



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

MARCOS ANTÔNIO DA SILVA ARAÚJO

Potencial terapêutico dos flavonoides na paralisia cerebral: uma revisão integrativa

RECIFE

2023

MARCOS ANTÔNIO DA SILVA ARAÚJO

Potencial terapêutico dos flavonoides na paralisia cerebral: uma revisão integrativa

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão.

RECIFE

2023

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE**

Araújo, Marcos Antônio da Silva .

Potencial terapêutico dos flavonoides na paralisia cerebral: uma revisão integrativa / Marcos Antônio da Silva Araújo. - Recife, 2023.
45 p. : il.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Paralisia cerebral. 2. polifenóis. 3. flavonoides. 4. alimentos funcionais. I. Brandão, Ricardo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 28/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente

gov.br RICARDO BRANDÃO
Data: 28/09/2023 13:32:28-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente

gov.br JULIANA MARTINS DE FARIAS
Data: 28/09/2023 14:02:17-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Ma. Juliana Martins de Farias
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente

gov.br ALEX DE LIMA DIAS
Data: 29/09/2023 08:19:34-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Alex de Lima Dias
(Examinador)
Droga Raia - SP

Maria Milânia de Amorim Francelino Silva
(Suplente)
Drogaria São Paulo

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer a Deus por ter me ajudado a chegar a essa etapa tão importante do curso. A minha família, minha mãe Josenilda Maria por todo o apoio e incentivo na caminhada, meu falecido pai Antônio Marcos e aos meus irmãos Marcone Tiago e Antônio Mateus, esse último por estar comigo boa parte do período do curso nos momentos bons e ruins. Agradeço também aos meus amigos de graduação, que estiveram ao meu lado durante essa jornada, agradecer em especial aos meus amigos Tacila, Ana e Eduardo Castro. Aos meus amigos que estão comigo desde o ensino médio Thallysonn Gabriel, Bruno Lima e o já falecido Briam Leandro.

Ao professor Ricardo Brandao por ter sido compreensivo e auxiliado na orientação desse trabalho.

Agradecer também aos professores do departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE por todos os ensinamentos e conhecimentos repassados, e por fim aos professores que ao longo da graduação me proporcionaram a oportunidade de trabalhar com eles: José Maurício dos Santos Filho; Danilo César Galindo Bedor, Maria Surama Pereira da Silva, Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo, e em especial aos professores Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro, Raul Manhães de Castro, Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim e Glayciele Leandro de Albuquerque.

A todos que me ajudaram de alguma forma, muito obrigado!

RESUMO

A paralisia cerebral consiste em uma condição multifatorial que surge após injúria no cérebro em desenvolvimento, comprometendo a postura, o movimento e o equilíbrio dos indivíduos acometidos. Dentre os distúrbios do movimento associados à paralisia cerebral estão a discinesia, espasticismo, atetóide e a soma de mais de um desses. Além disso, sabendo da incidência da paralisia cerebral em países desenvolvidos e em desenvolvimento, e sabendo que os tratamentos atuais consistem em uso de ferramentas que auxiliam pacientes com essa condição, nos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, como uso de medicamentos e tratamentos fisioterápicos, o uso de novas substâncias potenciais vêm se mostrando uma alternativa promissora. No qual, os flavonoides se destacam não só pelas suas características antioxidantes, mas também pela ação neuroproteora e anti-inflamatória, na cognição e na atrofia dos músculos. Diante disso, essa revisão de literatura integrativa busca reunir trabalhos que vêm sendo publicados a respeito do potencial dos flavonoides na paralisia cerebral. Sendo realizado um levantamento bibliográfico acerca dos flavonoides com potencial para uso terapêutico na paralisia cerebral, por meio da identificação do tema proposto e pesquisas nas bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS e Scielo, a partir das palavras-chave: Cerebral Palsy, polyphenols, flavonoids, functional foods e nutraceutical, publicados nos últimos 5 anos no idioma inglês, espanhol e português. Após leitura do título, resumo e do artigo completo foram obtidos 6 artigos, que foram selecionados para integrar a revisão, em seguida foi realizada a interpretação dos resultados. Conclui-se com os resultados obtidos que o uso de flavonoides, como kaempferol, apigenina, queracetina, amentoflavona e icariína apresentam potencial para auxiliar na elaboração de estratégias terapêuticas eficazes para as manifestações clínicas observadas na PC associada ao período perinatal, em especial na hipóxia-isquemia. Sendo necessário mais estudos para investigar outros tipos de flavonoides e estudos clínicos.

Palavras-chave: Paralisia cerebral; polifenóis; flavonoides; alimentos funcionais.

ABSTRACT

The Cerebral Palsy consists of a multifactorial condition that occurs after injury to the development brain, compromising the posture, movement and balance of affected individuals. Among the movement disorders associated with cerebral palsy are the dyskinesia, spasticism, athetoid and the sum of more than one of these. Furthermore, knowing the incidence of cerebral palsy in developed and developing countries, and knowing that current treatments consist of using tools that help patients with this condition, their symptoms and improving their quality of life, such as the use of medication and physical therapy treatments, the use of new potential substances has been proving to be a promising alternative. In which, the flavonoids stand out not only for their antioxidant characteristics, but also for their neuroprotective and anti-inflammatory action, cognition and muscle atrophy. Therefore, this integrative literature review seeks to gather works that have been published regarding the potential of flavonoids in cerebral palsy. Being carried out a bibliographic survey about flavonoids with potential for therapeutic use in cerebral palsy, through the identification of the proposed theme and searches in the databases: PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS and Scielo, form the keywords: Cerebral Palsy, polyphenols, flavonoids, functional foods and nutraceutical, published in the last 5 years in the language English, Spanish and Portuguese. After reading the title, abstract and full article, 6 articles were obtained, which were selected to integrate the review, then the interpretation of the results was performed. It is concluded that with the results obtained, the use of flavonoids, such as kaempferol, apigenin, quercetin, amentoflavone and icariin, have the potential to help in the elaboration of effective therapeutic strategies for the clinical manifestations observed in CP associated with the perinatal period. More studies are necessary to investigate types of flavonoids and clinical studies.

Keywords: Cerebral Palsy; polyphenols; flavonoids; functional foods.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação dos tipos de PC conforme área afetada.....	16
Figura 2- Esquema da biossíntese dos flavonoides e seus derivados	23
Figura 3 - Estrutura básica dos flavonoides	23
Figura 4 - Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.....	24
Figura 5 - Esquematização dos termos associados aos flavonoides	24
Figura 6 - Esquematização do acesso as bases de dados através da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).....	30
Figura 7 - Esquematização da estratégia de buscas nas bases de dados.....	30
Figura 8 - Fluxograma de seleção dos artigos	33
Figura 9 - Comparação entre os resultados encontrados e os elegíveis.....	33
Figura 10 - Comparativo entre os resultados elegíveis e os artigos selecionados	34

QUADROS

Quadro 1 - Artigos selecionados	34
---------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-OHDA	6-Hidroxodopamina
Abeta25-35	Peptídeo beta amiloide 25-35
AKT-MTOR	Proteína Quinase B (PKB) - <i>mammalian target of rapamycin</i>
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
AMPK/SIRT-1	Proteína quinase ativada por AMP/SIRT-1
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDK5	Proteína quinase dependente de ciclina 5
CFCS	Sistema de Classificação de Comunicação
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CYP450	Citocromo P450
DN	Doenças Neurodegenerativas
EDACS	Sistema de Classificação da habilidade de se alimentar e de beber
GMFCS	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa
HI	Hipóxia-isquemia
HO-1	Heme oxigenasse-1
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzíveis
LDH	Lactato desidrogenase
LOX	Lipoxigenase
LTB4	Leucotrieno B4
MACS	Sistema de Classificação da Habilidades Manual
mTOR/S6K	<i>mammalian target of rapamycin</i> / S6 Quinase
MuRF1	Muscle RING Finger 1
NF- kB	Fator Nuclear Kappa B
NFG	Fator de crescimento neural

NO	Óxido nítrico
NrF2	Fator 2 relacionado ao fator eritróide
NT-3	Fator neurotrófico 3
PC	Paralisia Cerebral
PGC-1alfa	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha
PGE-2	Prostaglandina E2
PI3K/Akt/Nrf2 Fosfatidilinositol 3-quinase/ Proteína quinase B/ Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2	
PPAR	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxisomas
PPG-1alfa	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécie reativas de oxigênio
SD	Sprague Dowley
SIRT-1	Sirtuína
TNF – alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg Quilogramas

g Gramas

mg Miligramas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. OBJETIVO GERAL	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1. FISIOPATOLOGIA DA PARALISIA CEREBRAL (PC)	15
3.2. CLASSIFICAÇÃO.....	15
3.3. EPIDEMIOLOGIA.....	17
3.4. DIAGNÓSTICO	18
3.5. TRATAMENTO	19
3.6. ALIMENTOS FUNCIONAIS	20
3.7. NUTRACÊUTICOS	21
3.8. POLIFÉNOIS.....	21
3.9. FLAVONOIDES.....	22
3.9.1. Atividade dos flavonoides	25
4. METODOLOGIA.....	29
4.1. ESTRUTURAÇÃO DA PESQUISA	29
4.2. IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E ESTABELECIMENTO DA HIPÓTESE OU QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA	29
4.3. ORGANIZAÇÃO METODOLÓGICA DAS BASES DE DADOS.....	29
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO EXCLUSÃO DE DOCUMENTOS	30
4.5. ORGANIZAÇÃO DAS AMOSTRAS	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
6. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

A Paralisia Cerebral (PC) é compreendida como um conjunto de condições que surgem quando ocorre uma lesão permanente e não progressiva ao cérebro em desenvolvimento causando alterações motoras, da postura e consequentemente limitando o desenvolvimento das atividades básicas (Mathewson e Lieber, 2015; Korzeniewski *et al.*, 2018; Hayakawa *et al.*, 2022).

Várias são as etiologias capazes de levar ao surgimento da PC que podem ocorrer antes ou durante a gravidez e após o nascimento, como infecção durante o período gestacional, fatores genéticos, diminuição da idade gestacional, sepse, diabetes, eclampsia, hemorragia intracraniana, hipóxia-isquemia, dificuldades técnicas na hora do parto, nascimento com baixo peso, múltiplos nascimentos, desnutrição, além da exposição às drogas e ao álcool durante a gestação e fatores econômicos (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Korzeniewski *et al.*, 2018; Michael-Asalu *et al.*, 2019; Elmagid e Magdy, 2021; San Juan e Swaroop, 2022).

