huang, J. C., Hsieh, C. W., Lee, M. C., Chiou, R. Y. Y., Wung, B. S., Peng, C. H., & Yang, Y. L. (2008). Neuroprotective effects of resveratrol on MPTP-induced neuron loss mediated by free radical scavenging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(16), 6910–6913. <https://doi.org/10.1021/jf8007212>
- Lu, S. C. (1999). Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *The FASEB Journal*, 13(10), 1169–1183.
- Macedo, D., Tavares, L., McDougall, G. J., Vicente Miranda, H., Stewart, D., Ferreira, R. B., Tenreiro, S., Outeiro, T. F., & Santos, C. N. (2015). (Poly)phenols protect from α -synuclein toxicity by reducing oxidative stress and promoting autophagy. *Human Molecular Genetics*, 24(6), 1717–1732. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu585>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015a). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015b). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., van den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>

- Marsili, L., Bologna, M., Miyasaki, J. M., & Colosimo, C. (2021). Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 83, pp. 132–139). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.042>
- Meng, X., Munishkina, L. A., Fink, A. L., & Uversky, V. N. (2009). Molecular mechanisms underlying the flavonoid-induced inhibition of α -synuclein fibrillation. *Biochemistry*, 48(34), 8206–8224. <https://doi.org/10.1021/bi900506b>
- Mercer, L. D., Kelly, B. L., Horne, M. K., & Beart, P. M. (2005). Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: Investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochemical Pharmacology*, 69(2), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.09.018>
- Molina-Jiménez, M. F., Sánchez-Reus, M. I., Andres, D., Cascales, M., & Benedi, J. (2004). Neuroprotective effect of fraxetin and myricetin against rotenone-induced apoptosis in neuroblastoma cells. *Brain Research*, 1009(1–2), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.065>
- Molina-Jimenez, M. F., Sanchez-Reus, M. I., & Benedi, J. (2003). Effect of fraxetin and myricetin on rotenone-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells: Comparison with N-acetylcysteine. *European Journal of Pharmacology*, 472(1–2), 81–87. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01902-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01902-2)
- Mu, X., He, G., Cheng, Y., Li, X., Xu, B., & Du, G. (2009). Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism in vivo and in vitro. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(4), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.03.008>
- Murad, H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). *New evidence pyramid*. 21(4). <https://doi.org/10.1136/ebmed>

- Mythri, R. B., & Bharath, M. M. S. (2012). Curcumin: A Potential Neuroprotective Agent in Parkinson's Disease. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 18).
- Natarajan, K., Stein, D., Jain, S., & Elhadad, N. (2010). An analysis of clinical queries in an electronic health record search utility. *International Journal of Medical Informatics*, 79(7), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2010.03.004>
- Nie, G., Cao, Y., & Zhao, B. (2002). Protective effects of green tea polyphenols and their major component, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Redox Report*, 7(3), 171–177. <https://doi.org/10.1179/135100002125000424>
- Nie, G., Jin, C., Cao, Y., Shen, S., & Zhao, B. (2002). Distinct effects of tea catechins on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 397(1), 84–90. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2636>
- Okawara, M., Katsuki, H., Kurimoto, E., Shibata, H., Kume, T., & Akaike, A. (2007). Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults. *Biochemical Pharmacology*, 73(4), 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.11.003>
- Pajo, A. T., Espiritu, A. I., & Jamora, R. D. G. (2020a). Scientific impact of movement disorders research from Southeast Asia: A bibliometric analysis. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 81, pp. 205–212). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.043>
- Pajo, A. T., Espiritu, A. I., & Jamora, R. D. G. (2020b). Scientific impact of movement disorders research from Southeast Asia: A bibliometric analysis. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 81, pp. 205–212). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.043>

- Pan, T., Fei, J., Zhou, X., Jankovic, J., & Le, W. (2003). *Effects of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP⁺-induced dopamine neuron injury PII: S 0 0 2 4-3 2 0 5 (0 2) 0 2 3 4 7-0*. www.elsevier.com/locate/lifescieLifeSciences72
- Pan, T., Jankovic, J., & Le, W. (2003). Potential Therapeutic Properties of Green Tea Polyphenols in Parkinson's Disease. In *Drugs Aging* (Vol. 20, Issue 10).
- Pandareesh, M. D., Mythri, R. B., & Srinivas Bharath, M. M. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. In *Neurochemistry International* (Vol. 89, pp. 198–208). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.003>
- Pandey, N., Strider, J., Nolan, W. C., Yan, S. X., & Galvin, J. E. (2008). Curcumin inhibits aggregation of α -synuclein. *Acta Neuropathologica*, 115(4), 479–489. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0332-4>
- Park, J. A., Kim, S., Lee, S. Y., Kim, C. S., Kim, D. K., Kim, S. J., & Chun, H. S. (2008). Beneficial effects of carnosic acid on dieldrin-induced dopaminergic neuronal cell death. *NeuroReport*, 19(13), 1301–1304. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830abc1f>
- Pathak, S., Kesavan, P., Banerjee, A., Banerjee, A., Celep, G. S., Bissi, L., & Marotta, F. (2018). Metabolism of dietary polyphenols by human gut microbiota and their health benefits. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (pp. 347–359). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00025-8>
- Patil, S. P., Jain, P. D., Sancheti, J. S., Ghumatkar, P. J., Tambe, R., & Sathaye, S. (2014). Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. *Neuropharmacology*, 86, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.012>

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Pompeu, D. R., Moura, F. G., Silva, E. M., & Rogez, H. (2010). Equilibria, kinetics, and mechanisms for the adsorption of four classes of phenolic compounds onto synthetic resins. *Separation Science and Technology*, 45(5), 700–709. <https://doi.org/10.1080/01496390903562274>
- Poulose, S. M., Fisher, D. R., Larson, J., Bielinski, D. F., Rimando, A. M., Carey, A. N., Schauss, A. G., & Shukitt-Hale, B. (2012). Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(4), 1084–1093. <https://doi.org/10.1021/jf203989k>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). ANTIOXIDANT ACTIVITY APPLYING AN IMPROVED ABTS RADICAL CATION DECOLORIZATION ASSAY. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9–10), 1231–1237.
- Reglodi, D., Renaud, J., Tamas, A., Tizabi, Y., Socías, S. B., Del-Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2017a). Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 155, pp. 120–148). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.004>
- Reglodi, D., Renaud, J., Tamas, A., Tizabi, Y., Socías, S. B., Del-Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2017b). Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 155, pp. 120–148). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.004>

- Ren, Z. X., Zhao, Y. F., Cao, T., & Zhen, X. C. (2016). Dihydromyricetin protects neurons in an MPTP-induced model of Parkinson's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 beta activity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(10), 1315–1324. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.42>
- Rijk, D. (n.d.). *Mean Sample size Variables in risk adjustment carotene Vitamin C Vitamin E age (cases, controls) (odds ratio*, 95% CI) (odds ratio*, 95% CI) (odds ratio*, 95% CI)*. <http://neurology.thelancet.com>
- Rivlin, A. S., & Tator, C. H. (1977). Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. In *J Neurosurg* (Vol. 47).
- Robert, C., Wilson, C. S., Lipton, R. B., & Arreto, C. D. (2019). Parkinson's disease: Evolution of the scientific literature from 1983 to 2017 by countries and journals. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 61, pp. 10–18). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.011>
- Rocha, E. M., de Miranda, B., & Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 109, pp. 249–257). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
- Roghani, M., Niknam, A., Jalali-Nadoushan, M. R., Kiasalari, Z., Khalili, M., & Baluchnejadmojarad, T. (2010). Oral pelargonidin exerts dose-dependent neuroprotection in 6-hydroxydopamine rat model of hemi-parkinsonism. *Brain Research Bulletin*, 82(5–6), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.06.004>
- Saeedi Saravi, S. S., Saeedi Saravi, S. S., Khoshbin, K., & Dehpour, A. R. (2017). Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: Approach to mevalonate pathway and protective role of statins. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 90, pp. 724–730). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.038>

- Sang, S., Lambert, J. D., & Yang, C. S. (2006). Bioavailability and stability issues in understanding the cancer preventive effects of tea polyphenols. In *Journal of the Science of Food and Agriculture* (Vol. 86, Issue 14, pp. 2256–2265). <https://doi.org/10.1002/jsfa.2660>
- Smith, K. M., Eyal, E., & Weintraub, D. (2015). Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: Effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurology*, 72(1), 88–95. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2472>
- Souza-Monteiro, J. R., Arrifano, G. P. F., Queiroz, A. I. D. G., Mello, B. S. F., Custodio, C. S., Macedo, D. S., Hamoy, M., Paraense, R. S. O., Bittencourt, L. O., Lima, R. R., Burbano, R. R., Rogez, H., Maia, C. F., Macchi, B. M., do Nascimento, J. L. M., & Crespo-Lopez, M. E. (2019). Antidepressant and Antiaging Effects of Açai (Euterpe oleracea Mart.) in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3614960>
- Srivastav, S., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2017). Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 92, pp. 856–863). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.137>
- Strathearn, K. E., Yousef, G. G., Grace, M. H., Roy, S. L., Tambe, M. A., Ferruzzi, M. G., Wu, Q. L., Simon, J. E., Lila, M. A., & Rochet, J. C. (2014). Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1555, 60–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.047>
- Subramaniam, S. R., & Ellis, E. M. (2013). Neuroprotective effects of umbelliferone and esculetin in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 91(3), 453–461. <https://doi.org/10.1002/jnr.23164>

- Tamilselvam, K., Braid, N., Manivasagam, T., Essa, M. M., Prasad, N. R., Karthikeyan, S., Thenmozhi, A. J., Selvaraju, S., & Guillemin, G. J. (2013). Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2013/102741>
- Tapias, V., Cannon, J. R., & Greenamyre, J. T. (2014). Pomegranate juice exacerbates oxidative stress and nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.077>
- Tieu, K. (2011). A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009316>
- Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Classification of Phenolic Compounds in Plants. In *Polyphenols in Plants* (pp. 263–284). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813768-0.00026-8>
- Uversky, V. N., Meng, X., Munishkina, L. A., & Fink, A. L. (2010). Effects of various flavonoids on the α -synuclein fibrillation process. *Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.4061/2010/650794>
- Vali, S., Mythri, R. B., Jagatha, B., Padiadpu, J., Ramanujan, K. S., Andersen, J. K., Gorin, F., & Bharath, M. M. S. (2007). Integrating glutathione metabolism and mitochondrial dysfunction with implications for Parkinson's disease: A dynamic model. *Neuroscience*, 149(4), 917–930. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.028>
- van Eck, N. J., & Waltman, L. (2010). Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, 84(2), 523–538. <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>
- Vauzour, D., Corona, G., & Spencer, J. P. E. (2010). Caffeic acid, tyrosol and p-coumaric acid are potent inhibitors of 5-S-cysteinyl-dopamine induced neurotoxicity. *Archives of*

Biochemistry and Biophysics, 501(1), 106–111.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.03.016>

Vauzour, D., Ravaioli, G., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Angeloni, C., & Spencer, J. P. E. (2008). Peroxynitrite induced formation of the neurotoxins 5-S-cysteinyl-dopamine and DHBT-1: Implications for Parkinson's disease and protection by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(2), 145–151.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.011>

Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2018). Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power. In *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (pp. 33–50). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5>

Wang, X., Chen, S., Ma, G., Ye, M., & Lu, G. (2005). Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *NeuroReport*, 16(3), 267–270.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00013>

Wattanathorn, J., Sriraksa, N., Muchimapura, S., Tiamkao, S., Brown, K., & Chaisiwamongkol, K. (2012). Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/823206>

Wruck, C. J., Claussen, M., Fuhrmann, G., Römer, L., Schulz, A., Pufe, T., Waetzig, V., Peipp, M., Herdegen, T., & Götz, M. E. (2007). Luteolin protects rat PC12 and C6 cells against MPP 1 induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway. In *J Neural Transm.* Springer-Verlag.

