





BROCOPhanus®

Protetor genético

DIFERENCIAIS DE BROCOPHANUS®

-  Melhora os sintomas comportamentais do autismo
-  Efeito antioxidante e detoxificante via Nrf2
-  Combate às doenças neurodegenerativas
-  Protetor genético – quimiopreventivo inovador

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

BROCOPHANUS® é um fitoativo composto por extratos vegetais de *Brassica oleracea* (brócolis) e *Raphanus sativus nigra* (rabanete) duplamente padronizado em sulforafano (1%) e mirosinase (0,5%), uma associação estratégica para elevar a conversão da glucorafanina em sulforafano potencializando a biodisponibilidade e eficácia dos ativos (FAHEY et al., 2015). Possui ação sistêmica de detoxificação por ativação da via Nrf2, e de maneira multialvo na prevenção de tumores, inibindo enzimas que formam carcinógenos e induzindo enzimas que neutralizam (HOLMSTRÖM 2016). O SFN presente em BROCOPHANUS® demonstra potencial terapêutico clínico contra diversas patologias, incluindo as relacionadas ao estresse oxidativo e a expressão genotípica individual que, frequentemente convergem, como importantes na patogênese de doenças neurodegenerativas, envelhecimento precoce, além de auxiliar no tratamento do autismo, melhorando os sintomas comportamentais associados à esta doença.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

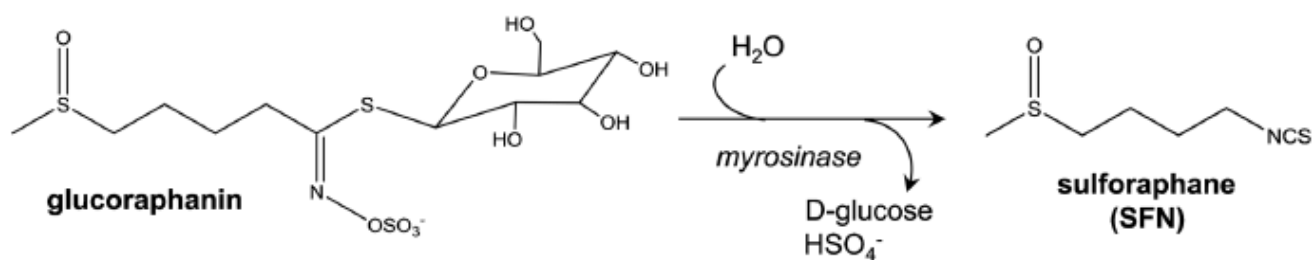
INDICAÇÕES E AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os isotiocianatos pertencem a uma classe diversa e amplamente estudada de fitoativos encontrados em especial, nas espécies vegetais da família Brassicaceae como *Brassica oleracea* var. itálica e *Raphanus sativus nigra*. Seu potencial terapêutico é diverso e inclui

capacidades detoxificante, neuroprotetora e anticancerígena por consequente ativação de mecanismos antioxidantes enzimáticos endógenos pela via moduladora de transcrição genética Keap1-Nrf2. Dentre os isotiocianatos, o mais rico e presente nestas espécies crucíferas é a glucorafanina, um glicosídeo presente em abundância nas sementes, como as utilizadas no extrato BROCOFANUS®. Este fitoativo é convertido em sua forma ativa aglicona chamada sulforafano, pela ação da enzima mirosinase (Fig.1) – igualmente padronizada no extrato de BROCOFANUS®.

De modo que, a associação das espécies em BROCOFANUS® é racionalmente eficaz em não somente dispor os efeitos terapêuticos promovidos pelo fitoativo padronizado sulforafano, como também os potencializar, através da padronização conjunta em mirosinase, estabelecendo uma maior conversão de substrato neste fitoativo e promovendo sua biodisponibilidade (FAHEY et al., 2015).

Figura 1. Modelo esquemático da conversão de glucorafanin em sulforafano. Adaptado: AMJAD, A. L. 2015.



Maior biodisponibilidade de sulforafano pela ação da mirosinase.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Doenças neurodegenerativas

Um dos principais benefícios à saúde proporcionados pela suplementação diária com SFN diz respeito ao combate e prevenção das manifestações patológicas de doenças neurodegenerativas. Doenças como Parkinson e Alzheimer, parecem acompanhar o envelhecimento populacional e o efeito cumulativo de certas substâncias tóxicas ao longo da vida. Assim como o autismo e esquizofrenia, estas manifestações neuropatológicas e de modificação comportamental estereotípica, estão fortemente associadas a predisposições genéticas e, recentemente, a desequilíbrios nas defesas antioxidantes endógenas (SHIINA et al., 2015; PEARSON et al., 2016).

O sulforafano é uma molécula pertencente ao grupo isotiocianato, um composto organosulfurado especialmente padronizado em BROCOPHANUS®, com atividade antioxidante e anti-inflamatória reconhecida em pesquisas clínicas com pacientes com doenças neurológicas (SINGH et al., 2014; SHIINA et al., 2015; LYNCH et al., 2017; NADEEM et al., 2019).