Esses distúrbios possuem prevalência maior em países em desenvolvimento, quando comparados aos desenvolvidos, devido ao ambiente mais propício, o não acompanhamento gestacional e a maior presença de doenças crônicas, sendo nos países desenvolvidos de cerca de 2-4 a cada 1000 crianças (Gulati e Sondhi, 2018; Korzeniewski *et al.*, 2018; Michael-Asalu *et al.*, 2019) e de 7 a cada 1000 nascidos no Brasil (Toledo *et al.*, 2015).

A PC apresenta como características os problemas motores, como a atrofia muscular, dificuldades na coordenação, deformidade óssea, rigidez, espasticidade, ataxia, alteração do tônus muscular e força (Nguyen *et al.*, 2013). Além disso, pode estar acompanhado ou não de alterações sensoriais, cognitivas, alimentares, epilepsia e comprometimento intelectual, visual e auditivo (Wimalasundera e Stevenson, 2016).

Além disso, a PC é classificada observando o local afetado e os tipos de anormalidades motoras sendo estabelecida após os 3 anos de idade em: atáxica; espástica, relacionadas com a via piramidal responsáveis pelos movimentos voluntários e força (diplegia espástica, quadriplegia espástica e hemiplegia espástica); discinéticas (distônica e atetóide) relacionadas com a via extrapiramidal responsáveis pelos movimentos involuntários, tônus muscular e movimentos

aprendidos ao longo do desenvolvimento (Gulati e Sondhi, 2018; Cantero *et al.*, 2021).

Diante disso, os flavonoides que possuem atividades bastante estudadas, como antioxidantes, anti-inflamatórias, antidiabéticas e neuroprotetoras podem atuar no tratamento da PC (Rasines-Perea e Teissedre, 2017; Khan e Mukhtar, 2018; Devi e Chamoli, 2020; Luca *et al.*, 2020).

Nesse contexto, sabendo que os problemas relacionados à PC não estão restritos à área neurológica, os tratamentos buscam estimular a neuroplasticidade e atenuar os sinais clínicos com o objetivo de garantir a qualidade de vida das pessoas com PC que está totalmente ligada à independência (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Gulati e Sondhi, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020). Outrossim, o uso de flavonoides que estão presentes em diversos alimentos da dieta podem ser um grande aliado no tratamento, tendo em vista que fazendo o uso no período do neurodesenvolvimento podem trazer consequências benéficas (Fraga *et al.*, 2019; Piccolella *et al.*, 2019).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa acerca do potencial dos flavonoides no tratamento da paralisia cerebral.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar na literatura como os flavonoides podem atuar na paralisia cerebral;
- Evidenciar e relatar os flavonoides promissores;
- Discutir as perspectivas da busca de flavonoides que possam ser úteis no tratamento da paralisia cerebral.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. FISIOPATOLÓGIA DA PARALISIA CEREBRAL (PC)

O agravo a estrutura do sistema nervoso central ainda imaturo, seja no período gestacional, perinatal e pós-natal, pode ocorrer devido à exposição a diversos fatores, como infecções congênitas, baixo peso na hora do nascimento, prematuridade, doenças crônicas, gravidez múltiplas, situações de hipóxia-isquemia, drogas, álcool, genéticos e outros ainda não evidenciados (Mathewson e Lieber, 2015; Korzeniewski *et al.*, 2018; Hayakawa *et al.*, 2022). A gravidade dessa lesão está relacionada ao tamanho e a época da gestação, não sendo progressiva, mas capaz de perturbar o desenvolvimento motor (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Michael-Asalu *et al.*, 2019).

Os pacientes com PC com distúrbios do quadril apresentam as articulações preservadas após o nascimento, porém com o avanço da idade nota-se que surge a subluxação da cabeça femoral devido ao tônus muscular disforme e ao baixo suporte ao peso (San Juan e Swaroop, 2022). Com isso, progride posteriormente para luxação mudando a anatomia do fêmur e acetábulo comprometendo então os aspectos funcionais e comprometendo a qualidade de vida (San Juan e Swaroop, 2022).

3.2. CLASSIFICAÇÃO

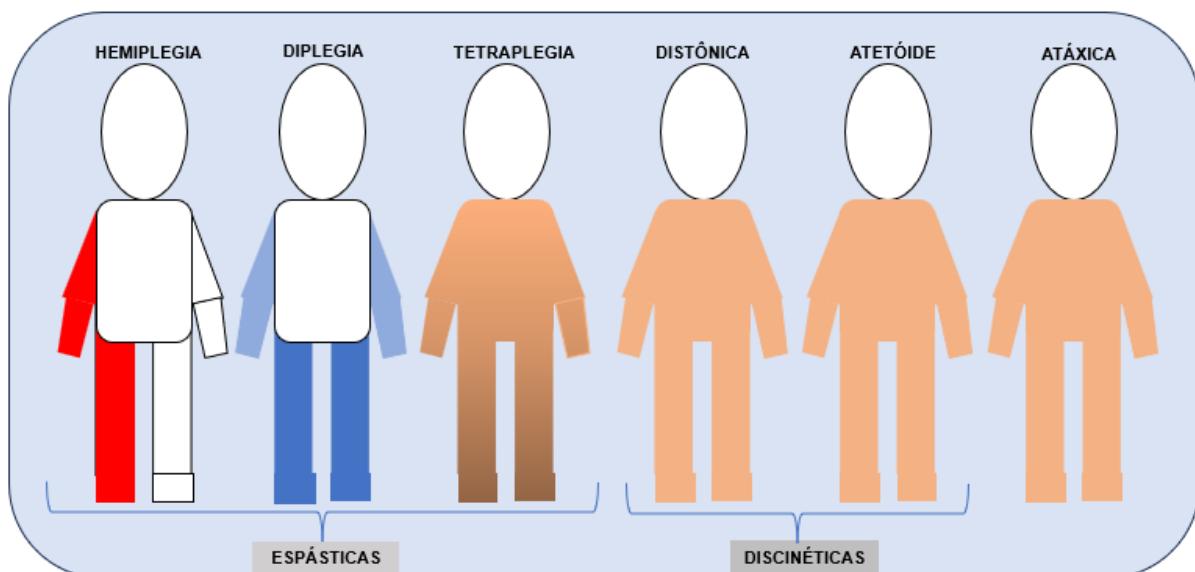
A PC pode ser classificada observando a área do corpo afetada, analisando a espasticidade e o quadro clínico (Gulati e Sondhi, 2018; Cantero *et al.*, 2021). As formas espástica, discinética e atáxica são observadas na Figura 1, no qual a espástica é caracterizada por apresentar hiperreflexia sendo mais frequente (Papavasiliou, 2021), apresentar resposta plantar extensora e espasticidade relacionada com a resistência à extensão passivamente (Toledo *et al.*, 2015; Gulati e Sondhi, 2018; GRAHAM *et al.*, 2019; Elmagid e Magdy, 2021). Entre as quais estão incluídas também a diplegia, no qual os membros inferiores são mais afetados; quadriplegia relacionada aos membros superiores e inferiores afetados, podendo ocorrer epilepsia, além da dificuldade para se alimentar, no desenvolvimento das habilidades comunicativas e; hemiplegia espástica, no qual metade do corpo se

encontra prejudicado e os membros superiores são os mais afetados. O paciente pode apresentar postura atetósica, problemas comportamentais, déficit intelectual e sensorial (Toledo *et al.*, 2015; Gulati e Sondhi, 2018; Graham *et al.*, 2019; Elmagid e Magdy, 2021).

A PC discinética é dividida em distônica e atetóide, a distônica é caracterizada pelos pacientes não apresentarem contraturas (dificuldade no controle dos músculos), mas pouca força, movimentos involuntários e membros rígidos durante o movimento (Gulati e Sondhi, 2018). Na atetóide, o indivíduo acometido por essa PC mantém os sinais primitivos, e os músculos distais exibem movimentação vagarosa e contorção, além de contrações rápidas e repentinhas de grupos musculares individuais (Toledo *et al.*, 2015; Gulati e Sondhi, 2018; Graham *et al.*, 2019; Elmagid e Magdy, 2021).

Também pode ocorrer a forma mista, com o paciente apresentando característica de mais de um tipo de PC e por fim, a atáxica que não é tão frequente e é caracterizada por ter o desenvolvimento da linguagem e motor tardio, nesse caso, o tônus se encontrará reduzido e apresentando dificuldades relacionadas à coordenação (Toledo *et al.*, 2015; Gulati e Sondhi, 2018; Graham *et al.*, 2019; Elmagid e Magdy, 2021).

Figura 1 - Classificação dos tipos de PC conforme área afetada



Fonte: O autor (2023)

Outro tipo de classificação da PC ocorre observando o grau de mobilidade dos pacientes em grupos, que podem variar de I a V de acordo com a independência

do paciente com PC (Hayakawa *et al.*, 2022). Os indivíduos classificados no grupo IV e V são os mais afetados, necessitando de cadeira de rodas e de maiores cuidados para realizar suas atividades (Hayakawa *et al.*, 2022).

Vários sistemas foram criados para fazer essa classificação, como o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS), que avalia o desempenho funcional (equilíbrio, mobilidade e postura) no dia a dia; o Sistema de Classificação da habilidade de se alimentar e de beber (EDACS), avaliando as habilidades de alimentação e ingestão de líquidos; o Sistema de Classificação da Habilidades Manual (MACS), avaliando a manipulação de objetos utilizados durante a rotina diária e o Sistema de Classificação de Comunicação (CFCS), que avalia a comunicação no cotidiano do paciente (Gulati e Sondhi, 2018; Piscitelli *et al.*, 2018; Graham *et al.*, 2019).

3.3. EPIDEMIOLOGIA

A PC é um dos distúrbios mais prevalentes na infância (Hayakawa *et al.*, 2022). Sua incidência é maior em países em desenvolvimento como o Brasil, no qual pode se ter 7 para cada 1000 nascidos vivos (Toledo *et al.*, 2015), devido a fatores que favorecem o surgimento, como: doenças crônicas, falta de cuidado pré-natal (como exposição a infecções), bilirrubinemia aumentada pós-parto e o não acompanhamento das gestantes (Gulati e Sondhi, 2018). Enquanto que, em países desenvolvidos, a prevalência varia entre 2-4 para cada 1000 nascidos vivos, sendo constatada a diminuição ao longo do tempo; sendo os fatores predominantes são o baixo peso na hora do nascimento e a prematuridade (Gulati e Sondhi, 2018; Korzeniewski *et al.*, 2018; Michael-Asalu *et al.*, 2019).