Wu, W. Y., Wu, Y. Y., Huang, H., He, C., Li, W. Z., Wang, H. L., Chen, H. Q., & Yin, Y. Y. (2015). Biochanin A attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses and inhibits the

- activation of the MAPK pathway in BV2 microglial cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(2), 391–398. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2020>
- Xu, Q., Langley, M., Kanthasamy, A. G., & Reddy, M. B. (2017). Epigallocatechin Gallate has a neurorescue effect in a mouse model of Parkinson disease. *Journal of Nutrition*, 147(10), 1926–1931. <https://doi.org/10.3945/jn.117.255034>
- Xu, Y., Zhang, Y., Quan, Z., Wong, W., Guo, J., Zhang, R., Yang, Q., Dai, R., McGeer, P. L., & Qing, H. (2016). Epigallocatechin Gallate (EGCG) Inhibits Alpha-Synuclein Aggregation: A Potential Agent for Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 41(10), 2788–2796. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1995-9>
- Yabuki, Y., Ohizumi, Y., Yokosuka, A., Mimaki, Y., & Fukunaga, K. (2014). Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced parkinson model mice. *Neuroscience*, 259, 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.051>
- Yamabe, K., Liebert, R., Flores, N., & Pashos, C. (2018). Health-related quality-of-life, work productivity, and economic burden among patients with Parkinson's disease in Japan. *Journal of Medical Economics*, 21(12), 1206–1212. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1522638>
- Yamaguchi, K. K. D. L., Pereira, L. F. R., Lamarão, C. V., Lima, E. S., & da Veiga-Junior, V. F. (2015). Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. In *Food Chemistry* (Vol. 179, pp. 137–151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.055>
- Ye, Q., Ye, L., Xu, X., Huang, B., Zhang, X., Zhu, Y., & Chen, X. (2012). Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-82>

- Youdim, K. A., Dobbie, M. S., Kuhnle, G., Proteggente, A. R., Abbott, N. J., & Rice-Evans, C. (2003). Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: In vitro studies. *Journal of Neurochemistry*, 85(1), 180–192. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01652.x>
- Youdim, K. A., Qaiser, M. Z., Begley, D. J., Rice-Evans, C. A., & Abbott, N. J. (2004). Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(5), 592–604. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023>
- Yu, S., Zheng, W., Xin, N., Chi, Z.-H., Wang, N.-Q., Nie, Y.-X., Feng, W.-Y., & Wang, Z.-Y. (n.d.). *Curcumin Prevents Dopaminergic Neuronal Death Through Inhibition of the c-Jun N-Terminal Kinase Pathway*.
- Zbarsky, V., Datla, K. P., Parkar, S., Rai, D. K., Aruoma, O. I., & Dexter, D. T. (2005). Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radical Research*, 39(10), 1119–1125. <https://doi.org/10.1080/10715760500233113>
- Zhang, F., Shi, J. S., Zhou, H., Wilson, B., Hong, J. S., & Gao, H. M. (2010). Resveratrol protects dopamine neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Molecular Pharmacology*, 78(3), 466–477. <https://doi.org/10.1124/mol.110.064535>
- Zhang, L., Yang, S., Huang, L., & Ho, P. C. L. (2020). Poly (ethylene glycol)-block-poly (D, L-lactide) (PEG-PLA) micelles for brain delivery of baicalein through nasal route for potential treatment of neurodegenerative diseases due to oxidative stress and inflammation: An in vitro and in vivo study. *International Journal of Pharmaceutics*, 591. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119981>

- Zhang, Z., Cui, W., Li, G., Yuan, S., Xu, D., Hoi, M. P. M., Lin, Z., Dou, J., Han, Y., & Lee, S. M. Y. (2012). Baicalein protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity through activation of Keap1/Nrf2/HO-1 and involving PKC α and PI3K/AKT signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(33), 8171–8182. <https://doi.org/10.1021/jf301511m>
- Zhang, Z. J., Cheang, L. C. V., Wang, M. W., & Lee, S. M. Y. (2011). Quercetin exerts a neuroprotective effect through inhibition of the iNOS/NO system and pro-inflammation gene expression in PC12 cells and in zebrafish. *International Journal of Molecular Medicine*, 27(2), 195–203. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2010.571>
- Zhang, Z. J., Cheang, L. C. V., Wang, M. W., Li, G. H., Chu, I. K., Lin, Z. X., & Lee, S. M. Y. (2012). Ethanolic extract of fructus alpinia oxyphylla protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC12 cells in vitro and dopaminergic neurons in zebrafish. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(1), 27–40. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9731-0>
- Zhang, Z., Li, G., Szeto, S. S. W., Chong, C. M., Quan, Q., Huang, C., Cui, W., Guo, B., Wang, Y., Han, Y., Michael Siu, K. W., Yuen Lee, S. M., & Chu, I. K. (2015). Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 84, 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.030>
- Zhang, Z. T., Cao, X. B., Xiong, N., Wang, H. C., Huang, J. S., Sun, S. G., & Wang, T. (2010). Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(8), 900–906. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.77>
- Zhu, M., Han, S., & Fink, A. L. (2013). Oxidized quercetin inhibits α -synuclein fibrillization. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(4), 2872–2881. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.12.027>

Zhu, M., Rajamani, S., Kaylor, J., Han, S., Zhou, F., & Fink, A. L. (2004). The flavonoid baicalein inhibits fibrillation of α -synuclein and disaggregates existing fibrils. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26), 26846–26857. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403129200>

CAPÍTULO 4: EFEITOS NEUROPROTETORES DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DO AÇAÍ (*E. OLERACEA*) EM RATOS WISTARS USANDO O MODELO 6-OHDA DA DOENÇA DE PARKINSON

José Messias Perdigão^a, Victória Santos Chemelo^b, Bruno José Brito Teixeira^a, Vinicius Carvalho da Silva^a, Paulo Fernando Santos Mendes^b, Leonardo de Oliveira Bittencourt^b, Rafael Rodrigues Lima^b, Hervé Rogez^{a*}

^aCentro de Valorização de Compostos Bioativos da Amazonia, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

^bLaboratório de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

*Autor correspondente: Centro de Valorização de Compostos Bioativos da Amazônia (CVACBA), Universidade Federal do Pará, Av. Perimetral da Ciência, km 01, Belém 66095-630, Brasil. E-mail: frutas@ufpa.br (H. Rogez).

RESUMO

Os tratamentos disponíveis para os sintomas da doença de Parkinson não impedem a progressão da neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos e apresentam efeitos colaterais que diminuem a qualidade de vida do portador da doença. Os compostos fenólicos são antioxidantes naturais que tem demonstrado efeitos neuroprotetores em modelos experimentais da doença de Parkinson. O açaí (*Euterpe oleracea*) apresenta alta concentração de compostos fenólicos. O objetivo deste estudo foi verificar o potencial neuroprotetor do açaí em modelo animal da doença de Parkinson induzida por neurotoxina 6-OHDA. Os animais foram pré-tratados durante 14 dias com açaí em doses nutricionais (7.5 mg de compostos fenólicos/200 g de peso animal) e dose terapêutica (15 mg de compostos fenólicos/200 g de peso animal). A neurotoxina foi injetada no 15 dia. Após 14 dias da cirurgia, parâmetros motores dos animais foram avaliados através de teste campo aberto e plano inclinado e amostras de sangue foram coletadas para avaliações bioquímicas do estresse oxidativo que incluíram TBARS, GSH e TEAC. A neurotoxina 6-OHDA causou aumento dos níveis de MDA e redução dos níveis de GSH. O pré-tratamento dos animais com açaí dose terapêutica (15 mg de compostos fenólicos/200 g de peso animal) preveniu esses efeitos. Além disso, a neurotoxina causou prejuízos na distância percorrida, velocidade e tempo mobilidade e aumentou os episódios de congelamento na locomoção motora espontânea. Estes efeitos foram prevenidos pela dose nutricional de açaí (7,5 mg de compostos fenólicos/200 g de peso animal). A propriedades antioxidante podem tornar o açaí uma importante alternativa dietética para o tratamento da doença de Parkinson

Palavras-chaves: Doença Neurodegenerativa; Fruto Amazônico; Antioxidante dietético.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela neurodegeneração de neurônios dopaminérgicos em áreas específicas da substância negra e o anormal acúmulo α -

sinucleína no citoplasma de neurônios em diferentes regiões do cérebro (Poewe et al., 2017).

A DP engloba sintomas motores e não-motores. Os sintomas motores incluem bradicinesia, rigidez, tremor, instabilidade postural, festinação, dificuldade na fala e deglutição. Os sintomas não-motores incluem depressão, distúrbio do sono, anormalidades sensoriais, disfunção autônoma e declínio cognitivo (Dextera & Jenner, 2013).

A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) a partir de fontes como óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), xantina oxidase, peroxissomo oxidase, citocromo P-450 oxidase, respiração mitocondrial, ácidos graxos insaturados, ferro e respostas inflamatórias gera estresse oxidativo, que contribui para a neurodegeneração do neurônio dopaminérgico (Hemmati-Dinarvand et al., 2019)

A neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) é um análogo hidroxilado da dopamina usado para degenerar seletivamente o sistema dopaminérgico negro estriatal como modelo da PD. O 6-OHDA após entrar na célula através do dopamine transporter se acumula no citosol onde é rapidamente oxidado gerando ROS e finalmente, causando citotoxicidade relacionada ao estresse oxidativo. A injeção de 6-OHDA no estriado induz danos lentos, progressivos e parciais à estrutura negro estriatal de forma retrógrada por um período de até 3 semanas produzindo sintomas motores e não-motores semelhantes à PD (Tieu, 2011).

O tratamento medicamentoso disponível atualmente não impede a progressão da doença e apresenta efeitos colaterais, que diminuem a qualidade de vida do portador da doença. Existem cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo com a doença de Parkinson atualmente. Os custos diretos e indiretos com o tratamento variam entre 50 e 90 mil dólares. A busca por substâncias neuroprotetoras é uma alternativa para prevenção da

doença e que tem reflexo nos custos. Descobertas recentes sugerem que compostos fitoquímicos com características neuroprotetoras podem ser recursos importantes na descoberta de drogas candidatas contra a DP (Marsili et al., 2021).

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários de vegetais que apresentam como principais funções a proteção contra infecção bacteriana e raios ultravioletas. Existem cerca de 5 mil compostos fenólicos dietéticos identificados. Eles podem ser classificados majoritariamente em flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas e podem ser encontrados em alimentos e bebidas de origem vegetal como frutas, cereais, vinhos, chocolate. Os compostos fenólicos apresentam potencial bioativos que incluem atividade antioxidante e anti-inflamatória (Tsimogiannis & Oreopoulou, 2019).

A palmeira *Euterpe oleracea* conhecida como açaizeiro é originária da Amazônia. O seu fruto conhecido como açaí é uma drupa. A polpa representa 5% do fruto e apresenta alta concentração de compostos fenólicos. Os compostos fenólicos majoritários do açaí são flavonoides incluindo cianidina-3-rutinosideo, cianidina-3-glicosideo, orientina, homoorientina e taxifolina deoxihexose. A alta concentração e diversidade de compostos fenólicos no fruto do açaí proporcionam alta atividade antioxidante (Dias et al., 2012, 2013)

O objetivo deste artigo é investigar o efeito do pré-tratamento com açaí durante 14 dias em um modelo animal da PD induzido por injeção de 6-OHDA. Para isso, verificamos se o pré-tratamento do açaí pode proteger contra os danos motores induzidos pela 6-OHDA. Além disso, investigamos o efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos do açaí sobre marcadores de estresse oxidativo e neurônios maduros do estriado de ratos expostos a 6-OHDA.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Açaí

O açaí utilizado neste trabalho foi preparado de acordo com um processo patenteado (PI 1003060-3, 04/08/2010). Resumidamente, o açaí foi preparado a partir de frutos frescos. Após a limpeza, foi realizado o despulpamento com adição de 0,5 L de água por quilograma de frutos. O açaí foi posteriormente microfiltrado e armazenado a -22°C até os experimentos. Após o processo, o açaí obtido era um líquido fino, translúcido, cor de vinho, sem lipídios, proteínas ou fibras, mas rico em compostos fenólicos. Uma alíquota de açaí foi caracterizada pela composição de fenólicos totais (PT). O PT foi determinado pelo método de Folin–Ciocalteu (Pompeu et al., 2010).

2.2. Animais

Todos os experimentos foram realizados seguindo orientações bioéticas após autorização do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Pará sob protocolo nº 2990260521. Foram utilizados 32 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*), com peso aproximado de 200 g e 90 dias de idade.

Os animais foram divididos em quatro grupos (grupo controle, grupo Parkinson, grupo Parkinson + dose nutricional de açaí, grupo Parkinson + dose terapêutica de açaí) por randomização simples e mantidos em gaiolas plásticas (4 animais por gaiola). Os animais foram mantidos a uma temperatura de 25°C com ciclo claro/escuro de 12 h (luzes acesas às 7h).

2.3. Dose administrada de açaí

Humanos adultos (60 kg) no norte do Brasil consomem em média 500 mL de açaí/dia, que contém aproximadamente 0,4 g de polifenóis totais. Portanto, humanos adultos consomem 6 mg de polifenóis totais/kg de peso corporal. A dose nutricional de

açaí administrada aos animais foi convertida pelo cálculo alométrico considerando o consumo de polifenóis totais/kg de peso corporal humano em 500 mL de açaí.

A dose nutricional de açaí administrada aos animais equivale a 37,5 mg de polifenóis totais/kg de peso corporal do animal, enquanto a dose terapêutica de açaí administrada aos animais equivale a 75 mg de polifenóis totais/kg de peso corporal do animal.

2.4. Pré-tratamento com açaí

O grupo controle recebeu 1 mL de água destilada/200 g de peso do animal. O grupo Parkinson recebeu 1 mL de solução salina/200 g de peso do animal. O grupo Parkinson + dose nutricional de açaí recebeu 1 mL de açaí/200 g de peso do animal (7,5 mg de polifenóis totais/mL). O grupo de dose terapêutica Parkinson + açaí recebeu 1 mL de açaí/200 g de peso do animal (15 mg de polifenóis totais/mL).

2.5. Administração intraestriatal de 6-OHDA

Após 14 dias de pré-tratamento, os ratos foram anestesiados com solução de cloridrato de xilazina (30 mg/kg) e cloreto de cetamina (180 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) e colocados em suporte estereotáxico, a pele sobrejacente ao crânio foi cortada para expor o bregma, as coordenadas do estriado (Paxinos e Watson, 1982) foram ajustadas com precisão em relação ao bregma: +1,2 mm anteroposterior, -2,6 mm lateral e 5 mm dorsoventral.

A degeneração neuronal da DA estriada unilateral foi induzida em ratos por injeções estereotáxicas de 0,5 µL de solução na concentração de 3 µg 6-OHDA/µL de solução salina com 0,1% de ácido ascórbico usando uma micropipeta capilar de vidro. O controle foi tratado da mesma maneira, exceto que 0,5 µL de solução salina de ácido ascórbico a 0,1% foi injetada no lugar de 6-OHDA. A micropipeta foi mantida no lugar por mais 5,0 min antes de ser retirada lentamente.

2.6. Cuidados pós-operatório

A recuperação da anestesia levou cerca de 4 a 5 horas. Os ratos foram mantidos em uma sala bem ventilada a $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ em gaiolas até ganharem plena consciência e então foram alojados juntos em grupo de quatro animais por gaiola. Comida e água foram mantidas dentro das gaiolas durante a primeira semana para que os animais pudessem acessá-las facilmente sem nenhum trauma físico devido à cirurgia na cabeça.

2.7. Avaliação comportamentais

Após 14 dias de lesão de 6-OHDA, foram realizadas avaliações motoras. Os animais foram levados para a sala de testes com atenuação de ruído e pouca iluminação e aclimatados por pelo menos uma hora antes dos testes comportamentais para avaliação das funções motoras associadas à doença de Parkinson.

2.7.1. Campo Aberto

A atividade locomotora espontânea foi analisada por ensaio de campo aberto (Karl et al., 2003). Neste teste, cada animal foi colocado no centro do aparelho ($100 \times 100 \times 40$ cm) para explorá-lo por 5 min. A atividade do rato foi monitorada por uma câmera localizada acima da arena. O aparato foi virtualmente dividido pelo software Any-maze (versão 4.99; Stoelting Co., Wood Dale, IL, EUA) em 25 quadrantes iguais (20 cm^2) dos quais dezesseis (equivalente a 64%) e nove (equivalente a 36%) quadrantes foram considerados áreas periféricas e centrais, respectivamente.

2.7.2. Plano Inclinado

A força muscular de membros superiores e inferiores que contribui para o equilíbrio dos animais foi avaliada com o teste do plano inclinado (Rivlin & Tator, 1977). Os ratos foram posicionados individualmente em um aparato composto por um plano inclinado com angulação ajustável. O ângulo é elevado a cada 5 graus (de 0° a 90°) a cada

5 s, o que pode ser usado como índice de força de escalada. Os animais foram submetidos a cinco sessões de teste nas quais foi registrada como grau final a inclinação máxima que o animal foi capaz de se manter por 5 s. O ângulo médio das cinco sessões foi analisado.

2.8. Coleta e preparo de amostras

Após a avaliação comportamental, os animais foram anestesiados com uma solução de cloridrato de xilazina (30 mg/kg) e cloreto de cetamina (180 mg/kg) (i.p.). Em seguida, após a perda total dos reflexos da pata e da córnea, o sangue foi coletado em tubo heparinizado e centrifugado a 3000 rpm por 10 min e, em seguida, o plasma de cada amostra foi armazenado em microtubos para análise da bioquímica oxidativa.

2.9. Análise bioquímica oxidativa

2.9.1. Determinação de Substâncias Reativas de Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

A determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) é um indicador da peroxidação lipídica conforme descrito por KOHN & LIVERSEDGE, (1944). O malondialdeído (MDA) produzido após o processo de peroxidação lipídica reage com o ácido tiobarbitúrico (TBA) e gera substância cromófora. Resumidamente, 1 mL de TBA 10 nM foi adicionado a 100 µL de amostras após incubação por 1 h a 94°C. As amostras foram resfriadas, n-butanol (4 mL) foi adicionado a cada amostra e as amostras foram homogeneizadas e centrifugadas a 2500 rpm por 10 min. A fase orgânica (3 mL) foi lida espectrofotometricamente a 535 nm. A concentração de TBARS foi expressa em µmol/L.

2.9.2. Mensuração dos níveis de glutathiona reduzida (GSH)

As medições do nível de GSH foram determinadas usando um método de Ellman modificado Ellman, (1959). Uma alíquota (20 µL) do plasma foi adicionada a um tubo contendo água destilada (20 µL) e solução tampão PBS-EDTA pH 8,0 (3 mL) para realizar

a primeira medição. Em seguida, 5,5-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB; 0,47 mmol) foi adicionado à solução e outra medição foi realizada após 3 min. A concentração de GSH foi expressa em $\mu\text{g/mL}$.

2.9.3. Avaliação da Capacidade Antioxidante Equivalente de Trolox (TEAC)

O método utilizado para analisar os níveis de TEAC é descrito por Re et al., (1999). Este é um método não específico para a determinação da atividade antioxidante total de fluidos corporais. Neste ensaio, ácido 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolina)-6-sulfônico (ABTS; 7 mM) foi incubado pela adição de persulfato de potássio (2,45 mM) à temperatura ambiente durante 16 h para produzir radical ABTS⁺.

A solução de trabalho foi preparada a partir do radical ABTS⁺ em solução salina básica de fosfato (PBS) (pH 7,2) até absorvância de $0,7 \pm 0,02$ a 734 nm. Subsequentemente, 30 μL de plasma ou padrões trolox (curva padrão) foram adicionados a 2970 μL de solução ABTS, e a absorvância foi adquirida após 5 minutos. As absorvâncias foram medidas em triplicata e calculadas seguindo uma curva padrão com trolox como padrão. A capacidade antioxidante total no plasma foi expressa em $\mu\text{mol/L}$.

2.10. Análise Estatística

Os resultados foram tabulados e analisados pelo software GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA) e foi realizado o teste de normalidade Shapiro Wilk. As hipóteses foram testadas pelo teste de Student. Para avaliar o ganho de massa corporal ao longo do tempo, aplicou-se o teste ANOVA de duas vias de medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido em $P < 0,05$.

3. RESULTS

O pretratamento com açaí em modelo animal da doença de Parkinson apresenta efeitos em parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo.

O pré-tratamento com açaí em modelo animal da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA foi capaz de reduzir significativamente o nível de TBARS no grupo Parkinson + Açaí Dose Terapêutica comparado ao nível de TBARS no grupo Parkinson. Os níveis de TBARS entre os grupos controle, Parkinson + Açaí Dose Nutricional e Parkinson + Açaí Dose Terapêutica não apresentou diferença significativa. Além disso, o nível de GSH aumentou significativamente ($P < 0,001$) no grupo Parkinson + Açaí Dose Terapêutica em comparação ao grupo controle. Não houve diferença significativa nos níveis de GSH entre os grupos controle, Parkinson e Parkinson + Açaí dose nutricional. O nível de TEAC não sofreu alteração significativa entre os grupos (Figura 1).

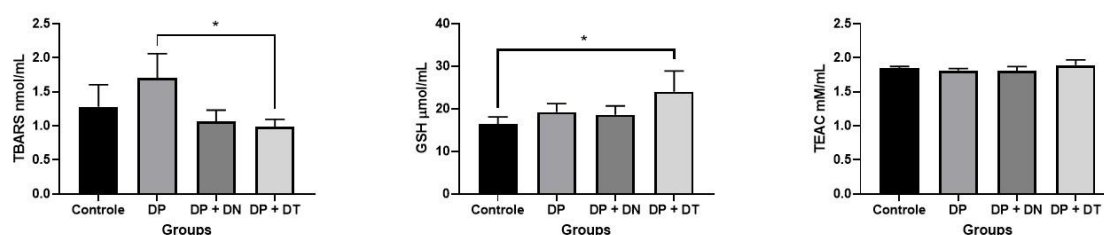


Figure 8 Efeito do pré-tratamento com açaí em parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo em modelo animal da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA

O pré-tratamento com açaí previne prejuízos motores induzidos por 6-OHDA em modelo animal da doença de Parkinson

O grupo Parkinson + Açaí Dose Nutricional apresentou menor tempo de imobilidade e menos episódios de congelamento comparado ao grupo Parkinson e além disso, o grupo Parkinson + Açaí Dose Nutricional apresentou maior tempo de mobilidade, distância percorrida e velocidade comparado com o grupo Parkinson no open field test. Não houveram diferenças significativas no tempo e ângulo de queda entre os grupos no plano inclinado test.

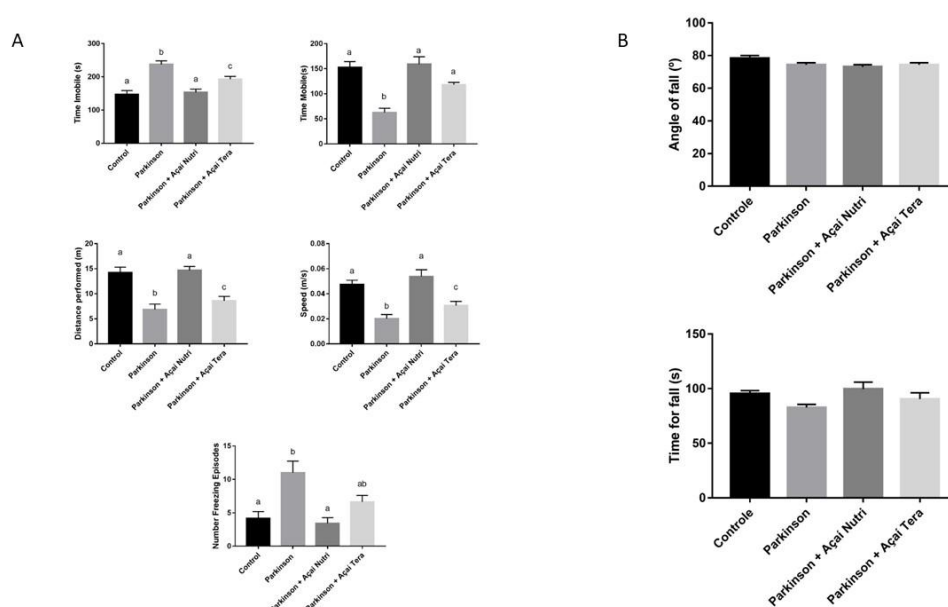


Figure 9 Efeito do pre-tratamento com açaí em parâmetros motores

4. DISCUSSÃO

O objetivo geral deste estudo foi verificar o efeito neuroprotetor do açaí em modelo animal da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA. O açaí foi administrado por via oral (gavagem) antes da injeção de estereotóxica de 6-OHDA. Foram realizadas análises histopatológicas, bioquímicas do estresse oxidativo e motoras após 15 dias da injeção. O pré-tratamento com açaí em animais com sintomas semelhantes a doença de

Parkinson induzido por 6-OHDA aumentou o nível de GSH e diminui o nível de TBARS bem como diminui o tempo de imobilidade, os episódios de congelamento e aumentou os tempos de mobilidade, distância percorrida e velocidade.

A consumo de açaí por adultos (60 kg) na região Norte do Brasil é aproximadamente 500 mL. A quantidade média de compostos fenólicos nesse volume é 0,4 g. A concentração de compostos fenólico consumida em 500 mL por um adulto (60 kg) foi utilizada para calcular a dose administrada aos animais baseada na área da superfície corporal de ratos. Foram avaliados dois tipos de doses. A dose nutricional equivale ao consumo de compostos fenólicos através da dieta. A dose terapêutica equivale ao dobro da concentração de compostos fenólicos na dose nutricional simulando uma aplicação farmacológica.

A via oral (gavagem) foi escolhida para mimetizar o consumo de compostos fenólicos presentes no açaí a partir da dieta e as reações metabólicas que os compostos fenólicos sofrem a partir do consumo oral até atingirem o cérebro, haja visto que essas reações têm efeito na concentração e na estrutura química do composto e logo na sua bioatividade.

Vários estudos epidemiológicos têm indicado uma forte correlação entre uma dieta rica em compostos fenólicos e a prevenção de doenças, incluindo doenças neurodegenerativas como o Parkinson, o Alzheimer e Huntington. Contudo, os benefícios à saúde são influenciados pela biodisponibilidade dos compostos fenólicos (Kesavan et al., 2018).