Além disso, é importante ressaltar que, estudos evidenciam que essa prevalência e incidência é maior em crianças que nascem com baixo peso ao nascer (<1,5Kg), com estimativas de 40 até 70 para cada 1000 vivos (Esih *et al.*, 2022) e em crianças prematuras (<28 semanas de gestação) variando de 40 até 100 para cada 1000 vivos (Wimalasundera e Stevenson, 2016). Dados semelhantes foram descritos em outro estudo, no qual respectivamente apontou 59,2 e 111,8 casos por 1000 nascidos vivos (Cantero *et al.*, 2021).

Ademais, foram relatadas dificuldades na obtenção de dados relativos à PC que sejam fiéis à realidade das populações, já que muitas vezes o diagnóstico é feito imediatamente após o nascimento (Michael-Asalu *et al.*, 2019). Os cuidados a gestante e ao neonato, além de métodos neuroprotetores contribuíram ao longo do tempo para a variação da frequência da PC nas populações (Gulati e Sondhi, 2018; Graham *et al.*, 2019).

3.4. DIAGNÓSTICO

Em pacientes com paralisia cerebral é importante que o diagnóstico seja realizado no início da condição (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Graham *et al.*, 2020; Vitrikas *et al.*, 2020). Desta forma, o início do tratamento é mais rápido e possibilita a melhor escolha da terapia (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Graham *et al.*, 2020; Vitrikas *et al.*, 2020). Inicialmente, o diagnóstico é de caráter clínico, observando o relato dos responsáveis e o exame físico avaliando assimetria e atraso no movimento, para reconhecer a PC, buscando identificar e classificar os problemas motores (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Graham *et al.*, 2020; Vitrikas *et al.*, 2020).

Porém, não comumente, utiliza-se na PC o exame de neuroimagem - Ressonância Magnética (RM), capaz de identificar as áreas do cérebro que foram lesadas (intracraniana), bem como o tamanho dessas lesões (Vitrikas *et al.*, 2020; Kapanova *et al.*, 2021). Com o uso de técnicas, como a ultrassonografia perinatal e a RM observou-se a redução do período de diagnóstico, porém essas técnicas são solicitadas apenas quando não se obtém bons resultados nos exames de imagens perinatais que verificam a anatomia do feto (Graham *et al.*, 2020; Vitrikas *et al.*, 2020; King *et al.*, 2022).

Algumas anormalidades encontradas no cérebro de pacientes com PC são hidrocefalia, esquizencefalia e leucomalácia periventricular (Vitrikas *et al.*, 2020). É importante ressaltar que até 10% desses pacientes apresentam o exame de neuroimagem normal, como pode acontecer na PC atáxica (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Graham *et al.*, 2020).

Ademais, também é feita a avaliação da função motora para determinar não apenas a gravidade, mas também o sucesso de futuros tratamentos através dos

sistemas de classificação, seja ele motor (GMFCS), comunicação (CFCS), habilidade manual (MACS) e de alimentação (EDACS) (Piscitelli *et al.*, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020).

Outras ferramentas para diagnóstico consistem na avaliação geral dos movimentos, no qual é feita avaliação da criança com PC através de observações de material gravado, sendo realizadas até 20 semanas após o nascimento e apresentando alta sensibilidade e especificidade (Graham *et al.*, 2019). Além do aplicativo *Baby Moves* desenvolvido para avaliar os movimentos de bebês prematuros (Graham *et al.*, 2019).

3.5. TRATAMENTO

O tratamento é multiprofissional e baseado na melhoria dos sintomas e garantia da qualidade de vida do paciente, variando de acordo com o grau e sintomas específicos (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Gulati e Sondhi, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020). São utilizados medicamentos orais, como: diazepam, antiespasmódicos (baclofeno, benzodiazepínicos e tizanidina), anticonvulsivantes e bifosfonatos (classe de fármaco, que diminui reabsorção, utilizado na terapia de doenças ósseas) (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Gulati e Sondhi, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020).

Outras substâncias utilizadas são a toxina botulínica tipo A que diminui o tônus muscular e a contração através da inibição pré-sináptica de acetilcolina e o baclofeno intratecal, no qual, utiliza-se a bomba de baclofeno que consiste no uso de equipamentos para facilitar a administração do medicamento por meio dessa via intratecal utilizando processos mais invasivos (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Gulati e Sondhi, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020).

Além dessas terapias, a fisioterapia, técnicas de terapia ocupacional, vigilância do quadril, técnicas que facilitam a alimentação, rizotomia dorsal seletiva (um procedimento cirúrgico nos nervos da região lombossacral medular), estimulação cerebral e procedimentos ortopédicos também são utilizadas, e assim como os tratamentos anteriores que observam os níveis de classificação funcional (Wimalasundera e Stevenson, 2016; Gulati e Sondhi, 2018; Vitrikas *et al.*, 2020).

3.6. ALIMENTOS FUNCIONAIS

Os alimentos funcionais são alimentos que auxiliam na promoção da saúde através da redução dos riscos de doenças não transmissíveis com ações que vão além da função nutricional (Granato *et al.*, 2017). Os compostos derivados de animais e vegetais são muitas vezes associados aos alimentos funcionais como por exemplo: os ácidos graxos insaturados, ácido docosa-hexaenoico, probióticos, os flavonoides, terpenos e alcaloides (Alkhatib *et al.*, 2017; Essa *et al.*, 2023).

Outra definição mais abrangente é a de que qualquer alimento que contenha compostos bioativos e que desempenham benefícios biológicos prevenindo doenças crônicas também se enquadram nessa definição (Alkhatib *et al.*, 2017). No entanto, esta associação pode estar incorreta; isso porque é necessário a realização de estudos *in vitro* e *in vivo* para garantir a eficácia, estabilidade e segurança desses alimentos (Granato *et al.*, 2017). Logo, para serem considerados alimentos funcionais não devem apenas apresentar funções anti-inflamatórias, antidiabéticas, antioxidante e anticancerígena, mas atender aos critérios das agências reguladoras mundiais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, sendo necessário esse alimento cumprir alguns requisitos, como segurança, evidência científica e estar disponíveis livremente sem necessidade de prescrição (Granato *et al.*, 2020).

Os alimentos funcionais podem ser divididos em convencionais, não sofrendo nenhum tipo de processamento, ou seja, são os alimentos *in natura*, como as frutas, grãos e vegetais; ou então alimentos modificados que sofreram algum tipo de processamento aumentando ou adicionando compostos benéficos para saúde, como fibras, vitaminas e ingredientes de alimentos sendo representados pelos prebióticos (Essa *et al.*, 2023).

Outros exemplos de alimentos funcionais são os prebióticos, que modulam positivamente a microbiota presente no intestino, através do fornecimento de substratos que auxiliam o crescimento e o metabolismo das bactérias benéficas, que fazem parte da flora intestinal (Albuquerque *et al.*, 2020). Para isso, os prebióticos devem resistir ao ambiente hostil do estômago, ao pH ácido e as enzimas digestivas do suco gástrico (Albuquerque *et al.*, 2020).

3.7. NUTRACÊUTICOS

Os nutracêuticos são compostos bioativos que apresentam associação terapêutica devendo exibir parâmetros de biodisponibilidade, solubilidade, cinética, toxicidade e muitas vezes estão associados a sistemas de liberação, visando garantir a passagem pelas adversidades do trato gastrointestinal e a liberação dos compostos, como por exemplo, os nutracêuticos baseados em dextrina muito utilizados na prática clínica e os géis de proteína de aveia (Hoti *et al.*, 2022; Rafique *et al.*, 2022).

Podem ser encontrados isolados, tendo apenas um composto ou associados em baixas concentrações, quercetina e vitamina C, além de divididos em nutracêuticos potentes e estabelecidos, sendo um exemplo de nutracêutico estabelecido o ácido fólico, que apresenta evidências clínicas comprovando o seu uso na prevenção de defeitos no tubo neural (Hoti *et al.*, 2022; Rafique *et al.*, 2022).

Às vezes pode ocorrer a associação entre o termo nutracêuticos e suplementos dietéticos (Hoti *et al.*, 2022; Tripathi *et al.*, 2020), porém, no Brasil, os suplementos alimentares são produtos elaborados e administrados por via oral em diferentes formas farmacêuticas auxiliando na dieta de indivíduos saudáveis, porém não devendo alegar finalidades terapêuticas, afinal são considerados alimentos (ANVISA, 2021).

3.8. POLIFÉNOIS

Os polifenóis são compostos orgânicos bioativos presentes nos alimentos, como frutas, vegetais, chás e chocolate, que desempenham funções anti-inflamatórias, antidiabéticas, anti-hipertensivas, neuroprotetoras, anticancerígenas e cardioprotetoras (Kim *et al.*, 2016; Rasines-Perea e Teissedre, 2017; Khan e Mukhtar, 2018; Devi e Chamoli, 2020; Luca *et al.*, 2020). Através do seu potencial antioxidante, regulador dos fatores de transcrição nuclear, modulando a síntese de mediadores inflamatórios, como as interleucinas, TNF- α e NF- κ B, metabolismo da gordura e atividade enzimática (Hajieva, 2017; Fraga *et al.*, 2019; Bertelli *et al.*, 2021; Caruso *et al.*, 2022).

Esses compostos secundários originários do metabolismo das plantas podem ser divididos em ácidos fenólicos, representados pelo ácido cinâmico e benzóico, flavonoides, lignanas, curcuminas e estilbenos que possui como grande representante o resveratrol (Hajieva, 2017; Fraga et al., 2019; Saluci e Falciere, 2020; Caruso et al., 2022).

Além disso, essa classificação é feita observando a quantidade de anéis fenólicos e os elementos responsáveis por ligar essas estruturas moleculares, como carbono e hidroxila (Burkard et al., 2017; Aoi et al., 2021). Estão presentes na natureza em duas formas: glicosilada, sendo não lipofílica, apresentando mais resistência à absorção pelo trato gastrointestinal e estando mais presentes nas plantas (Tsao, 2010) e aglicosilada possuindo mais facilidade de absorção pelas células do epitélio intestinal (Burkard et al., 2017; Aoi et al., 2021).

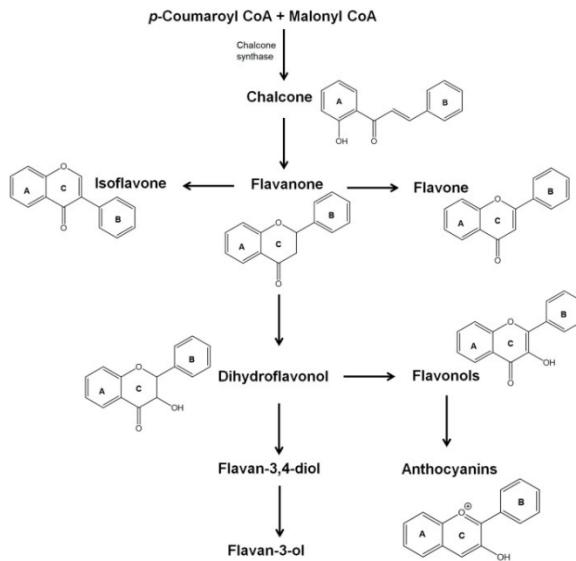
Os polifenóis podem atuar também nos distúrbios e atrofia do músculo esquelético, através do controle das espécies reativas de oxigênio através da redução da peroxidase lipídica e reduzindo a oxidação no músculo esquelético atrofiado (Saluci e Falciere, 2020). Assim tornando as mitocôndrias afetadas funcionais e ativando a via AKT-mTOR (Proteína Quinase B (PKB) - *mammalian target of rapamycin*) (Saluci e Falciere, 2020). Na neuroproteção agem através do controle da proteostase atrasando o início da neurodegeneração e atuam no aspecto cognitivo através de mecanismos anti-apoptose, anti-inflamatórios e antioxidante (Hajieva, 2017; Caruso et al., 2022).

3.9. FLAVONOÍDES

Os flavonoides contêm diversas subclasses, como flavonas, flavonóis, isoflavonas, antocianinas, chalconas e flavononas e estão presentes das folhas até os frutos dos vegetais (Simões et al., 2017; Maleki et al., 2019). Sua forma é bastante estável e resiste a condições estressantes, como oxidação e elevadas temperaturas (Piccolella et al., 2019). A biossíntese ocorre através da via mista, na combinação dos ácidos chiquímico e acilpolimalonato que conforme adiciona-se hidroxilas e ocorrem reduções em sua estrutura originando respectivamente a p-cumaroil-CoA e a Malonyl CoA, que através da enzima chalcona sintase forma o

composto chalcona que é precursor dos diversos tipos de flavonoides conforme Figura 2 (Piccolella *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021; Caruso *et al.*, 2022).

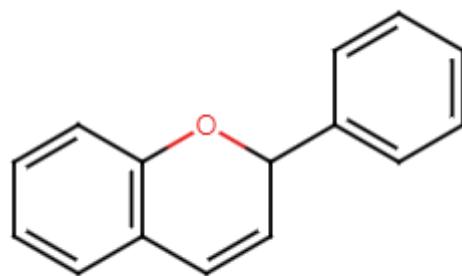
Figura 2- Esquema da biossíntese dos flavonoides e seus derivados



Fonte: Dias *et al.*, 2021.

Apesar de ter outras formas estruturais, a mais comum constitui 15 átomos de carbono e é conhecido por ser o núcleo flavono (Figura 3) precursor dos demais flavonoides, que são diferenciados de acordo com o estado de oxidação e saturação no anel C ou central (Figura 3) (Simões *et al.*, 2017).

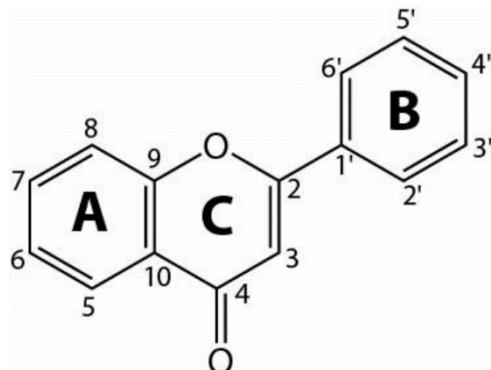
Figura 3 - Estrutura básica dos flavonoides



Fonte: O autor (2023)

Quando encontrado em sua forma tricíclica estão organizados em três anéis: A, B e C (Figura 4) (Simões *et al.*, 2017; Maleki *et al.*, 2019).

Figura 4 - Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração



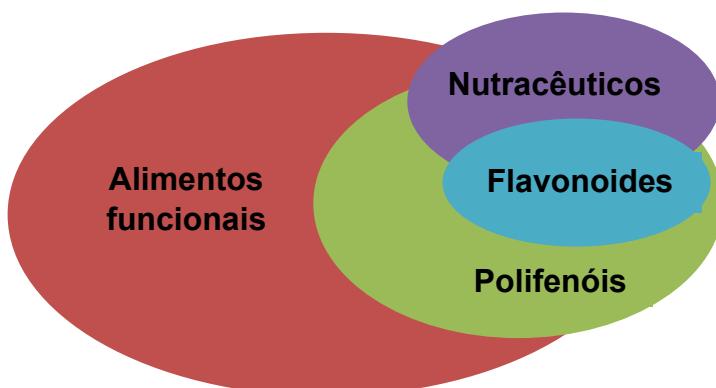
Fonte: Simões et al., 2017

Os flavonoides são armazenados nas células dos vegetais em estruturas conhecidas como vacúolos, estando associados a moléculas de açúcar ou de forma conjugada (glicona ou genina) (Simões et al., 2017). Caso essa ligação ocorra através de uma hidroxila denomina-se o flavonoide de O-heterosídeo e se ligada por carbono chama-se C-heterosídeo (Simões et al., 2017). Além de desempenhar papel crucial na proteção das plantas contra estresse biótico e abiótico, como antioxidante devido ao grande número de ligações duplas e da presença do anel fenólico, além da inibição de enzimas, proteção contra os raios ultravioletas e visível, bactérias, fungos e insetos (Simões et al., 2017; Dias et al., 2021).

Ademais, são metabolizados no intestino gerando metabólitos que por sua vez sofrem metabolismo no fígado e alcançam a corrente sanguínea (Maleki et al., 2019). Após essa etapa, ocorre a reentrada no sistema entero-hepático, no qual pode haver hidrólise da molécula de glicona à aglicona através da microbiota sendo finalmente excretados ou reabsorvidos no intestino e no cólon (Maleki et al., 2019).

Os flavonoides fazem parte dos polifenóis que por sua vez podem estar inclusos nos alimentos funcionais, e nos nutracêuticos, como descrito na Figura 5.

Figura 5 - Esquematização dos termos associados aos flavonoides



Fonte: O autor (2023)

3.9.1. Atividade dos flavonoides

3.9.1.1. *Atividade nas doenças cardiovasculares*

Os flavonoides demonstraram resultados positivos quando associados ao risco de doenças cardiovasculares em uma meta-análise com 39 artigos elegíveis, devido ao aumento da biodisponibilidade e bioatividade de compostos que relaxam o endotélio, como óxido nítrico, beneficiando a adesão plaquetária e a vasodilatação (Micek *et al.*, 2021). Ações antioxidantes e anti-inflamatórias também foram encontradas através modulação da expressão de proteínas envolvidas no controle do NrF2 e da inibição das enzimas e dos mediadores da inflamação interleucina IL-1b, IL-6, TNF-alfa (Micek *et al.*, 2021).

3.9.1.2. *Atividade anti-inflamatória*

A quercetina, um flavonol, mostrou ser um promissor inibidor na transcrição do gene da ciclooxygenase-2 (COX-2) em uma linhagem celular de câncer de cólon humano, sendo que outros flavonoides que apresentam hidroxilos nos carbonos 5 e 7 do anel A e 3 e 4 do anel B também apresentam essa atividade anti-inflamatória não apenas inibindo a COX-2, mas LOX (lipoxigenase), LTB4 (leucotrieno B4), iNOS (óxido nítrico sintase indutível), NO (óxido nítrico), TNF-alfa, PGE-2 e IL-8 em uma meta-analise com 67 artigos selecionados (Shamsudin *et al.*, 2022).

3.9.1.3. *Atividade neuroprotetora e na cognição*

Os flavanoides também apresentam resultados na melhora da cognição e neuroproteção em ratos Sprague Dawley com doença de Alzheimer (Qi *et al.*, 2020). Os animais induzidos por ácido ocadaico com 8 semanas de idade,

receberam exossomos plasmáticos carreadores de quercetina que teve como consequência o aumentando a biodisponibilidade do flavonoide, melhorando o desempenho da aprendizagem espacial e a memória (Qi *et al.*, 2020). Observou-se também a redução da apoptose de neurônios no hipocampo através da redução na expressão de caspase-9 e caspase-3 clivada, diminuição da formação de emaranhados neurofibrilares insolúveis, da modulação negativa da CDK5 (proteína quinase dependente de ciclina 5) e da redução da fosforilação da proteína Tau associada a doença de Alzheimer (Qi *et al.*, 2020).

3.9.1.4. Atividade na diminuição da atrofia muscular

Além disso, em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, realizados com pessoas de meia-idade e idosas com e sem sarcopenia, com ingestão de 50-135 mg/ dia durante 8-24 semanas de flavonoides, em sua maior parte isoflavona, demonstraram melhora na massa esquelética apendicular e na distância percorrida nos participantes com sarcopenia e que não realizam atividade física, onde essa ação pode estar relacionada com a reversão da redução das fibras musculares na sarcopenia grave (Li *et al.*, 2022).

Em outra meta-análise, com 80 estudos de ensaios clínicos randomizados para avaliar os impactos dos flavonoides na cognição humana, foram observados efeitos benefícios no humor, memória de longo prazo e velocidade de processamento quando houve o consumo de alimentos possuientes de flavonoides, como cacau, frutas vermelhas e *Ginkgo biloba L.*, no período de 6 semanas até 3 meses, em adultos de meia-idade e idosos, especialmente em indivíduos não saudáveis (Nancy *et al.*, 2022).

3.9.1.5. Atividade antioxidante

Em um estudo duplo cego randomizado com 84 jovens voluntários, no qual houve o consumo de 2g de chocolate amargo e ao leite durante o período de 6 meses, obteve-se resultados positivos, com a redução do estresse genotóxico estando relacionados com a inibição dos mediadores da inflamação e modulação do CYP450 e redução dos danos às células epiteliais da boca devido à capacidade

antioxidante (Levy-Soto *et al.*, 2018). Foi verificada também a redução de outros fatores de risco como triglicerídeos, LDL-colesterol, colesterol e diminuição da circunferência da cintura (Levy-Soto *et al.*, 2018). A capacidade antioxidante foi três vezes superior no grupo que consumiu o chocolate amargo por possuir 54% dos grupos fenólicos da classe flavonoides, diferente do ao leite que possuía apenas 18% (Levy-Soto *et al.*, 2018).