O termo biodisponibilidade refere-se à quantidade de nutriente ingerido que tem o potencial para suprir demandas fisiológicas em tecidos-alvos. A biodisponibilidade é estabelecida através da mensuração da concentração do nutriente no plasma e na urina. Os aspectos que influenciam na biodisponibilidade incluem: especiação, estrutura

química, matriz onde o nutriente é incorporado e a absorção do nutriente pelo corpo humano (Cozzolino, 2016; Kesavan et al., 2018).

Os compostos fenólicos nas formas agliconas podem ser diretamente absorvidos ao longo da passagem pelo trato gastrointestinal. Entretanto, muitos estão presentes nos alimentos na forma de ésteres e glicosídeos e não podem ser absorvidos nessa forma. Esses compostos podem ser hidrolisados por enzimas intestinais ou pela microflora do cólon para então serem absorvidos (Pathak et al., 2018).

Os metabólitos após serem absorvidos rapidamente atingem o fígado, onde são submetidos a metabolismo de fase II resultando em metabólitos conjugados (glucuronados ou sulfatados, com ou sem metilação). Esses metabólitos conjugados são quimicamente distintos dos seus compostos originais, diferindo em tamanho, polaridade e forma iônica. Conseqüentemente, seu comportamento fisiológico é susceptível a ser diferente do composto na forma nativa (Kroon et al., 2004).

Os metabólitos conjugados podem ser direcionados para a circulação sanguínea ou recirculação enterohepática, que resulta na volta ao intestino delgado e posterior excreção nas fezes ou urina (J. Chen et al., 2005). Os metabólitos conjugados que não são excretados ficam biodisponíveis na circulação sanguínea em concentrações que exercem bioatividade *in vivo*. Eles circulam no sangue ligados a proteínas, como a albumina, até serem absorvidos pelos órgãos (de Araújo et al., 2021).

A absorção dos compostos fenólicos pelo cérebro ocorre através da barreira hemato-encefálica e depende do grau de modificações químicas (Pandareesh et al., 2015). Compostos que apresentam somente metilações e que, portanto, são menos polares do que os compostos que apresentam glucuronizações e sulfatações atravessam a barreira hemato-encefálica com mais facilidade (Youdim et al., 2003, 2004).

Após atravessarem a BBB, os PC não se localizam em uma região específica do cérebro (Pandareesh et al., 2015). Kalt et al. (2008) identificou anthocyanins no córtex e no cerebelo de ratos, enquanto Kumar et al. (2019) identificou ácido clorogênico no líquido cefalorraquidiano. A concentração dos PC que atinge o cérebro é ≤ 1 nmol/g de tecido. Contudo, a concentração encontrada no cérebro depende da dose e da via administrada de PC.

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa relacionada a idade mais comum após a doença de Alzheimer.(Ammal Kaidery & Thomas, 2018). Ela acomete mais de 4 milhões de pessoas no mundo todo. Os portadores da doença de Parkinson representam 1% da população mundial abaixo de 50 anos e 4% da população mundial abaixo de 65 anos (Saeedi Saravi et al., 2017). Outros fatores além da idade aumentam o risco da incidência da doença de Parkinson incluindo o sexo, genética, etnia e geografia (Srivastav et al., 2017).

O Parkinson é caracterizado pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta do cérebro e pelo acúmulo de inclusões proteicas insolúveis citoplasmáticas conhecidas como Corpo de Lewis e neurites de Lewis, que são compostas pela proteína α -sinucleína (Rocha et al., 2018).

As formas da doença de Parkinson são divididas em esporádica e familiar. A forma familiar é conhecida tradicionalmente como forma genética. A forma esporádica da doença de Parkinson é mais comum do que a forma familiar. A forma familiar da doença representa apenas 15% de todos os casos de doença de Parkinson (Ammal Kaidery & Thomas, 2018).

O mecanismo exato da patogênese da doença de Parkinson ainda não é conhecido. As hipóteses consideradas como as principais causas da neurodegeneração na doença de

Parkinson incluem disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, fibrila de α -sinucleína e, neuroinflamação (Reglodi et al., 2017b).

As mitocôndrias são organelas encontradas em todas as células eucarióticas, são especialmente abundantes nos tecidos com alta demanda energética, como o cérebro e os músculos. Esse motivo justifica o fato dos neurônios serem vulneráveis a disfunção mitocondrial (Ammal Kaidery & Thomas, 2018; Reglodi et al., 2017b).

A principal função das mitocôndrias é o metabolismo energético, predominantemente através da fosforilação oxidativa. A fosforilação oxidativa é composta principalmente por 5 complexos. O complexo I (NADPH-ubiquinona oxidorreductase I) é o principal ponto de entrada da cadeia de transportes de elétrons. Em pacientes com DP foi observado deficiência no complexo I da cadeia de transporte de elétrons (Ammal Kaidery & Thomas, 2018; Reglodi et al., 2017b)

A primeira evidência da correlação entre a doença de Parkinson e a disfunção mitocondrial ocorreu em 1980 quando usuários de drogas após a exposição a um medicamento ilícito contaminado com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), um inibidor do complexo mitocondrial I, apresentaram síndromes parkinsonianas irreversíveis quase indistinguíveis da doença de Parkinson (Ammal Kaidery & Thomas, 2018)

Assim como MPTP, o composto 6-hidroxidopamina (6-OHDA) é uma neurotoxina que tem a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e danificar os neurônios dopaminérgicos na via nigrostriatal. O 6-OHDA se liga à transportadores de dopamina, causando inibição da captação e depleção de níveis de dopamina cerebrais (Abushouk et al., 2017).

Quando transportado para dentro dos neurônios, o 6-OHDA é absorvido pelas mitocôndrias e diminui a fosforilação oxidativa, por inibição do complexo I na cadeia de

transporte de elétrons. Esta inibição ocasiona aumento dos níveis de Ca^{++} , prejuízo da produção de ATP, diminuição nos níveis de GSH e a formação excessiva de radicais livres (Abushouk et al., 2017).

Os radicais livres são moléculas que possuem pelo menos um elétron desemparelhado em seus orbitais externos. Isso permite a atuação destas espécies como oxidantes de moléculas vizinhas pela captura de elétrons. Os principais representantes dos radicais livres são: $\text{OH}\cdot$ (íon hidroxila), $\text{HOH}\cdot$ (íon peroxil), $\text{O}_2^{\cdot-}$ (ânion superóxido), NO (óxido nítrico) e O_2 (oxigênio molecular) (V. Dias et al., 2013).

Os radicais livres apresentam funções fisiológicas nos processos celulares e moleculares que incluem diferenciação, sinalização celular, motilidade, crescimento e apoptose. A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos culmina na ativação de mecanismos de defesa antioxidante endógena que inclui as enzimas, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione (GSH), que catalisam reações que ajudam a converter os radicais livres para moléculas menos tóxicas (Hemmati-Dinarvand et al., 2019).

O desequilíbrio entre o nível de radicais livres e a defesa antioxidantes com geração excessiva de radicais livres ou retardos na velocidade de remoção desses radicais gera o estresse oxidativo (EO). O EO pode provocar a desmetilação de DNA, oxidação de proteínas, disfunções mitocondriais e como observado nos nossos resultados, alteração de lipídios de membrana celular, demonstrados nos altos níveis de MDA no grupo Parkinson (Dextera & Jenner, 2013)

Os nossos resultados sugerem que a diminuição do EO demonstrado indiretamente pela atenuação dos níveis de MDA envolve o aumento dos níveis de GSH no grupo Parkinson + Açaí Dose Terapêutica assim como ocorreu nos estudos de Ishige et al.,

2001; Karuppagounder et al., 2013; Khan et al., 2010; Lou et al., 2014; Okawara et al., 2007.

A enzima GSH é um tripeptídeo constituído por glutamato, cisteína e glicina. A GSH através de reações dependentes de energia é sintetizada no citosol e em seguida transportada para dentro da mitocôndria onde desintoxica ROS gerados pelo funcionamento normal da cadeia de transporte de elétrons e pela enzima óxido nítrico sintase mitocondrial (Dias et al., 2013b).

A inibição do complexo mitocondrial I na doença de Parkinson ocasiona um déficit na produção de ATP prejudicando a síntese e a diminuição dos níveis de GSH contribuindo para o aumento da produção de ROS mitocondrial (Vali et al., 2007).

Jagatha et al., 2008; Lou et al., 2014 demonstraram que compostos fenólicos como naringenina e curcumina podem induzir a translocação nuclear de Nrf2 aumentando a transcrição do gene G-CLC que codifica a enzima γ -glutamylcysteine synthetase que juntamente com a enzima glutathione synthetase sintetizam GSH (S. C. Lu, 1999; Vali et al., 2007).

O diagnóstico da doença de Parkinson ocorre com o início dos sintomas motores, o que caracteriza o estágio inicial da doença. Os efeitos comportamentais estão intimamente ligados ao grau de disfunção neuronal. Os sintomas motores presentes na doença de Parkinson são: bradicinesia, tremor e rigidez (Dextera & Jenner, 2013; Poewe et al., 2017)

Esses sintomas ocorrem em decorrência da neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos que fazem parte da substância negra pars compacta localizada no mesencéfalo e faz conexão eferente com o corpo estriado do núcleo da base. O núcleo da base compõe a via extrapiramidal do sistema motor responsável pelo controle e modulação de movimentos automáticos como a marcha. Alterações nas transmissões

neurais no núcleo da base podem causar hipercinesia ou hipocinesia como a bradicinesia demonstrada em portadores da doença de Parkinson (Poewe et al., 2017)

Na análise comportamental os animais do grupo Parkinson + Açaí dose Nutricional no teste de campo aberto exibiram melhores atividade locomotoras como tempo de imobilidade, distância percorrida e velocidade em comparação com o grupo Parkinson.

O pré-tratamento com compostos fenólicos através da administração oral do açaí em doses nutricionais pode ter protegido os neurônios dopaminérgicos da neurodegeneração induzida pelo 6-OHDA resultando em maior atividade locomotora espontânea comparado com o grupo Parkinson como visto nos trabalhos Anandhan et al., 2012; Cui et al., 2016; Kavitha et al., 2013; Patil et al., 2014.

Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no teste de plano inclinado. O teste plano inclinado foi desenvolvido por Rivlin & Tator, (1977) com o objetivo de avaliar em ratos a função do sistema motor voluntário a nível de força de membros inferiores que contribui para o equilíbrio após 8 semanas de lesão medular induzida.

A perda de força muscular ocorre com a progressão e é mais evidente no estágio final da doença de Parkinson. Os resultados obtidos no teste plano inclinado nos sugerem que o tempo após a indução de sintomas semelhantes à doença de Parkinson em que os animais foram avaliados não foi suficiente para causar perdas significativas de força muscular de membros inferiores.

5. CONCLUSÃO

O açaí devido a sua composição de compostos fenólicos apresenta potencial neuroprotetor em modelo animal da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA. O pré-

tratamento com açaí durante 14 dias antes da indução de sintomas semelhantes a doença de Parkinson tem efeito em parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo e comportamentais. Contudo, não foi possível determinar a dose com melhores efeitos neuroprotetores. Futuramente, sugere-se coletar amostras do tecido nervoso para avaliar a prevenção da morte de neurônios dopaminérgicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 85, pp. 635–645). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.074>
- Ammal Kaidery, N., & Thomas, B. (2018). Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. In *Neurochemistry International* (Vol. 117, pp. 91–113). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001>
- An, L. J., Guan, S., Shi, G. F., Bao, Y. M., Duan, Y. L., & Jiang, B. (2006). Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(3), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.08.017>
- Anandhan, A., Tamilselvam, K., Radhiga, T., Rao, S., Essa, M. M., & Manivasagam, T. (2012). Theaflavin, a black tea polyphenol, protects nigral dopaminergic neurons against chronic MPTP/probenecid induced Parkinson's disease. *Brain Research*, 1433, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.021>
- André, G., Canuto, B., Augusta, A., Xavier, O., Neves, L. C., De, M., & Benassi, T. (2010). CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE POLPAS DE FRUTOS DA AMAZÔNIA E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE ANTI-RADICAL LIVRE 1. In *Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal-SP*.
- Antunes, M. S., Goes, A. T. R., Boeira, S. P., Prigol, M., & Jesse, C. R. (2014). Protective effect of hesperidin in a model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine in aged mice. *Nutrition*, 30(11–12), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.024>
- Anusha, C., Sumathi, T., & Joseph, L. D. (2017). Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and

oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 269, 67–79.

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.016>

Aquilano, K., Baldelli, S., Rotilio, G., & Ciriolo, M. R. (2008). Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: A review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. In *Neurochemical Research* (Vol. 33, Issue 12, pp. 2416–2426).