Outro estudo duplo cego randomizado, com 40 pessoas durante o período de 6 semanas, avaliou a ação dos flavonoides presentes em uma bebida de cacau na esclerose múltipla recorrente e remitente. Os resultados observados foram melhora da fadiga e da resistência à caminhada associando esses benefícios às propriedades anti-inflamatórias (Coe *et al.*, 2019). Outros achados foram a diminuição da dor neuropática associada às propriedades antioxidantes diminuindo a peroxidação lipídica e os danos do estresse oxidativo aos neurônios (Levy-Soto *et al.*, 2018). A verificação do maior fluxo sanguíneo na região cerebral contribuiu para melhora do humor, da cognição e da realização de atividades através dos movimentos (Coe *et al.*, 2019).

3.9.1.6. *Atividade na coordenação motora*

Além disso, a quer cetina foi administrada por 4 dias em ratos machos da linhagem Sprague Dawley de 20 a 24 semanas de idade, que foram submetidos ao ácido 3-nitropropionílico (3-NP), uma toxina mitocondrial que tem sido utilizada para simular os efeitos da doença de Huntington (Chakraborty *et al.*, 2014). Foi demonstrado o potencial da quer cetina de diminuir os mediadores da inflamação IL-1 β , IL-6 e TNF-alfa, inativar microglial, atenuar a deficiência da coordenação motora e as funções locomotoras (Chakraborty *et al.*, 2014).

3.9.1.7. *Atividade no diabetes tipo 2 e na atrofia muscular*

O óleo flavonoide do alcaçuz, extrato fenólico da raiz de *Glycyrrhiza Glaba L.*, foi administrado em camundongos KK-Ay machos com diabetes tipo 2, induzida geneticamente uma vez ao dia durante quatro semanas (Yoshioka *et al.*, 2018). Tendo como resultado o aumento da massa muscular por meio da ativação da via

mTOR/S6K (*mammalian target of rapamycin / S6 Quinase*), através da fosforilação induzindo a síntese muscular (Yoshioka *et al.*, 2018). O extrato flavonoide ainda apresentou potencial de evitar atrofia muscular através da inibição da expressão de atrogina -1 e MuRF-1 (Muscle RING Finger 1) frequentemente encontrados na atrofia muscular (Yoshioka *et al.*, 2018).

Resultados semelhantes foram encontrados em camundongos submetidos a atrofia muscular, que receberam o derivado do cacau flavan-3-ol através de gavagem, sendo administrados 50 mg/Kg durante 14 dias, no qual houve manutenção da massa muscular nos músculos: sóleo, gastrocnêmio e no tibial anterior, além do aumento no músculo extensor dos dedos através da modulação positiva da via AKT/mTOR estimulando síntese proteica, inibição de MuRF-1 e aumento plasmático de adrenalina associada a inibição da atrofia muscular (Ito *et al.*, 2017).

Outro flavonoide, a apigenina, uma flavona presente nos alimentos, administrada por 8 semanas apresentou melhoras promissoras da atrofia muscular esquelética em camundongos C57BL/6 machos que receberam uma dieta rica em gordura durante 9 semanas, diminuindo os níveis dos mediadores da inflamação TNF-alfa e IL-6 e da expressão de genes relacionados à IL-1beta e TNF-alfa, aumentando o tamanho das fibras musculares, além de regular negativamente a expressão dos fatores atróficos: genes de atrogina-1 e MuRF1, bem como da proteína MuRF1 nos músculos (Choi *et al.*, 2017).

3.9.1.8. Atividade na atrofia muscular através da ação antioxidante

Em ratos Wistar machos submetidos à 3 e 5 dias de administração de 1 mg/kg de peso corporal de 3,3',5-triiodotironina (T3) replicando um modelo de hipertireoidismo com perda de massa muscular (Marinello *et al.*, 2017). Forneceu-se 1mg/kg do peso corporal de isoflavona-beta, no qual observou-se nos animais que receberam a administração de 5 dias de T3 a lipólise característica, mas devido a isoflavona-beta houve a manutenção da massa muscular possivelmente por inibir a formação de ROS (espécies reativas de oxigênio) ligada ao aumento da proteólise e mudança na função das proteínas (Marinello *et al.*, 2017). Nos animais que receberam a dose durante 3 dias, a isoflavona-beta apresentou resultados através da inibição da ativação atividade mitocondrial causando redução da atividade da

citrocomo C oxidase mitocondrial e evitando o estresse oxidativo (Marinello *et al.*, 2017).

4. METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado através de uma revisão integrativa da literatura tendo como objetivo reunir resultados e síntese de pesquisas relacionados com o tema de forma sistemática e ordenada (Roman; Friedlander, 1998).

4.1. ESTRUTURAÇÃO DA PESQUISA

A análise integrativa a qual o presente trabalho baseia-se, abrangeu quatro quesitos, em ordem para estruturação da pesquisa, sendo eles:

- Identificação do tema;
- Organização metodológica das bases de dados;
- Critérios de inclusão e exclusão de documentos;
- Organização e leitura dos documentos amostrais.

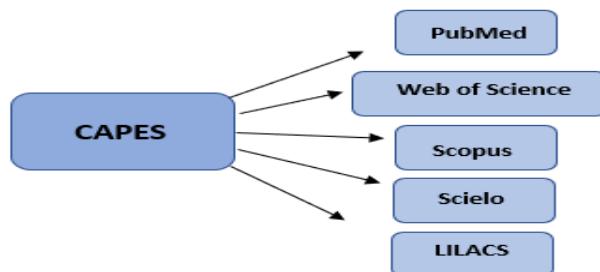
4.2. IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E ESTABELECIMENTO DA HIPÓTESE OU QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA

O presente trabalho fundamenta-se na identificação em perspectiva dos achados tendo como pergunta norteadora “Como os flavonoides podem auxiliar no tratamento da paralisia cerebral?”. Nesse sentido, os fundamentos iniciais para a pesquisa metodológica serão através da pesquisa de estudos relacionando aos flavonoides e sua possível atuação na paralisia cerebral.

4.3. ORGANIZAÇÃO METODOLÓGICA DAS BASES DE DADOS

A partir de pesquisa das bases de dados com artigos indexados, sendo acessados a partir da biblioteca eletrônica de informações científicas e tecnológicas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). As informações serão extraídas das respectivas bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, Scielo e LILACS, conforme a Figura 6:

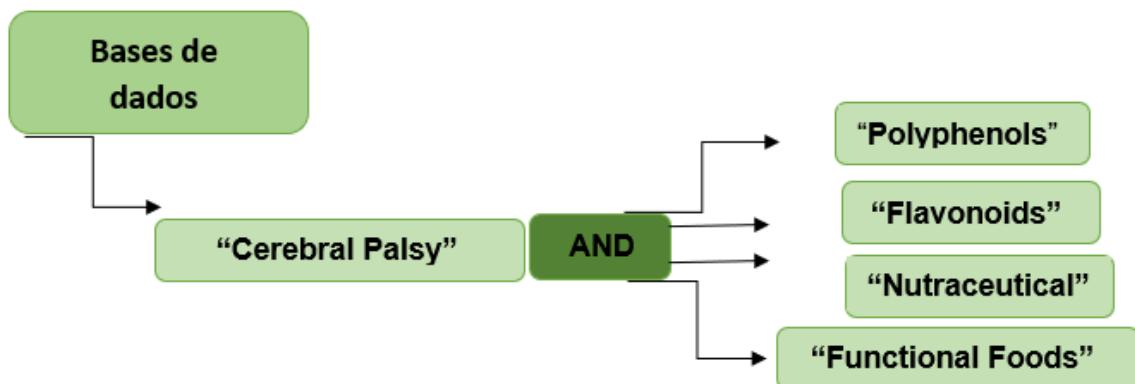
Figura 6 - Esquematização do acesso as bases de dados através da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)



Fonte: O autor (2023)

Os periódicos foram filtrados em modo avançado a partir de buscas booleanas, no qual se aplicará o operador “AND” atrelado aos seguintes descritores: “Cerebral Palsy”; AND; “Polyphenols”; AND; “Flavonoids”; AND; “Nutraceutical” e “Functional Foods” (Figura 7).

Figura 7 - Esquematização da estratégia de buscas nas bases de dados



Fonte: O autor (2023)

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO EXCLUSÃO DE DOCUMENTOS

Incialmente, fez-se a análise dos artigos em inglês, português, e espanhol com os descritores estando presentes nos títulos, palavras-chave, resumos e textos, além disso buscando o maior nível de atualização serão utilizados artigos publicados no intervalo de 2018 até 2023. Após essa fase inicial foi feita a leitura do resumo e introdução dos trabalhos pesquisados dando início a exclusão de trabalhos não

compatíveis com a pesquisa e por fim os artigos outrora mencionados foram lidos por completo.

Outros critérios de supressão de artigos foram: repetiram nas bases de dados, apresentaram conflitos de interesse especificado, incompletos, artigos de opinião e carta ao editor.