<https://doi.org/10.1007/s11064-008-9697-6>

Ardah, M. T., Paleologou, K. E., Lv, G., Khair, S. B. A., Kendi, A. K. al, Minhas, S. T., Al-Tel, T. H., Al-Hayani, A. A., Haque, M. E., Eliezer, D., & El-Agnaf, O. M. A. (2014).

Structure activity relationship of phenolic acid inhibitors of α -synuclein fibril formation and toxicity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUL).

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00197>

Arredondo, F., Echeverry, C., Blasina, F., Vaamonde, L., Díaz, M., Rivera, F., Martínez, M., Abin-Carriquiry, J. A., & Dajas, F. (2015). Flavones and Flavonols in Brain and Disease:

Facts and Pitfalls. In *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy* (pp. 229–236). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00025-4>

Arshad, A. I., Ahmad, P., Karobari, M. I., Ahmed Asif, J., Alam, M. K., Mahmood, Z., Rahman, N. A., Mamat, N., & Kamal, M. A. (2020). Antibiotics: A bibliometric analysis

of top 100 classics. In *Antibiotics* (Vol. 9, Issue 5). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics9050219>

Ay, M., Luo, J., Langley, M., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. G. (2017). Molecular mechanisms underlying protective effects of quercetin against

mitochondrial dysfunction and progressive dopaminergic neurodegeneration in cell culture and MitoPark transgenic mouse models of Parkinson's Disease. *Journal of*

Neurochemistry, 141(5), 766–782. <https://doi.org/10.1111/jnc.14033>

- Bala, A., & Gupta, B. (2013). Parkinson's disease in India: An analysis of publications output during 2002-2011. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(3), 254. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.114849>
- Baldiotti, A. L. P., Amaral-Freitas, G., Barcelos, J. F., Freire-Maia, J., de França Perazzo, M., Freire-Maia, F. B., Paiva, S. M., Ferreira, F. M., & Martins-Júnior, P. A. (2021). The Top 100 Most-Cited Papers in Cariology: A Bibliometric Analysis. *Caries Research*, 55(1), 32–40. <https://doi.org/10.1159/000509862>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. v. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Benito-Leó, J., & Louis, E. D. (n.d.). *Articles The Top 100 Cited Articles in Essential Tremor*. <http://www.tremorjournal.org>
- Bergström, A. L., Kallunki, P., & Fog, K. (2016). Development of Passive Immunotherapies for Synucleinopathies. In *Movement Disorders* (Vol. 31, Issue 2, pp. 203–213). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26481>
- Bournival, J., Plouffe, M., Renaud, J., Provencher, C., & Martinoli, M. G. (2012). Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP + -induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2012/921941>
- Bournival, J., Quessy, P., & Martinoli, M. G. (2009). Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP+ -induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 29(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1007/s10571-009-9411-5>
- Brunetti, G., di Rosa, G., Scuto, M., Leri, M., Stefani, M., Schmitz-Linneweber, C., Calabrese, V., & Saul, N. (2020). Healthspan maintenance and prevention of parkinson's-like

- phenotypes with hydroxytyrosol and oleuropein aglycone in *C. elegans*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072588>
- Bureau, G., Longpré, F., & Martinoli, M. G. (2008). Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *Journal of Neuroscience Research*, 86(2), 403–410. <https://doi.org/10.1002/jnr.21503>
- Cao, Q., Qin, L., Huang, F., Wang, X., Yang, L., Shi, H., Wu, H., Zhang, B., Chen, Z., & Wu, X. (2017). Amentoflavone protects dopaminergic neurons in MPTP-induced Parkinson's disease model mice through PI3K/Akt and ERK signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 319, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.019>
- Caruana, M., Högen, T., Levin, J., Hillmer, A., Giese, A., & Vassallo, N. (2011). Inhibition and disaggregation of α -synuclein oligomers by natural polyphenolic compounds. *FEBS Letters*, 585(8), 1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.03.046>
- Castillo, J., Benavente-García, O., Lorente, J., Alcaraz, M., Redondo, A., Ortuño, A., & del Rio, J. A. (2000). Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced in vivo by X-rays of flavan-3-ols (Procyanidins) from grape seeds (*Vitis vinifera*): Comparative study versus other phenolic and organic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(5), 1738–1745. <https://doi.org/10.1021/jf990665o>
- Chao, J., Yu, M. S., Ho, Y. S., Wang, M., & Chang, R. C. C. (2008). Dietary oxyresveratrol prevents parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(7), 1019–1026. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.002>
- Chaturvedi, R. K., Shukla, S., Seth, K., Chauhan, S., Sinha, C., Shukla, Y., & Agrawal, A. K. (2006). Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 22(2), 421–434. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.12.008>

- Chen, H. Q., Jin, Z. Y., Wang, X. J., Xu, X. M., Deng, L., & Zhao, J. W. (2008). Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neuroscience Letters*, 448(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.046>
- Chen, J., Wang, S., Jia, X., Bajimaya, S., Lin, H., Tam, V. H., & Hu, M. (2005). Disposition of flavonoids via recycling: Comparison of intestinal versus hepatic disposition. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(12), 1777–1784. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.003673>
- Chen, S., Chan, P., Sun, S., Chen, H., Zhang, B., Le, W., Liu, C., Peng, G., Tang, B., Wang, L., Cheng, Y., Shao, M., Liu, Z., Wang, Z., Chen, X., Wang, M., Wan, X., Shang, H., Liu, Y., ... Xiao, Q. (2016). The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 5, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0059-z>
- Chen, Y., Zhang, D. Q., Liao, Z., Wang, B., Gong, S., Wang, C., Zhang, M. Z., Wang, G. H., Cai, H., Liao, F. F., & Xu, J. P. (2015). Anti-oxidant polydatin (piceid) protects against substantia nigral motor degeneration in multiple rodent models of Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1326-10-4>
- Cheng, Y., He, G., Mu, X., Zhang, T., Li, X., Hu, J., Xu, B., & Du, G. (2008). Neuroprotective effect of baicalein against MPTP neurotoxicity: Behavioral, biochemical and immunohistochemical profile. *Neuroscience Letters*, 441(1), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.116>
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V., & Martens, S. (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. In *Plant Physiology and Biochemistry* (Vol. 72, pp. 1–20). <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.05.009>

- Chung, W. G., Miranda, C. L., & Maier, C. S. (2007). Epigallocatechin gallate (EGCG) potentiates the cytotoxicity of rotenone in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Research*, 1176(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.07.083>
- Cieslik, M., Pyszko, J., & Strosznajder, J. B. (2013). Docosahexaenoic acid and tetracyclines as promising neuroprotective compounds with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activities for oxidative/genotoxic stress treatment. *Neurochemistry International*, 62(5), 626–636. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.02.016>
- Clancy, M. J. (2002). Overview of research designs. In *Emergency Medicine Journal* (Vol. 19, Issue 6, pp. 546–549). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/emj.19.6.546>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 311, Issue 16, pp. 1670–1683). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Cozzolino, S. M. F. de. (2016). *Biodisponibilidade de Nutrientes* (W. L. Coutinho & A. M. da S. Hosaka, Eds.; 5th ed.). Manole.
- Cui, Q., Li, X., & Zhu, H. (2016). Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1381–1388. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4657>
- Datla, K. P., Christidou, M., Widmer, W. W., Rooprai, H. K., & Dexter, D. T. (2001). Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *NEUROPHARMACOLOGY AND NEUROTOXICOLOGY NEUROREPORT*, 12, 959–4965.
- Datla, K. P., Zbarsky, V., Rai, D., Parkar, S., Osakabe, N., Aruoma, O. I., & Dexter, D. T. (2007). Short-term supplementation with plant extracts rich in flavonoids protect nigrostriatal dopaminergic neurons in a rat model of parkinson's disease. *Journal of the*

American College of Nutrition, 26(4), 341–349.

<https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719621>

de Araújo, F. F., de Paulo Farias, D., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. In *Food Chemistry* (Vol. 338). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>

de Santis, S., Clodoveo, M. L., Cariello, M., D'Amato, G., Franchini, C., Faienza, M. F., & Corbo, F. (2021). Polyphenols and obesity prevention: critical insights on molecular regulation, bioavailability and dose in preclinical and clinical settings. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 61, Issue 11, pp. 1804–1826). Bellwether Publishing, Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1765736>

Dextera, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 62, pp. 132–144). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>

Dias, A. L. S., Rozet, E., Chataigné, G., Oliveira, A. C., Rabelo, C. A. S., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2012). A rapid validated UHPLC-PDA method for anthocyanins quantification from Euterpe oleracea fruits. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 907, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.09.015>

Dias, A. L. S., Rozet, E., Larondelle, Y., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2013). Development and validation of an UHPLC-LTQ-Orbitrap MS method for non-anthocyanin flavonoids quantification in Euterpe oleracea juice. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(28), 9235–9249. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7325-z>

- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013a). The role of oxidative stress in parkinson's disease. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 4, pp. 461–491). I O S Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013b). The role of oxidative stress in parkinson's disease. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 4, pp. 461–491). I O S Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Du, X. X., Xu, H. M., Jiang, H., Song, N., Wang, J., & Xie, J. X. (2012). Curcumin protects nigral dopaminergic neurons by iron-chelation in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 28(3), 253–258. <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1238-2>
- Ellman, G. L. (1959). Tissue Sufhydryl Groups. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS*, 82, 70–77.
- Eng, Q. Y., Thanikachalam, P. V., & Ramamurthy, S. (2018). Molecular understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in cardiovascular and metabolic diseases. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 210, pp. 296–310). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.035>
- Feijoo, J. F., Limeres, J., Fernández-Varela, M., Ramos, I., & Diz, P. (2014). The 100 most cited articles in dentistry. *Clinical Oral Investigations*, 18(3), 699–706. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1017-0>

- Ferreira, I. C. F. R., Martins, N., & Barros, L. (2017). Phenolic Compounds and Its Bioavailability: In Vitro Bioactive Compounds or Health Promoters? In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 82, pp. 1–44). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.12.004>
- Flint Beal, M., Oakes, D., Shoulson, I., Henchcliffe, C., Galpern, W. R., Haas, R., Juncos, J. L., Nutt, J. G., Voss, T. S., Ravina, B., Shults, C. M., Helles, K., Snively, V., Lew, M. F., Griebner, B., Watts, A., Gao, S., Pourcher, E., Bond, L., ... Nickels, B. (2014). A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early parkinson disease no evidence of benefit. *JAMA Neurology*, 75(1), 543–552. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.131>
- Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M., Rimm, E., Ascherio, S. A., & Ebr, E. (2012). *Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease*. www.neurology.org
- Goes, A. T. R., Jesse, C. R., Antunes, M. S., Lobo Ladd, F. v., Lobo Ladd, A. A. B., Luchese, C., Paroul, N., & Boeira, S. P. (2018a). Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson's disease: Involvement of neuroinflammation and neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions*, 279, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.019>
- Goes, A. T. R., Jesse, C. R., Antunes, M. S., Lobo Ladd, F. v., Lobo Ladd, A. A. B., Luchese, C., Paroul, N., & Boeira, S. P. (2018b). Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson's disease: Involvement of neuroinflammation and neurotrophins. *Chemico-Biological Interactions*, 279, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.019>
- Guan, S., Jiang, B., Bao, Y. M., & An, L. J. (2006). Protocatechuic acid suppresses MPP⁺-induced mitochondrial dysfunction and apoptotic cell death in PC12 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(10), 1659–1666. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.05.004>

- Guo, S., Bezard, E., & Zhao, B. (2005). Protective effect of green tea polyphenols on the SH-SY5Y cells against 6-OHDA induced apoptosis through ROS-NO pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(5), 682–695. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.022>
- Guo, S., Yan, J., Yang, T., Yang, X., Bezard, E., & Zhao, B. (2007). Protective Effects of Green Tea Polyphenols in the 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease Through Inhibition of ROS-NO Pathway. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1353–1362. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.020>
- Guo, Y., & Bruno, R. S. (2015). Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 26, Issue 3, pp. 201–210). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.008>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., ... Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718–779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Haleagrahara, N., & Ponnusamy, K. (2010). Neuroprotective effect of Centella asiatica extract (CAE) on experimentally induced parkinsonism in aged Sprague-Dawley rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 35(1), 41–47. <https://doi.org/10.2131/jts.35.41>
- Haleagrahara, N., Siew, C. J., Mitra, N. K., & Kumari, M. (2011). Neuroprotective effect of bioflavonoid quercetin in 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress biomarkers in the rat striatum. *Neuroscience Letters*, 500(2), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.021>