4.5. ORGANIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

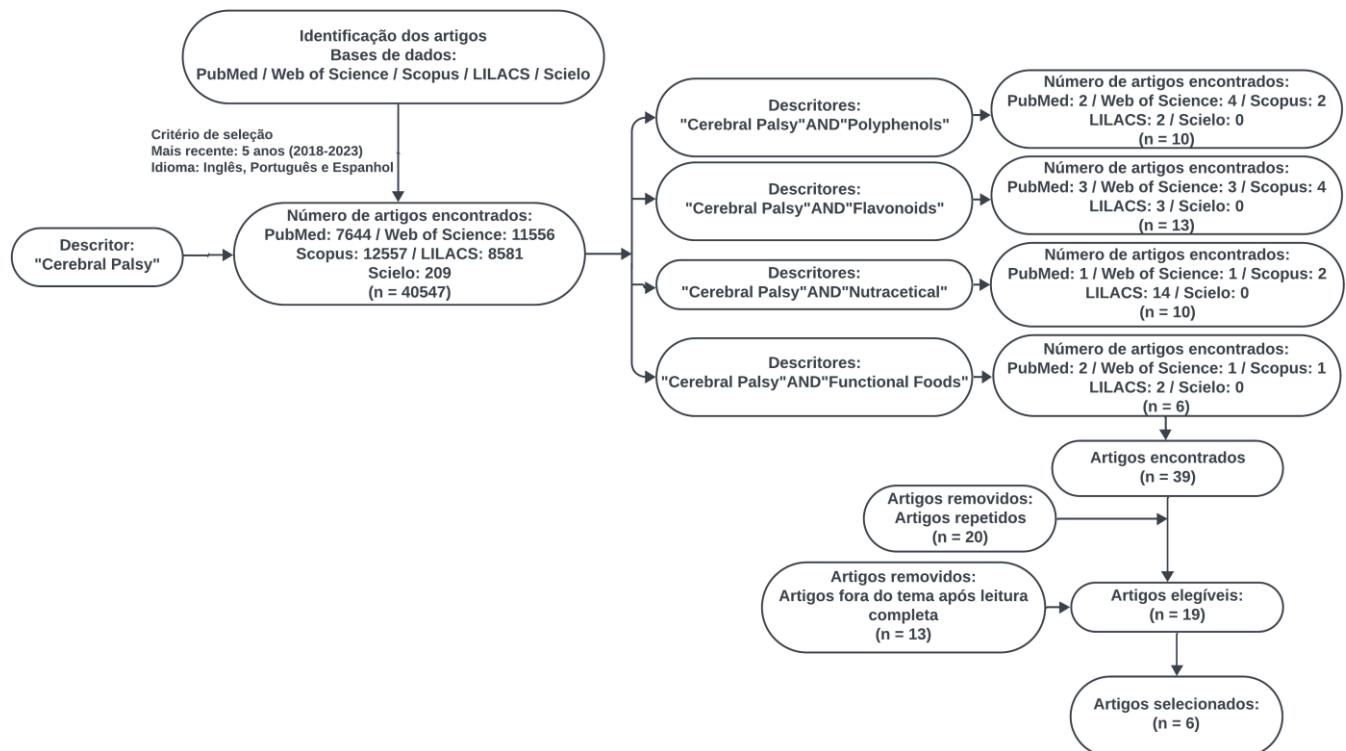
Os dados amostrais foram coletados e registrados através de elementos gráficos organizados pela análise de dados no software Microsoft Excel® versão 2209 sendo estruturados em formas de quadros e gráficos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Primeiramente, selecionou-se os artigos no intervalo de 2018 a 2023 e aplicou-se também nas bases de dados o filtro do idioma, limitando os artigos publicados em inglês, português e espanhol. Feito isso, pesquisou-se o descriptor “Cerebral Palsy”, e foram identificados 40.547 artigos, sendo 7.644 encontrados na base de dados da PubMed, 11.556 na base de dados Web of Science, 12.557 na base de dados Scopus, 8.581 na base de dados LILACS e 209 na base de dados Scielo. Em seguida, usando o operador “AND” buscou-se limitar os resultados que fossem foco do trabalho, sendo assim, usou-se: (1) “Cerebral Palsy” AND “Polyphenols”; (2) “Cerebral Palsy” AND “Flavonoids”; (3) “Cerebral Palsy” AND “Nutraceutical”; (4) “Cerebral Palsy” AND “Functional foods”. Com isso os resultados foram limitados a 39 artigos. Além disso, buscou-se garantir que os artigos não estivessem repetidos nas bases dados, com isso, o número se reduziu a 19 artigos elegíveis. A etapa posterior consistiu na leitura dos artigos elegíveis, em que foi definido quais dos artigos abordavam de fato o tema proposto no trabalho, e respondiam a pergunta-chave: “Como os flavonoides podem auxiliar no tratamento da paralisia cerebral?”. Com isso, 6 artigos se referiram ao tema proposto, sendo que 5 artigos se repetem em 4 bases dados e 2 artigos são referentes às revisões bibliográficas, mas foram incluídos devido ao número reduzido de trabalhos que se enquadram na análise metodológica.

A Figura 8 ilustra em forma de fluxograma como os artigos foram selecionados.

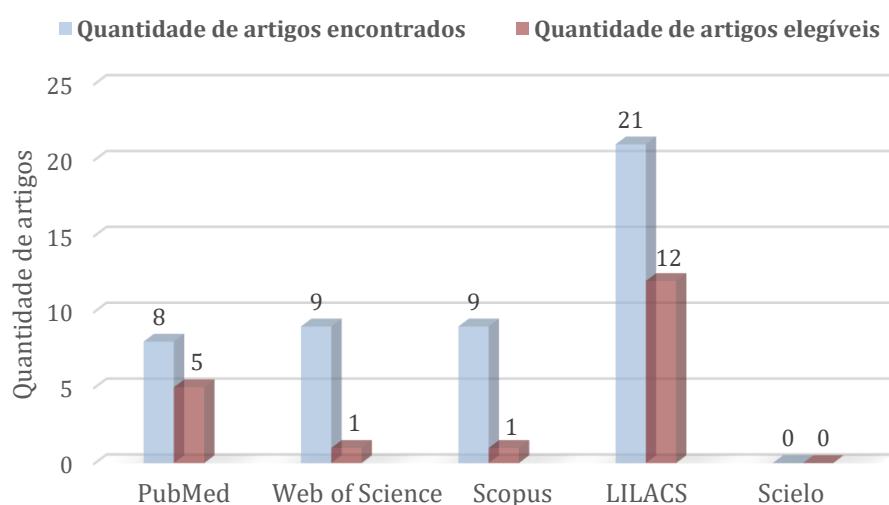
Figura 8 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: O autor (2023)

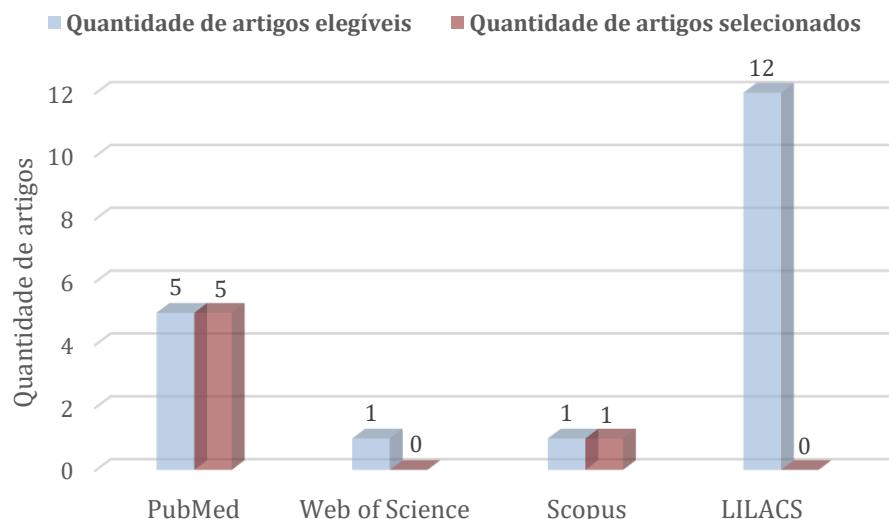
As Figuras 9 e 10 mostram os gráficos que representam a comparação entre os artigos encontrados, os elegíveis e os artigos selecionados ao final da busca.

Figura 9 - Comparação entre os resultados encontrados e os elegíveis



Fonte: O autor (2023)

Figura 10 - Comparativo entre os resultados elegíveis e os artigos selecionados



Fonte: O autor (2023)

Na Figura 9 nota-se que nenhum artigo foi encontrado na base de dados Scielo. Na base de dados PubMed, 8 artigos foram encontrados, 9 na base de dados Web of Science, 8 na Scopus e 21 na LILACS. Com a figura 10, observa-se que os 5 artigos elegíveis na base de dados da PubMed foram selecionados e apenas um da base de dados Scopus, já os artigos das demais bases de dados não foram selecionados, pois não correspondiam ao tema do trabalho. Todos os autores dos artigos selecionados demonstraram não haver conflito de interesse na produção dos seus trabalhos.

Os artigos selecionados para revisão estão listados no Quadro 1, bem como o título de publicação, autores e ano, base em que fora encontrado, o objetivo e os resultados obtidos.

Quadro 1 - Artigos selecionados

Título da publicação	Autores e ano	Base de dados	Objetivo	Resultados obtidos
Neuroprotective effect of apigenin against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats via	(Fu et al., 2021)	Scopus	Investigar o efeito neuroprotetor e o mecanismo subjacente da apigenina em ratos neonatais com lesão cerebral HI (Hipóxico-	Os autores demonstraram na pesquisa que o uso da apigenina possibilita ativação da sinalização PI3K/Akt/Nrf2, que protege os

activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway.			Isquêmica).	neurônios, após ocorrer a lesão cerebral. Mostram também que dentre outras características, a apigenina é capaz de reduzir o volume de infarto e melhorar distúrbios de comportamento.
Potential Therapeutic Strategies of Phytochemicals in Neurodegenerative Disorders.	(Yadav, 2021)	PubMed/Web of Science/Scopus/LILACS	Revisar os estudos sobre o uso de fitoquímicos em doenças neurodegenerativas (DN), explicitando o modo de atuação e onde esses produtos naturais são encontrados. Além disso, buscou-se apresentar dados sobre a ocorrência das DN na população, bem como a causa do surgimento das mesmas.	Através de um resumo bibliográfico extenso elucidou como as doenças neurodegenerativas atuam e mostrou que o uso de fitoquímicos, flavonoides e derivados de plantas (como a Ginkgo biloba) são eficazes combatendo essas doenças.
Nutraceuticals in the Prevention of Neonatal Hypoxia–Ischemia: A Comprehensive Review of their Neuroprotective Properties, Mechanisms of Action and Future Directions.	(Reyes-Corral et al., 2021)	PubMed/Web of Science/Scopus/LILACS	Realizar uma revisão de estudos pré-clínicos, em animais e em humanos, acerca do uso de alternativas nutricionais, tais como produtos naturais e nutracêuticos como uma alternativa a danos cerebrais causados pela lesão cerebral Hipóxico-Isquémical neonatal.	Os autores da revisão destacaram que a importância de se usar alternativas naturais para combater a lesão cerebral Hipóxico-Isquémical neonatal.I vêm sendo destacada em diversos estudos pré-clínicos, como alternativa para evitar que neonatais desenvolvam essa patologia.
Neonatal kaempferol exposure attenuates impact of cerebral palsy model on neuromotor development, cell proliferation, microglia activation, and antioxidant enzyme expression in the hippocampus of rats.	(Visco et al., 2022)	PubMed/Web of Science/Scopus/LILACS	Avaliar o impacto do uso do kaempferol no desenvolvimento neuromotor de ratos neonatais, bem como o efeito na multiplicação de células que são precursoras neurais, na expressão gênica de enzimas antioxidantes e o efeito nas células micróglia.	Foi obtido do estudo que o uso do kaempferol na fase neonatal em ratos é capaz de reduzir o impacto da PC no desenvolvimento do comportamento neuromotor, através da diminuição da proliferação das células que são afetadas. Ainda, o uso desse composto aumenta a expressão gênica em mecanismos que permeiam a defesa no hipocampo dos ratos.
Neonatal kaempferol exposure attenuates gait and strength deficits and prevents altered muscle phenotype in a rat model of cerebral palsy.	(Visco et al., 2023)	PubMed/Web of Science/Scopus/LILACS	Investigar o efeito de tratamento com kaempferol em ratos com paralisia cerebral (PC), avaliando os efeitos no fenótipo do músculo esquelético e outras características em ratos submetidos a um modelo animal de PC.	Os autores relataram que o uso do kaempferol no tratamento neonatal de ratos submetidos a um modelo de PC atenua seus efeitos, principalmente, em relação a parâmetros e características fenotípicas de ratos jovens. Além disso, seu uso apresenta efeitos