- Hemmati-Dinarvand, M., saedi, S., Valilo, M., Kalantary-Charvadeh, A., Alizadeh Sani, M., Kargar, R., Safari, H., & Samadi, N. (2019). Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems. *Neuroscience Letters*, 709. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134296>
- Hong, D. P., Fink, A. L., & Uversky, V. N. (2008). Structural Characteristics of α -Synuclein Oligomers Stabilized by the Flavonoid Baicalein. *Journal of Molecular Biology*, 383(1), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.08.039>
- Hou, R. R., Chen, J. Z., Chen, H., Kang, X. G., Li, M. G., & Wang, B. R. (2008). Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on paraquat-induced apoptosis in PC12 cells. *Cell Biology International*, 32(1), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.007>
- Hu, J., Webster, D., Cao, J., & Shao, A. (2018). The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. In *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Vol. 95, pp. 412–433). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.03.019>
- Hussain, G., Zhang, L., Rasul, A., Anwar, H., Sohail, M. U., Razzaq, A., Aziz, N., Shabbir, A., Ali, M., & Sun, T. (2018). Role of plant-derived flavonoids and their mechanism in attenuation of Alzheimer's and Parkinson's diseases: An update of recent data. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23040814>
- Ishige, K., Schubert, D., & Sagara, Y. (2001). *FLAVONOIDS PROTECT NEURONAL CELLS FROM OXIDATIVE STRESS BY THREE DISTINCT MECHANISMS*.
- Ishisaka, A., Ichikawa, S., Sakakibara, H., Piskula, M. K., Nakamura, T., Kato, Y., Ito, M., Miyamoto, K. I., Tsuji, A., Kawai, Y., & Terao, J. (2011). Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. *Free Radical*

Biology and Medicine, 51(7), 1329–1336.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.017>

Jagatha, B., Mythri, R. B., Vali, S., & Bharath, M. M. S. (2008). Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(5), 907–917. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.011>

Jiang, M., Porat-Shliom, Y., Pei, Z., Cheng, Y., Xiang, L., Sommers, K., Li, Q., Gillardon, F., Hengerer, B., Berlinicke, C., Smith, W. W., Zack, D. J., Poirier, M. A., Ross, C. A., & Duan, W. (2010). Baicalein reduces E46K α -synuclein aggregation in vitro and protects cells against E46K α -synuclein toxicity in cell models of familial Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry*, 114(2), 419–429. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06752.x>

Jimenez-Del-Rio, M., Guzman-Martinez, C., & Velez-Pardo, C. (2010). The effects of polyphenols on survival and locomotor activity in drosophila melanogaster exposed to iron and paraquat. *Neurochemical Research*, 35(2), 227–238. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-0046-1>

Johnson, S. J., Diener, M. D., Kaltenboeck, A., Birnbaum, H. G., & Siderowf, A. D. (2013). An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States. *Movement Disorders*, 28(3), 319–326. <https://doi.org/10.1002/mds.25328>

Kalt, W., Blumberg, J. B., McDonald, J. E., Vinqvist-Tymchuk, M. R., Fillmore, S. A. E., Graf, B. A., O'leary, J. M., & Milbury, P. E. (2008). Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(3), 705–712. <https://doi.org/10.1021/jf071998l>

Kang, K. S., Wen, Y., Yamabe, N., Fukui, M., Bishop, S. C., & Zhu, B. T. (2010). Dual beneficial effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on levodopa methylation and

- hippocampal neurodegeneration: In vitro and in vivo studies. *PLoS ONE*, 5(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011951>
- Karl, T., Pabst, R., & von Hörsten, S. (2003). Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 55(1), 69–83. <https://doi.org/10.1078/0940-2993-00301>
- Karobari, M. I., Maqbool, M., Ahmad, P., Abdul, M. S. M., Marya, A., Venugopal, A., Shaik, G. M., Scardina, G. A., Messina, P., & Noorani, T. Y. (2021). Endodontic Microbiology: A Bibliometric Analysis of the Top 50 Classics. *BioMed Research International*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6657167>
- Karuppagounder, S. S., Madathil, S. K., Pandey, M., Haobam, R., Rajamma, U., & Mohanakumar, K. P. (2013). Quercetin up-regulates mitochondrial complex-I activity to protect against programmed cell death in rotenone model of Parkinson's disease in rats. *Neuroscience*, 236, 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.032>
- Kavitha, M., Nataraj, J., Essa, M. M., Memon, M. A., & Manivasagam, T. (2013). Mangiferin attenuates MPTP induced dopaminergic neurodegeneration and improves motor impairment, redox balance and Bcl-2/Bax expression in experimental Parkinson's disease mice. *Chemico-Biological Interactions*, 206(2), 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.09.016>
- Kesavan, P., Banerjee, A., Banerjee, A., Murugesan, R., Marotta, F., & Pathak, S. (2018). An overview of dietary polyphenols and their therapeutic effects. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (pp. 221–235). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00017-9>
- Khan, M. M., Ahmad, A., Ishrat, T., Khan, M. B., Hoda, M. N., Khuwaja, G., Raza, S. S., Khan, A., Javed, H., Vaibhav, K., & Islam, F. (2010). Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of

- Parkinson's disease. *Brain Research*, 1328, 139–151.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.031>
- Khan, M. M., Kempuraj, D., Thangavel, R., & Zaheer, A. (2013). Protection of MPTP-induced neuroinflammation and neurodegeneration by Pycnogenol. *Neurochemistry International*, 62(4), 379–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.01.029>
- Kieburtz, K., Tilley, B. C., Elm, J. J., Babcock, D., Hauser, R., Ross, G. W., Augustine, A. H., Augustine, E. U., Aminoff, M. J., Bodis-Wollner, I. G., Boyd, J., Cambi, F., Chou, K., Christine, C. W., Cines, M., Dahodwala, N., Derwent, L., Dewey, R. B., Hawthorne, K., ... Wills, A. M. (2015). Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(6), 584–593. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.120>
- Kim, H. G., Ju, M. S., Shim, J. S., Kim, M. C., Lee, S. H., Huh, Y., Kim, S. Y., & Oh, M. S. (2010). Mulberry fruit protects dopaminergic neurons in toxin-induced Parkinson's disease models. *British Journal of Nutrition*, 104(1), 8–16.
<https://doi.org/10.1017/S0007114510000218>
- Kim, H.-J., Yoon Song, J., Park, H. J., Park, H.-K., Hwan Yun, D., & Chung, J.-H. (2009). Naringin Protects against Rotenone-induced Apoptosis in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. In *Korean J Physiol Pharmacol* (Vol. 13).
- Kim, S. S., Lim, J., Bang, Y., Gal, J., Lee, S. U., Cho, Y. C., Yoon, G., Kang, B. Y., Cheon, S. H., & Choi, H. J. (2012). Licochalcone E activates Nrf2/antioxidant response element signaling pathway in both neuronal and microglial cells: Therapeutic relevance to neurodegenerative disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(10), 1314–1323.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.07.012>
- KOHN, H. I., & LIVERSEDGE, M. (1944). ON A NEW AEROBIC METABOLITE WHOSE PRODUCTION BY BRAIN IS INHIBITED BY APOMORPHINE, EMETINE,

ERGOTAMINE, EPINEPHRINE, AND MENADIONE. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82(3), 292.

<http://jpet.aspetjournals.org/content/82/3/292.abstract>

Kroon, P. A., Clifford, M. N., Crozier, A., Day, A. J., Donovan, J. L., Manach, C., & Williamson, G. (2004). How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? 1-3. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 80).

<https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/80/1/15/4690272>

Kujawska, M., & Jodynis-Liebert, J. (2018a). Polyphenols in parkinson's disease: A systematic review of in vivo studies. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 5). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/nu10050642>

Kujawska, M., & Jodynis-Liebert, J. (2018b). Polyphenols in parkinson's disease: A systematic review of in vivo studies. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 5). MDPI AG.

<https://doi.org/10.3390/nu10050642>

Kumar, G., Paliwal, P., Mukherjee, S., Patnaik, N., Krishnamurthy, S., & Patnaik, R. (2019).

Pharmacokinetics and brain penetration study of chlorogenic acid in rats. *Xenobiotica*, 49(3), 339–345. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1445882>

Latos-Brozio, M., & Masek, A. (2019). Structure-Activity Relationships Analysis of Monomeric and Polymeric Polyphenols (Quercetin, Rutin and Catechin) Obtained by Various Polymerization Methods. In *Chemistry and Biodiversity* (Vol. 16, Issue 12).

Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900426>

Lee, E., Park, H. R., Ji, S. T., Lee, Y., & Lee, J. (2014). Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor- κ B, ERK, and JNK.

Journal of Neuroscience Research, 92(1), 130–139. <https://doi.org/10.1002/jnr.23307>

- Leem, E., Nam, J. H., Jeon, M. T., Shin, W. H., Won, S. Y., Park, S. J., Choi, M. S., Jin, B. K., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2014). Naringin protects the nigrostriatal dopaminergic projection through induction of GDNF in a neurotoxin model of parkinson's disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(7), 801–806. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.03.006>
- Levites, Y., Amit, T., Youdim, M. B. H., & Mandel, S. (2002). Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action. *Journal of Biological Chemistry*, 277(34), 30574–30580. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202832200>
- Levites, Y., Weinreb, O., Maor, G., Youdim, M. B. H., & Mandel, S. (2001). Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*, 78(5), 1073–1082. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00490.x>
- Levites, Y., Youdim, B. H., Maor, G., & Mandel, S. (2002). *Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced nuclear factor-kappaB (NF-B) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures.*
- Li, R., Huang, Y. G., Fang, D., & Le, W. D. (2004). (-)-Epigallocatechin gallate inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation and protects against inflammation-mediated dopaminergic neuronal injury. *Journal of Neuroscience Research*, 78(5), 723–731. <https://doi.org/10.1002/jnr.20315>
- Li, S., & Le, W. (2021). Parkinson's disease in traditional Chinese medicine. In *The Lancet Neurology* (Vol. 20, Issue 4, p. 262). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30224-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30224-8)

- Li, T., Ho, Y. S., & Li, C. Y. (2008). Bibliometric analysis on global Parkinson's disease research trends during 1991-2006. *Neuroscience Letters*, 441(3), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.044>
- Li, X. X., He, G. R., Mu, X., Xu, B., Tian, S., Yu, X., Meng, F. R., Xuan, Z. H., & Du, G. H. (2012). Protective effects of baicalein against rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells and isolated rat brain mitochondria. *European Journal of Pharmacology*, 674(2–3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.181>
- Liu, L. X., Chen, W. F., Xie, J. X., & Wong, M. S. (2008). Neuroprotective effects of genistein on dopaminergic neurons in the mice model of Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, 60(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.10.005>
- Liu, Y., Carver, J. A., Calabrese, A. N., & Pukala, T. L. (2014). Gallic acid interacts with α -synuclein to prevent the structural collapse necessary for its aggregation. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1844(9), 1481–1485. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.04.013>
- Long, J., Gao, H., Sun, L., Liu, J., & Zhao-Wilson, X. (2009). Grape extract protects mitochondria from oxidative damage and improves locomotor dysfunction and extends lifespan in a drosophila parkinson's disease model. *Rejuvenation Research*, 12(5), 321–331. <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0877>
- Lorenzen, N., Nielsen, S. B., Yoshimura, Y., Vad, B. S., Andersen, C. B., Betzer, C., Kaspersen, J. D., Christiansen, G., Pedersen, J. S., Jensen, P. H., Mulder, F. A. A., & Otzen, D. E. (2014). How epigallocatechin gallate can inhibit α -synuclein oligomer toxicity in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 289(31), 21299–21310. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.554667>

- Lou, H., Jing, X., Wei, X., Shi, H., Ren, D., & Zhang, X. (2014). Naringenin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity via activation of the Nrf2/ARE signaling pathway. *Neuropharmacology*, 79, 380–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.026>
- Lu, K. T., Ko, M. C., Chen, B. Y., Huang, J. C., Hsieh, C. W., Lee, M. C., Chiou, R. Y. Y., Wung, B. S., Peng, C. H., & Yang, Y. L. (2008). Neuroprotective effects of resveratrol on MPTP-induced neuron loss mediated by free radical scavenging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(16), 6910–6913. <https://doi.org/10.1021/jf8007212>
- Lu, S. C. (1999). Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *The FASEB Journal*, 13(10), 1169–1183.
- Macedo, D., Tavares, L., McDougall, G. J., Vicente Miranda, H., Stewart, D., Ferreira, R. B., Tenreiro, S., Outeiro, T. F., & Santos, C. N. (2015). (Poly)phenols protect from α -synuclein toxicity by reducing oxidative stress and promoting autophagy. *Human Molecular Genetics*, 24(6), 1717–1732. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu585>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015a). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015b). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., van den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>