				positivos para o tecido muscular esquelético.
Effectiveness of Polyphenols on Perinatal Brain Damage: A Systematic Review of Preclinical Studies.	(Pontes et al., 2023).	PubMed/Web of Science/Scopus/LILACS	Analizar através de revisão sistemática os efeitos do uso de polifenóis em ratos com HI, avaliando a estrutura cerebral, bem como também os parâmetros comportamentais, oxidativos e cognitivos.	Os diversos estudos apontados na revisão mostraram que o uso de polifenóis foi capaz de atenuar a neuroinflamação e as lesões cerebrais, causadas pela lesão cerebral HI, independente do mecanismo utilizado, como por exemplo, a diminuição de células neurais.

Fonte: O autor (2023)

Os polifenóis são benéficos para tratar danos cerebrais, como a hipoxia-isquemia (HI) neonatal e seu uso tem sido amplamente pesquisado em lesões cerebrais do tipo HI sendo causada, principalmente, por estresse oxidativo e a neuroinflamação (Pontes et al., 2023). A HI neonatal é causada durante o período pré-natal, intraparto ou mesmo o pós-natal, em que a oxigenação e o fluxo sanguíneo do cérebro sofrem alterações, que em muitos casos podem levar à mortalidade ou deficiências de longo prazo, como a paralisia cerebral (Fu et al., 2021; Reyes-Corral et al., 2021). Com isso, se torna importante o auxílio de terapias neuroprotetoras antes mesmo de ocorrer o dano neuroregenerativo, tais como os compostos naturais, como os polifenóis, flavonoides e nutracêuticos (Reyes-Corral et al., 2021).

As neurotrofinas são fatores neurotróficos capazes de regenerar os nervos periféricos (Ahmed, 2013). Esses fatores são utilizados para atenuar os efeitos causados pelas doenças neurodegenerativas (DN), tais como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, e esclerose múltipla (Yadav, 2021). Os nutracêuticos de modo geral (no qual as neurotrofinas fazem parte) e os compostos fitoquímicos são uma alternativa aos fármacos que são utilizados para curar as DN, mas que causam efeitos secundários (Yadav, 2021). Os fitoquímicos por sua vez atuam protegendo as células, alterando os fatores etiopatogênicos, que permeiam a maioria das doenças neurodegenerativas (Yadav, 2021).

Os compostos fitoquímicos são conhecidos pelos efeito antioxidante e anti-inflamatório, por isso são promissores como agentes terapêuticos, além de agir como sequestradores, captando os radicais livres (Yadav, 2021). A Ginkgo biloba é

uma planta que deriva diversos polifenóis, em especial, alguns dos flavonoides amplamente pesquisados como alternativas naturais ao tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como a quercetina e kaempferol (Yadav, 2021). Esse extrato possui propriedades antioxidantes, e estimulam o fator calmante derivado do endotélio (Yadav, 2021).

Os flavonoides pertencem a um seletivo grupo de produtos naturais (na classe de metabolitos secundários polifenólicos) que possuem diversos efeitos biológicos, tais como anti-inflamatório e anti-hepatotóxicos (Yadav, 2021). São conhecidos por ser o núcleo das células mesofílicas e os centros que produzem as ROS (espécies reativas de oxigênio), e são eficazes na eliminação dos radicais livres (Yadav, 2021). A função antioxidante dessas substâncias é intermediada através dos grupos hidroxilas presentes na sua estrutura (Yadav, 2021).

O tratamento com a amentoflavona, do grupo das flavonas, em ratos Sprague Dowley após passarem por HI se mostrou capaz de inibir a enzima caspase-3, o que evitou a danificação irreversível das células, além de diminuir a porcentagem de perda de tecido cerebral ocasionada pela HI (Pontes *et al.*, 2023). O uso dos polifenóis vem mostrando resultados positivos em diversos estudos, onde três tipos de roedores na fase neonatal (ratos do tipo Sprague Dowley e Wistar, e camundongos) são estimulados por diferentes modelos de lesão cerebral Hipóxico-isquêmica (Pontes *et al.*, 2023). Segundo os estudos já desenvolvidos, o mecanismo de atuação dos polifenóis exemplificou a sua capacidade em promover a redução de danos cerebrais, a melhora nas funções motoras dos ratos, diminuição na perda de tecido cerebral e melhora no comportamento depressivo dos animais (Pontes *et al.*, 2023).

O uso da apigenina, uma flavona do grupo dos flavonoides, quando administrado em ratos Sprague Dowley (SD) no período neonatal melhorou a lesão cerebral Hipóxico-Isquêmica (Fu *et al.*, 2021). Ao ser administrada possibilitou a ativação da sinalização PI3K/Akt/Nrf2 (Fosfatidilinositol 3-quinase/Proteína quinase B/Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2), que atua protegendo os neurônios após a lesão cerebral, suprimindo o estresse oxidativo, um dos fatores que causam a lesão cerebral HI (Fu *et al.*, 2021).

Além disso, a utilização da apigenina se mostrou eficaz também na diminuição do volume de infarto, além de melhorar os distúrbios acerca do comportamento dos ratos após passar por um modelo de lesão cerebral hipóxico-

isquêmica (Fu *et al.*, 2021). O tratamento com esse composto também inibiu a apoptose e aumentou as expressões de Nrf2 (fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2) e HO-1 (Heme oxigenasse-1) (Fu *et al.*, 2021).

Pesquisas tem demonstrado que a exposição ao kaempferol (flavonol encontrado em diversos tipos de plantas), em ratos do tipo Wistar durante o período neonatal, ocasionou a diminuição de maneira significativa o impacto da PC, induzida através de um modelo que simula a displasia espástica, através da combinação da anóxia perinatal e da restrição sensório-motora nos membros posteriores. (Visco *et al.*, 2022; Visco *et al.*, 2023). O tratamento da paralisia cerebral com esse flavonoide tem mostrado que problemas de locomoção e de coordenação são minimizados ao tratar os ratos com esse composto (Visco *et al.*, 2022).

Além disso, o uso desse composto natural tem impacto positivo sob a redução da proliferação de células precursoras neurais e aumento de micróglias (Visco *et al.*, 2023). Com isso, o tratamento com kaempferol se torna uma alternativa promissora para atenuar o impacto da PC no desenvolvimento neuromotor (Visco *et al.*, 2022; Visco *et al.*, 2023).

Além disso, o uso do kaempferol em ratos Wistar neonatais minimiza os efeitos da PC no fenótipo corporal, atenuando a diferença do peso corporal e comprimento em relação aos ratos submetidos apenas ao modelo de PC (Visco *et al.*, 2022). Foi relatado também que o uso desse composto reduz os déficits de força e impacto na cinética de marcha (Visco *et al.*, 2022). Além de atuar minimizando o impacto na quantidade, perímetro e área das fibras musculares do sóleo (Visco, *et al.*, 2022).

Diversas alternativas naturais para combater a lesão cerebral por HI neonatal, que pode causar a paralisia cerebral, vêm sendo destacadas em diversos estudos pré-clínicos, usando animais em sua maioria, ratos, camundongos, leitão e ratos espinhosos, e poucos em humanos (Reyes-Corral *et al.*, 2021). Dentre esses, polifenóis se destacam (em especial, o resveratrol e os flavonoides: quercetina e o aicariína), bem como os ácidos graxos ômega-3 e as vitaminas, ambos são alternativas investigadas em estudos pré-clínicos como estratégias de tratamento ao combate a HI neonatal (Reyes-Corral *et al.*, 2021).

Nesses estudos, esses compostos atuam através da redução de morte celular pela ativação das vias de sinalização de pró-sobrevivência pela modulação

apoptótica; pela redução do estresse oxidativo, reduzindo os níveis das espécies reativas de oxigênio; e redução da resposta a atividade inflamatória neural (Reyes-Corral *et al.*, 2021).