- Marsili, L., Bologna, M., Miyasaki, J. M., & Colosimo, C. (2021). Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 83, pp. 132–139). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.042>
- Meng, X., Munishkina, L. A., Fink, A. L., & Uversky, V. N. (2009). Molecular mechanisms underlying the flavonoid-induced inhibition of α -synuclein fibrillation. *Biochemistry*, 48(34), 8206–8224. <https://doi.org/10.1021/bi900506b>
- Mercer, L. D., Kelly, B. L., Horne, M. K., & Beart, P. M. (2005). Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: Investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochemical Pharmacology*, 69(2), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.09.018>
- Molina-Jiménez, M. F., Sánchez-Reus, M. I., Andres, D., Cascales, M., & Benedi, J. (2004). Neuroprotective effect of fraxetin and myricetin against rotenone-induced apoptosis in neuroblastoma cells. *Brain Research*, 1009(1–2), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.065>
- Molina-Jimenez, M. F., Sanchez-Reus, M. I., & Benedi, J. (2003). Effect of fraxetin and myricetin on rotenone-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells: Comparison with N-acetylcysteine. *European Journal of Pharmacology*, 472(1–2), 81–87. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01902-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01902-2)
- Mu, X., He, G., Cheng, Y., Li, X., Xu, B., & Du, G. (2009). Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism in vivo and in vitro. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(4), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.03.008>
- Murad, H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). *New evidence pyramid*. 21(4). <https://doi.org/10.1136/ebmed>

- Mythri, R. B., & Bharath, M. M. S. (2012). Curcumin: A Potential Neuroprotective Agent in Parkinson's Disease. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 18).
- Natarajan, K., Stein, D., Jain, S., & Elhadad, N. (2010). An analysis of clinical queries in an electronic health record search utility. *International Journal of Medical Informatics*, 79(7), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2010.03.004>
- Nie, G., Cao, Y., & Zhao, B. (2002). Protective effects of green tea polyphenols and their major component, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Redox Report*, 7(3), 171–177. <https://doi.org/10.1179/135100002125000424>
- Nie, G., Jin, C., Cao, Y., Shen, S., & Zhao, B. (2002). Distinct effects of tea catechins on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 397(1), 84–90. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2636>
- Okawara, M., Katsuki, H., Kurimoto, E., Shibata, H., Kume, T., & Akaike, A. (2007). Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults. *Biochemical Pharmacology*, 73(4), 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.11.003>
- Pajo, A. T., Espiritu, A. I., & Jamora, R. D. G. (2020a). Scientific impact of movement disorders research from Southeast Asia: A bibliometric analysis. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 81, pp. 205–212). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.043>
- Pajo, A. T., Espiritu, A. I., & Jamora, R. D. G. (2020b). Scientific impact of movement disorders research from Southeast Asia: A bibliometric analysis. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 81, pp. 205–212). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.043>

- Pan, T., Fei, J., Zhou, X., Jankovic, J., & Le, W. (2003). *Effects of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP⁺-induced dopamine neuron injury PII: S 0 0 2 4-3 2 0 5 (0 2) 0 2 3 4 7-0*. www.elsevier.com/locate/lifescieLifeSciences72
- Pan, T., Jankovic, J., & Le, W. (2003). Potential Therapeutic Properties of Green Tea Polyphenols in Parkinson's Disease. In *Drugs Aging* (Vol. 20, Issue 10).
- Pandareesh, M. D., Mythri, R. B., & Srinivas Bharath, M. M. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. In *Neurochemistry International* (Vol. 89, pp. 198–208). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.003>
- Pandey, N., Strider, J., Nolan, W. C., Yan, S. X., & Galvin, J. E. (2008). Curcumin inhibits aggregation of α -synuclein. *Acta Neuropathologica*, 115(4), 479–489. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0332-4>
- Park, J. A., Kim, S., Lee, S. Y., Kim, C. S., Kim, D. K., Kim, S. J., & Chun, H. S. (2008). Beneficial effects of carnosic acid on dieldrin-induced dopaminergic neuronal cell death. *NeuroReport*, 19(13), 1301–1304. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830abc1f>
- Pathak, S., Kesavan, P., Banerjee, A., Banerjee, A., Celep, G. S., Bissi, L., & Marotta, F. (2018). Metabolism of dietary polyphenols by human gut microbiota and their health benefits. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (pp. 347–359). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00025-8>
- Patil, S. P., Jain, P. D., Sancheti, J. S., Ghumatkar, P. J., Tambe, R., & Sathaye, S. (2014). Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. *Neuropharmacology*, 86, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.012>

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Pompeu, D. R., Moura, F. G., Silva, E. M., & Rogez, H. (2010). Equilibria, kinetics, and mechanisms for the adsorption of four classes of phenolic compounds onto synthetic resins. *Separation Science and Technology*, 45(5), 700–709. <https://doi.org/10.1080/01496390903562274>
- Poulose, S. M., Fisher, D. R., Larson, J., Bielinski, D. F., Rimando, A. M., Carey, A. N., Schauss, A. G., & Shukitt-Hale, B. (2012). Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(4), 1084–1093. <https://doi.org/10.1021/jf203989k>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). ANTIOXIDANT ACTIVITY APPLYING AN IMPROVED ABTS RADICAL CATION DECOLORIZATION ASSAY. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9–10), 1231–1237.
- Reglodi, D., Renaud, J., Tamas, A., Tizabi, Y., Socías, S. B., Del-Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2017a). Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 155, pp. 120–148). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.004>
- Reglodi, D., Renaud, J., Tamas, A., Tizabi, Y., Socías, S. B., Del-Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2017b). Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 155, pp. 120–148). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.004>

- Ren, Z. X., Zhao, Y. F., Cao, T., & Zhen, X. C. (2016). Dihydromyricetin protects neurons in an MPTP-induced model of Parkinson's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 beta activity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(10), 1315–1324. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.42>
- Rijk, D. (n.d.). *Mean Sample size Variables in risk adjustment carotene Vitamin C Vitamin E age (cases, controls) (odds ratio*, 95% CI) (odds ratio*, 95% CI) (odds ratio*, 95% CI)*. <http://neurology.thelancet.com>
- Rivlin, A. S., & Tator, C. H. (1977). Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. In *J Neurosurg* (Vol. 47).
- Robert, C., Wilson, C. S., Lipton, R. B., & Arreto, C. D. (2019). Parkinson's disease: Evolution of the scientific literature from 1983 to 2017 by countries and journals. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 61, pp. 10–18). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.011>
- Rocha, E. M., de Miranda, B., & Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 109, pp. 249–257). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
- Roghani, M., Niknam, A., Jalali-Nadoushan, M. R., Kiasalari, Z., Khalili, M., & Baluchnejadmojarad, T. (2010). Oral pelargonidin exerts dose-dependent neuroprotection in 6-hydroxydopamine rat model of hemi-parkinsonism. *Brain Research Bulletin*, 82(5–6), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.06.004>
- Saeedi Saravi, S. S., Saeedi Saravi, S. S., Khoshbin, K., & Dehpour, A. R. (2017). Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: Approach to mevalonate pathway and protective role of statins. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 90, pp. 724–730). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.038>

- Sang, S., Lambert, J. D., & Yang, C. S. (2006). Bioavailability and stability issues in understanding the cancer preventive effects of tea polyphenols. In *Journal of the Science of Food and Agriculture* (Vol. 86, Issue 14, pp. 2256–2265). <https://doi.org/10.1002/jsfa.2660>
- Smith, K. M., Eyal, E., & Weintraub, D. (2015). Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: Effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurology*, 72(1), 88–95. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2472>
- Souza-Monteiro, J. R., Arrifano, G. P. F., Queiroz, A. I. D. G., Mello, B. S. F., Custodio, C. S., Macedo, D. S., Hamoy, M., Paraense, R. S. O., Bittencourt, L. O., Lima, R. R., Burbano, R. R., Rogez, H., Maia, C. F., Macchi, B. M., do Nascimento, J. L. M., & Crespo-Lopez, M. E. (2019). Antidepressant and Antiaging Effects of Açai (Euterpe oleracea Mart.) in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3614960>
- Srivastav, S., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2017). Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 92, pp. 856–863). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.137>
- Strathearn, K. E., Yousef, G. G., Grace, M. H., Roy, S. L., Tambe, M. A., Ferruzzi, M. G., Wu, Q. L., Simon, J. E., Lila, M. A., & Rochet, J. C. (2014). Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1555, 60–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.047>
- Subramaniam, S. R., & Ellis, E. M. (2013). Neuroprotective effects of umbelliferone and esculetin in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 91(3), 453–461. <https://doi.org/10.1002/jnr.23164>

- Tamilselvam, K., Braidy, N., Manivasagam, T., Essa, M. M., Prasad, N. R., Karthikeyan, S., Thenmozhi, A. J., Selvaraju, S., & Guillemin, G. J. (2013). Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2013/102741>
- Tapias, V., Cannon, J. R., & Greenamyre, J. T. (2014). Pomegranate juice exacerbates oxidative stress and nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.077>
- Tieu, K. (2011). A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009316>
- Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Classification of Phenolic Compounds in Plants. In *Polyphenols in Plants* (pp. 263–284). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813768-0.00026-8>
- Uversky, V. N., Meng, X., Munishkina, L. A., & Fink, A. L. (2010). Effects of various flavonoids on the α -synuclein fibrillation process. *Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.4061/2010/650794>
- Vali, S., Mythri, R. B., Jagatha, B., Padiadpu, J., Ramanujan, K. S., Andersen, J. K., Gorin, F., & Bharath, M. M. S. (2007). Integrating glutathione metabolism and mitochondrial dysfunction with implications for Parkinson's disease: A dynamic model. *Neuroscience*, 149(4), 917–930. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.028>
- van Eck, N. J., & Waltman, L. (2010). Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, 84(2), 523–538. <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>
- Vauzour, D., Corona, G., & Spencer, J. P. E. (2010). Caffeic acid, tyrosol and p-coumaric acid are potent inhibitors of 5-S-cysteinyl-dopamine induced neurotoxicity. *Archives of*

Biochemistry and Biophysics, 501(1), 106–111.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.03.016>

Vauzour, D., Ravaioli, G., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Angeloni, C., & Spencer, J. P. E. (2008). Peroxynitrite induced formation of the neurotoxins 5-S-cysteinyl-dopamine and DHBT-1: Implications for Parkinson's disease and protection by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(2), 145–151.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.011>

Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2018). Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power. In *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (pp. 33–50). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5>

Wang, X., Chen, S., Ma, G., Ye, M., & Lu, G. (2005). Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *NeuroReport*, 16(3), 267–270.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200502280-00013>

Wattanathorn, J., Sriraksa, N., Muchimapura, S., Tiamkao, S., Brown, K., & Chaisiwamongkol, K. (2012). Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/823206>

Wruck, C. J., Claussen, M., Fuhrmann, G., Römer, L., Schulz, A., Pufe, T., Waetzig, V., Peipp, M., Herdegen, T., & Götz, M. E. (2007). Luteolin protects rat PC12 and C6 cells against MPP 1 induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway. In *J Neural Transm.* Springer-Verlag.

Wu, W. Y., Wu, Y. Y., Huang, H., He, C., Li, W. Z., Wang, H. L., Chen, H. Q., & Yin, Y. Y. (2015). Biochanin A attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses and inhibits the

- activation of the MAPK pathway in BV2 microglial cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(2), 391–398. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2020>
- Xu, Q., Langley, M., Kanthasamy, A. G., & Reddy, M. B. (2017). Epigallocatechin Gallate has a neurorescue effect in a mouse model of Parkinson disease. *Journal of Nutrition*, 147(10), 1926–1931. <https://doi.org/10.3945/jn.117.255034>
- Xu, Y., Zhang, Y., Quan, Z., Wong, W., Guo, J., Zhang, R., Yang, Q., Dai, R., McGeer, P. L., & Qing, H. (2016). Epigallocatechin Gallate (EGCG) Inhibits Alpha-Synuclein Aggregation: A Potential Agent for Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 41(10), 2788–2796. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1995-9>
- Yabuki, Y., Ohizumi, Y., Yokosuka, A., Mimaki, Y., & Fukunaga, K. (2014). Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced parkinson model mice. *Neuroscience*, 259, 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.051>
- Yamabe, K., Liebert, R., Flores, N., & Pashos, C. (2018). Health-related quality-of-life, work productivity, and economic burden among patients with Parkinson's disease in Japan. *Journal of Medical Economics*, 21(12), 1206–1212. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1522638>
- Yamaguchi, K. K. D. L., Pereira, L. F. R., Lamarão, C. V., Lima, E. S., & da Veiga-Junior, V. F. (2015). Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. In *Food Chemistry* (Vol. 179, pp. 137–151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.055>
- Ye, Q., Ye, L., Xu, X., Huang, B., Zhang, X., Zhu, Y., & Chen, X. (2012). Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-82>

- Youdim, K. A., Dobbie, M. S., Kuhnle, G., Proteggente, A. R., Abbott, N. J., & Rice-Evans, C. (2003). Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: In vitro studies. *Journal of Neurochemistry*, 85(1), 180–192. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01652.x>
- Youdim, K. A., Qaiser, M. Z., Begley, D. J., Rice-Evans, C. A., & Abbott, N. J. (2004). Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(5), 592–604. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023>
- Yu, S., Zheng, W., Xin, N., Chi, Z.-H., Wang, N.-Q., Nie, Y.-X., Feng, W.-Y., & Wang, Z.-Y. (n.d.). *Curcumin Prevents Dopaminergic Neuronal Death Through Inhibition of the c-Jun N-Terminal Kinase Pathway*.
- Zbarsky, V., Datla, K. P., Parkar, S., Rai, D. K., Aruoma, O. I., & Dexter, D. T. (2005). Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radical Research*, 39(10), 1119–1125. <https://doi.org/10.1080/10715760500233113>
- Zhang, F., Shi, J. S., Zhou, H., Wilson, B., Hong, J. S., & Gao, H. M. (2010). Resveratrol protects dopamine neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Molecular Pharmacology*, 78(3), 466–477. <https://doi.org/10.1124/mol.110.064535>
- Zhang, L., Yang, S., Huang, L., & Ho, P. C. L. (2020). Poly (ethylene glycol)-block-poly (D, L-lactide) (PEG-PLA) micelles for brain delivery of baicalein through nasal route for potential treatment of neurodegenerative diseases due to oxidative stress and inflammation: An in vitro and in vivo study. *International Journal of Pharmaceutics*, 591. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119981>

- Zhang, Z., Cui, W., Li, G., Yuan, S., Xu, D., Hoi, M. P. M., Lin, Z., Dou, J., Han, Y., & Lee, S. M. Y. (2012). Baicalein protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity through activation of Keap1/Nrf2/HO-1 and involving PKC α and PI3K/AKT signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(33), 8171–8182. <https://doi.org/10.1021/jf301511m>
- Zhang, Z. J., Cheang, L. C. V., Wang, M. W., & Lee, S. M. Y. (2011). Quercetin exerts a neuroprotective effect through inhibition of the iNOS/NO system and pro-inflammation gene expression in PC12 cells and in zebrafish. *International Journal of Molecular Medicine*, 27(2), 195–203. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2010.571>
- Zhang, Z. J., Cheang, L. C. V., Wang, M. W., Li, G. H., Chu, I. K., Lin, Z. X., & Lee, S. M. Y. (2012). Ethanolic extract of fructus alpinia oxyphylla protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC12 cells in vitro and dopaminergic neurons in zebrafish. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(1), 27–40. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9731-0>
- Zhang, Z., Li, G., Szeto, S. S. W., Chong, C. M., Quan, Q., Huang, C., Cui, W., Guo, B., Wang, Y., Han, Y., Michael Siu, K. W., Yuen Lee, S. M., & Chu, I. K. (2015). Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 84, 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.030>
- Zhang, Z. T., Cao, X. B., Xiong, N., Wang, H. C., Huang, J. S., Sun, S. G., & Wang, T. (2010). Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(8), 900–906. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.77>
- Zhu, M., Han, S., & Fink, A. L. (2013). Oxidized quercetin inhibits α -synuclein fibrillization. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(4), 2872–2881. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.12.027>

Zhu, M., Rajamani, S., Kaylor, J., Han, S., Zhou, F., & Fink, A. L. (2004). The flavonoid baicalein inhibits fibrillation of α -synuclein and disaggregates existing fibrils. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26), 26846–26857. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403129200>

DISCUSSÃO

A doença de Parkinson ocasionada pela neurodegeneração dopaminérgica por mecanismos relacionados ao estresse oxidativo não apresenta disponível tratamento que impeça a sua progressão e tenha efeitos colatareis (Connolly & Lang, 2014). Os compostos fenólicos que estão presente em alimentos e bebidas de origem vegetal demonstram efeitos neuroprotetores em modelos laboratoriais da doença de Parkinson (Magalingam et al., 2015).

A análise bibliométrica dos 100 artigos mais citados da WoS-CC apresenta dados importantes sobre a pesquisa do efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos contra a doença de Parkinson. Os dados apresentados incluem o artigo mais antigo, o mais recente, o mais citado, o continente, o país e a revista com mais artigos na lista. Além disso, apresenta desenhos experimentais, os compostos e os alvos-terapêuticos mais avaliados entre os 100 artigos.

As análise bibliométrica apresentam dados que a partir de análises quantitativas e qualitativas são além norteadores para as pesquisas em desenvolvimento sobre o assunto (Arshad et al., 2020; Karobari et al., 2021). A bibliométrica sobre os compostos fenólicos e a doença de Parkinson apresenta o que já foi descoberto sobre o efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos na doença de Parkinson reforçando estes como alternativa terapêutica neuroprotetora, embora ainda existam desafios que são apresentados na análise crítica a serem vencidos.

A análise crítica das concentrações e doses administradas dos 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson apresenta dados que chamam atenção. Como visto em outros artigos, os compostos fenólicos apresentem efeitos bioativos, estes resultados estão relacionados a estratégias que não são coerentes ao seu uso nutricional (de Santis et al., 2021; Sang et al., 2006).

Os resultados apresentados pelos 100 artigos mais citados sobre compostos fenólicos e doença de Parkinson são derivados majoritariamente de estudos laboratoriais. Os estudos laboratoriais não representam o que ocorre no corpo humano, embora sejam importante para o screening de atividades biológicas(Clancy, 2002). No caso dos estudos in vitro observadas na análise crítica, as concentrações avaliadas são superiores a concentrações que atingem o cérebro humano e no caso dos estudos in vivo são administradas doses em vias e quantidades que não correspondem ao consumo de compostos fenólicos a partir da dieta.

Os estudos laboratoriais apresentam baixa evidência científica, por isso não são suficientes para indicarem o uso clínico do composto avaliado (Murad et al., 2016). Portanto, é necessário o desenvolvimento de pesquisas com desenhos experimentais com maior evidência científica, utilizando doses que sejam administradas em vias e em quantidades que possam ser reproduzidas no contexto nutricional.

O açaí, fruto da região amazônica que apresenta alta concentração e diversidade de compostos fenólicos, apresenta propriedades bioativas como atividade antioxidante e anti-inflamatória (Poulouse et al., 2012; Souza-Monteiro et al., 2019; Yamaguchi et al., 2015)Estas propriedades tornam o fruto interessante para ser utilizado como alternativa neuroprotetora contra a doença de Parkinson e por este motivo nós o avaliamos em dose nutricional convertida a partir do cálculo de BSA administrada por via oral em um modelo in vivo da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA.

Os resultados apresentados demonstram que o açaí em administrado por via oral e em quantidade nutricional é capaz de prevenir a neurodegeneração, aumentar os níveis de GSH, diminuir os níveis de MDA e prevenir danos motores induzidos pelo 6-OHDA. Os compostos fenólicos além de atuarem como antioxidantes exógenos sequestrando radicais livres, eles também podem modular vias enzimáticas antioxidantes contribuindo

para a síntese de GSH, CAT e SOD, que atuam contra o estresse oxidativo induzido pelo 6-OHDA prevenindo a morte celular e atenuando o dano motor.

PERSPECTIVAS

A partir dos resultados apresentados nesta tese nós sugerimos que seja feito o levantamento dos artigos mais citados em outras bases de dados para comparações e avaliações de outros parâmetros bibliométricos que podem contribuir para a caracterização do estado da arte da pesquisa sobre o efeito dos compostos fenólicos na doença de Parkinson. Além disso, sugerimos que a partir da identificação das concentrações e doses administradas possa ser feita avaliação dos resultados obtidos na concentração mínima e máxima testada entre os estudos de um mesmo composto. Por fim, sugerimos também que o açaí possa ser avaliado em outros mecanismos da doença de Parkinson como a neuroinflamação e a fibrilação de α -sinucleína e em estudos clínicos para verificar reprodutibilidade dos resultados obtidos nos ensaios laboratoriais.

CONCLUSÃO

Os compostos fenólicos demonstram potencial neuroprotetor em modelos experimentais da doença de Parkinson. As evidências científicas do efeito neuroprotetor dos compostos fenólicos são de estudos com desenho experimental laboratorial. Os resultados obtidos estão relacionados a concentrações que não são coerentes com o consumo diário de compostos fenólicos. O açaí nas doses nutricionais e terapêuticas em modelo animal da doença de Parkinson induzido por 6-OHDA apresentou efeitos neuroprotetores em parâmetros comportamentais e bioquímicos do estresse oxidativo. Os efeitos neuroprotetores do açaí são relacionados a sua composição de compostos fenólicos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 85, pp. 635–645). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.074>
- Ammal Kaidery, N., & Thomas, B. (2018). Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. In *Neurochemistry International* (Vol. 117, pp. 91–113). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001>
- André, G., Canuto, B., Augusta, A., Xavier, O., Neves, L. C., De, M., & Benassi, T. (2010). CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE POLPAS DE FRUTOS DA AMAZÔNIA E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE ANTI-RADICAL LIVRE 1. In *Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal-SP*.
- Arshad, A. I., Ahmad, P., Karobari, M. I., Ahmed Asif, J., Alam, M. K., Mahmood, Z., Rahman, N. A., Mamat, N., & Kamal, M. A. (2020). Antibiotics: A bibliometric analysis of top 100 classics. In *Antibiotics* (Vol. 9, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050219>
- Cheyrier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V., & Martens, S. (2013). Plant phenolics: Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. In *Plant Physiology and Biochemistry* (Vol. 72, pp. 1–20). <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.05.009>
- Clancy, M. J. (2002). Overview of research designs. In *Emergency Medicine Journal* (Vol. 19, Issue 6, pp. 546–549). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/emj.19.6.546>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 311, Issue

- 16, pp. 1670–1683). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Cozzolino, S. M. F. de. (2016). *Biodisponibilidade de Nutrientes* (W. L. Coutinho & A. M. da S. Hosaka, Eds.; 5th ed.). Manole.
- de Santis, S., Clodoveo, M. L., Cariello, M., D'Amato, G., Franchini, C., Faienza, M. F., & Corbo, F. (2021). Polyphenols and obesity prevention: critical insights on molecular regulation, bioavailability and dose in preclinical and clinical settings. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 61, Issue 11, pp. 1804–1826). Bellwether Publishing, Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1765736>
- Dextera, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 62, pp. 132–144). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>
- Dias, A. L. S., Rozet, E., Chataigné, G., Oliveira, A. C., Rabelo, C. A. S., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2012). A rapid validated UHPLC-PDA method for anthocyanins quantification from Euterpe oleracea fruits. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 907, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.09.015>
- Dias, A. L. S., Rozet, E., Larondelle, Y., Hubert, P., Rogez, H., & Quetin-Leclercq, J. (2013). Development and validation of an UHPLC-LTQ-Orbitrap MS method for non-anthocyanin flavonoids quantification in Euterpe oleracea juice. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(28), 9235–9249. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7325-z>
- Karobari, M. I., Maqbool, M., Ahmad, P., Abdul, M. S. M., Marya, A., Venugopal, A., Shaik, G. M., Scardina, G. A., Messina, P., & Noorani, T. Y. (2021). Endodontic

- Microbiology: A Bibliometric Analysis of the Top 50 Classics. *BioMed Research International*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6657167>
- Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A. K., & Haleagrahara, N. (2015). Protective Mechanisms of Flavonoids in Parkinson's Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/314560>
- Murad, H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). *New evidence pyramid*. 21(4). <https://doi.org/10.1136/ebmed>
- Pandareesh, M. D., Mythri, R. B., & Srinivas Bharath, M. M. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. In *Neurochemistry International* (Vol. 89, pp. 198–208). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.003>
- Poulose, S. M., Fisher, D. R., Larson, J., Bielinski, D. F., Rimando, A. M., Carey, A. N., Schauss, A. G., & Shukitt-Hale, B. (2012). Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(4), 1084–1093. <https://doi.org/10.1021/jf203989k>
- Rocha, E. M., de Miranda, B., & Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 109, pp. 249–257). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
- Sang, S., Lambert, J. D., & Yang, C. S. (2006). Bioavailability and stability issues in understanding the cancer preventive effects of tea polyphenols. In *Journal of the Science of Food and Agriculture* (Vol. 86, Issue 14, pp. 2256–2265). <https://doi.org/10.1002/jsfa.2660>

- Souza-Monteiro, J. R., Arrifano, G. P. F., Queiroz, A. I. D. G., Mello, B. S. F., Custodio, C. S., Macedo, D. S., Hamoy, M., Paraense, R. S. O., Bittencourt, L. O., Lima, R. R., Burbano, R. R., Rogez, H., Maia, C. F., Macchi, B. M., do Nascimento, J. L. M., & Crespo-Lopez, M. E. (2019). Antidepressant and Antiaging Effects of Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3614960>
- Srivastav, S., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2017). Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 92, pp. 856–863). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.137>
- Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Classification of Phenolic Compounds in Plants. In *Polyphenols in Plants* (pp. 263–284). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813768-0.00026-8>
- Yamaguchi, K. K. D. L., Pereira, L. F. R., Lamarão, C. V., Lima, E. S., & da Veiga-Junior, V. F. (2015). Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. In *Food Chemistry* (Vol. 179, pp. 137–151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.055>