6. CONCLUSÃO

A PC é um distúrbio que tem sua origem no cérebro lesado durante o desenvolvimento. Sabe-se que os tratamentos atuais trazem não só benefícios, mas também efeitos secundários que afetam a vida dos pacientes. Desta forma, a partir dos dados desta monografia, conclui-se que os flavonoides kaempferol, apigenina, quercetina, amentoflavona e icariína mostraram ser promissores no tratamento da paralisia cerebral em estudos pré-clínicos. Os principais efeitos positivos parecem ser devido ao potencial antioxidante reduzindo a formação de espécie reativas de oxigênio, modulação anti-apopótica e da estimulação da neurogênese. Sendo capazes de atenuar as consequências da paralisia cerebral em modelos animais causada por hipóxia-isquemia. Espera-se que sejam realizados mais estudos para avaliar a aplicação dos flavonoides em outros modelos de paralisia cerebral que não seja a hipóxia-isquemia e estudos clínicos para confirmar atuação em humanos.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, T. M. R. *et al.* Potential prebiotic properties of flours from different varieties of sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) roots cultivated in Northeastern Brazil. **Food Bioscience**, v. 36, 2020.
- AHMED, F. J. **A análise da expressão de neurotrofinas durante a regeneração de nervo periférico de rato por enxerto venoso.** Tese de Doutorado. BAURU, SP: USP, 2013.
- ALKHATIB, A. *et al.* Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. **Nutrients**, n. 12, v.9, 2017.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de alegação de propriedades funcional e de saúde para substâncias bioativas presentes em alimentos e suplementos alimentares.** Brasília, DF: ANVISA, 2021.
- AOI, W.; IWASA, M.; MARUNAKA, Y. Metabolic functions of flavonoids: From human epidemiology to molecular mechanism. **Neuropeptides**, v. 88, 2021.
- BERTELLI, A. *et al.* Polyphenols: From Theory to Practice. **Foods**, n. 11, 2021.
- BURKARD, M. *et al.* Dietary flavonoids and modulation of natural killer cells: implications in malignant and viral diseases. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 46, p. 1-12, 2017.
- CANTERO, M. J. P. *et al.* Comprehensive approach to children with cerebral palsy. **Anales de pediatría**, n. 4, v. 95, 2021.
- CARUSO, G. *et al.* Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline. **Pharmacology & therapeutics**, v. 232, 2022.
- COE, S. *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled feasibility trial of flavonoid-rich cocoa for fatigue in people with relapsing and remitting multiple sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, n. 5, v. 90, p.507-513, 2019.
- CHAKRABORTY, J. *et al.* Quercetin improves behavioral deficiencies, restores astrocytes and microglia, and reduces serotonin metabolism in 3-nitropropionic acid-induced rat model of Huntington's Disease. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 10-19, 2014.
- CHOI, W. H. Apigenin Ameliorates the Obesity-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Attenuating Mitochondrial Dysfunction in the Muscle of Obese Mice. **Molecular nutrition & food research**, n. 12, v. 61, 2017.
- DEVI, S. A.; CHAMOLI, A. Polyphenols as an Effective Therapeutic Intervention Against Cognitive Decline During Normal and Pathological Brain Aging. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1260, p. 159-174, 2020.

- DIAS, M. C.; PINTO, D. C. G. A; SILVA, A. M. S. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. **Molecules**, n. 17, v. 26, 2021.
- DUNCAN, E. J.; CUNNINGHAM, C. B.; DEARDEN, P. K. Phenotypic Plasticity: What Has DNA Methylation Got to Do with It?. **Insects**, n. 2, v. 13, 2022.
- ELMAGID, D. S. A.; MAGDY, H. Evaluation of risk factors for cerebral palsy. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 57, n. 13, 2021.
- ESIH, K. et al. The impact of birthweight on the development of cerebral palsy: A population-based matched case-control study. **Early human development**, v. 165, 2022.
- ESSA, M. M. et al. Functional foods and their impact on health. **Journal of food science and technology**, n. 3, v. 60, p. 820-834, 2023.
- FRAGA, C. G. et al. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food & function**, v. 10, n. 2, p. 514-528, 2019.
- FU, C. et al. Neuroprotective effect of apigenin Against hypoxic-ischemicbrain ijury in neotanal rats via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. **Food & Function**, v. 12, n. 5, p. 2270-2281, 2021.
- ITO, M. et al. Flavan 3-ol delays the progression of disuse atrophy induced by hindlimb suspension in mice. **Experimental gerontology**, v. 98, p. 120-123, 2017.
- GLUCKMAN, P. D. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, n 31, v 104, p. 12796–12800, 2007.
- GRAHAM, D. et al. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. **The Medical journal of Australia**, n. 3, v. 210, p. 129 - 135, 2019.
- GRANATO, D.; NUNES, S. V.; BARBA, F. J. An integrated strategy between food chemistry, biology, nutrition, pharmacology, and statistics in the development of functional foods: A proposal. **Trends in Food Science & Technology**, v. 62, p. 13-22, 2017.
- GRANATO, D. et al. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. **Annual review of food science and technology**, v. 11, p. 93-118, 2020.
- GULATI, S.; SONDHI, V. Cerebral Palsy: An Overview. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 85, n. 11, p. 1006-1116, 2018.
- HAJIEVA, P. The Effect of Polyphenols on Protein Degradation Pathways: Implications for Neuroprotection. **Molecules**, v. 22, n. 1, 2017.

- HALES, C. N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, n. 7, v. 35, p. 595-601, 1992.
- HAYAKAWA, H.; PINCOTT, E. S.; ALI, U. Anaesthesia and cerebral palsy. **BJA education**, n. 1, v. 22, p. 26-32, 2022.
- HOTI, G. *et al.* Nutraceutical Concepts and Dextrin-Based Delivery Systems. **International journal of molecular sciences**, n. 8, v. 23, 2022.
- KHAN, N.; MUKHTAR; H. Tea Polyphenols in Promotion of Human Health. **Nutrients**, v. 11, n. 1, 2018.
- KING, A. R. *et al.* Early Diagnosis of Cerebral Palsy in Low- and Middle-Income Countries. **Brain sciences**, n. 5, v. 12, 2022.
- KORZENIEWSKI, S. J. *et al.* The complex aetiology of cerebral palsy. **Nature reviews. Neurology**, n. 9, v. 14, p. 528–543, 2018.
- LI, Y. *et al.* Effect of flavonoids on skeletal muscle mass, strength and physical performance in middle-aged and older adults with or without Sarcopenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in nutrition**, v.9, 2022.
- LUCA, S. V. *et al.* Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 60, n. 4, p. 626-659, 2020.
- MARINELLO, P. C. *et al.* Isoflavin-β modifies muscle oxidative stress and prevents a thyrotoxicosis-induced loss of muscle mass in rats. **Muscle & nerve**, n. 5, v. 56, p. 975–981, 2017.
- MATHEWSON, M. A.; LIEBER, R. L. Pathophysiology of muscle contractures in cerebral palsy. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, n. 1, v. 26, p. 57-67, 2015.
- MICHAEL-ASALU. *et al.* Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. **Advances in pediatrics**, v. 66, p. 189–208, 2019.
- MICEK, A. *et al.* Dietary Flavonoids and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis. **Molecular nutrition & food research**, n. 6, v. 65, 2021.
- NANCY, C. *et al.* Dietary Flavonoids and Human Cognition: A Meta-Analysis. **Molecular nutrition & food research**, n. 21, v.66, 2022.
- NGUYEN, A.; ARMSTRONG, E. A; YAGER, J. Y. Evidence for therapeutic intervention in the prevention of cerebral palsy: hope from animal model research. **Seminars in pediatric neurology**, n. 2, v. 20, p. 75–83, 2013
- PAPAVASILIOU, A. *et al.* Editorial: Cerebral Palsy: New Developments. **Frontiers in neurology**, v. 12, 2021.

PICCOLELLA, S. Nutraceutical polyphenols: New analytical challenges and opportunities. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 175, 2019.

PISCITELLI, D. et al. Measurement properties of the Gross Motor Function Classification System, Gross Motor Function Classification System-Expanded & Revised, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System in cerebral palsy: a systematic review with meta-analysis. **Developmental medicine and child neurology**, n. 11, v. 63, p. 1251–1261, 2021.

PONTES, P. B. et al. Effectiveness of Polyphenols on Perinatal Brain Damage: A Systematic Review of Preclinical Studies. **Foods**, v. 12, n. 12, p. 2278, 2023.

QI, Y. et al. Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. **Drug Delivery**, n. 1, v. 27, p.745-755, 2020.

RAFIQUE, H. et al. Dietary-Nutraceutical Properties of Oat Protein and Peptides. **Frontiers in nutrition**, v. 9, 2022.

RASINES-PEREA, Z.; TEISSEDRE, P. L. Grape Polyphenols' Effects in Human Cardiovascular Diseases and Diabetes. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 22, n. 1, 2017.

REYES-CORRAL, M. et al. Nutraceuticals in the prevention of neonatal hypoxia-ischemia: a comprehensive review of their neuroprotective properties, mechanisms of action and future directions. **International journal of molecular sciences**, v. 22, p. 2524, 2021.

ROMAN, A. R.; FRIEDLANDER, M. R. Integrative research review applied to nursing. **Cogitare Enfermagem**, n. 2, v. 3, p.109-112, 1998.

SALUCCI, S.; FALCIERI, E. Polyphenols and their potential role in preventing skeletal muscle atrophy. **Nutrition research**, v. 74, p. 10-22, 2020.

SAN JUAN, A. M.; SWAROOP, V. T.Cerebral Palsy: Hip Surveillance. **Pediatric Annals**, n. 9, v. 51, 2022.

SHAMSUDIN, N. F. et al. Flavonoids as Antidiabetic and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structural Activity Relationship-Based Studies and Meta-Analysis. **International journal of molecular sciences**, n. 20, v. 23, 2022.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia**: do produto ao medicamento. 1. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TOLEDO, C. A. W. et al. Health profile of children diagnosed with cerebral palsy treated at the Lucy Montoro Rehabilitation Center in São José dos Campos. **Acta Fisiatria**, n. 3, v. 22, p. 118-122, 2015.

TRIPATHI, C. *et al.* Nutraceutical regulations: An opportunity in ASEAN countries. **Nutrition**, v. 74, 2020.

TSAO, R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. **Nutrients**, n. 12, v. 2, p. 1231-1246, 2010.

VERÃO, R. J. Phenotypic Plasticity: From Theory and Genetics to Current and Future Challenges. **Genetics**, n. 1, v. 215, p. 1-13, 2020.

VISCO, D. B. *et al.* Neonatal kaempferol exposure attenuates impact of cerebral palsy model on neuromotor development, cell proliferation, microglia activation, and antioxidant enzyme expression in the hippocampus of rats. **Nutritional Neuroscience**, p. 1-22, 2022.

VISCO, D. B. *et al.* Neonatal kaempferol exposure attenuates gait and strength deficits and prevents altered muscle phenotype in a rat model of cerebral palsy. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 83, n. 1, p. 80-97, 2023.

VITRIKAS, K. *et al.* Cerebral Palsy: An Overview. **American family physician**, n. 4, v. 101, p. 213–220, 2020.

WIMALASUNDERA, N.; STEVENSON, V. L. Cerebral palsy. **Practical neurology**, v. 16, n. 3, 2016.

YADAV, D. K. Potential therapeutic strategies of phytochemicals in neurodegenerative disorders. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 31, p.2814-2838, 2021.

YOSHIOKA, Y. *et al.* Licorice flavonoid oil enhances muscle mass in KK-Ay mice. **Life sciences**, v. 205, p. 91-96, 2018.

ZHANG, S. *et al.* Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. **International journal of molecular sciences**, n. 11, v. 22, 2021.