O dano fisiológico infundido pelo estresse oxidativo, pode deflagrar uma neuroinflamação capaz de debilitar a função mitocondrial e aumentar a peroxidação lipídica de importantes componentes celulares. Somadas a predisposição genética e ao desequilíbrio das defesas antioxidantes endógenas, estas ações repercutem numa chance consideravelmente maior de desenvolvimento e/ou agravamento de doenças neurodegenerativas (SINGH K et al., 2014).

BROCOPHANUS® e o Transtorno do Espectro Autista

Atingindo cerca de aproximadamente 1 em cada 68 crianças, o autismo é definido como uma condição psiquiátrica que afeta a comunicação e capacidade de aprendizado e adaptação da criança e, apesar de apresentar um desenvolvimento físico normal, os autistas têm grande dificuldade para firmar relações sociais ou afetivas e demonstram viver em um mundo “isolado” (LYNCH et al., 2017). Crianças com este transtorno apresentam metabólitos urinários

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

indicativos de prejuízos de várias vias orgânicas, incluindo estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial e microbiota intestinal alterada (BENT et al., 2018). Seu tratamento através de drogas psicotrópicas, comumente busca amenizar esse comportamento errático e estereotipado, ainda que predisponha o paciente a uma ampla gama de efeitos colaterais, com limitada eficácia clínica (JI; FINDLING, 2015). Neste contexto, o uso de tratamentos complementares, inovadores e naturais, que demonstrem elevado grau de segurança e sugestivas avaliações clínicas de eficácia contra este tipo de transtorno, constitui não somente uma linha de interesse do ponto de vista acadêmico, mas também de suma importância no contexto da promoção da saúde e qualidade de vida da população. Diversos estudos envolvendo o uso de sulforafanos no tratamento autismo demonstram que seu uso pode melhorar significativamente os sintomas comportamentais neste tipo de paciente (LYNCH et al., 2017). O sulforafanos, produzido a partir do efeito da mirosinase nos glicosinolatos, presentes em vegetais crucíferos, particularmente no broto de brócolis, tem demonstrado benefício na melhora clínica dos pacientes apresentando transtorno do espectro autista. O sulforafanos são quimiopreventivos, anti-inflamatório e tem sido administrado com sucesso em várias colocações, como prevenção de câncer, melhora de asma, função pulmonar, toxicidade pelo álcool, função cognitiva e infecções por *Helicobacter pylori*. Vários suplementos contendo sulforafanos são ricos em glucorafanina, precursores de sulforafano, alguns contêm glucorafanina e mirosinase, enzima responsável por converter a glucorafanina em sulforafanos para melhora sua eficácia e biodisponibilidade.

Um estudo realizado por Momtazmanesh e colaboradores (2020) avaliou a eficácia do uso de sulforafanos ou placebo, associado ao tratamento base utilizando risperidona, um antipsicótico atípico, na dose diária de 0,5 mg e 0,25 mg. O sulforafano foi administrado diariamente a dose de 50 e 100 mmol (aproximadamente 10 e 20 mg) e, os resultados, avaliados por lista de comportamento aberrante, mostraram que o grupo tratado com sulforafano associado a risperidona apresentou maior melhora na irritabilidade, hiperatividade. Os resultados confirmam que o sulforafanos pode ser um adjuvante a risperidona na melhora de sintomas de hiperatividade e irritabilidade em crianças com transtorno do espectro autista.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Singh e colaboradores (2014) realizaram estudo duplo-cego, controlado por placebo e distribuição aleatória em crianças com transtorno do espectro autista, utilizando sulforafanos derivados do brócolis na dose de 50 a 150 mmol (aproximadamente 10 a 30 mg) por dia durante 18 semanas, após período de acompanhamento sem tratamento por 4 semanas. Os pacientes foram avaliados em escalas validadas e, foi observado que, os pacientes que utilizaram o sulforafano apresentaram melhora em vários parâmetros, como capacidade antioxidante, melhora da função mitocondrial, diminuição da peroxidação lipídica e neuroinflamação. Em paralelo, o uso do sulforafanos demonstram melhora em escalas de irritabilidade, letargia, estereotipia e hiperatividade. Na escala de impressão global clínica, os pacientes utilizando sulforafanos apresentam melhora na interação social, comportamento aberrante e comunicação verbal em relação aos usuários do placebo.

Em avaliação clínica randomizada, duplo-cego, controlada por placebo; realizada com pacientes com transtorno do espectro autista (TEA), com idades entre 13 a 27 anos, a suplementação com o fitoativo de BROCOPHANUS®, por 18 semanas, demonstrou resultados significantes em 3 diferentes modelos de avaliação comportamental: *Aberrant Behavior Checklist (ABC)*, *Social Responsiveness Scale (SRS)*, e *Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I)*. Após o período de testes, os participantes que receberam o placebo (n=14) experimentaram uma mudança mínima em suas respectivas avaliações (<3,3%), enquanto aqueles que receberam sulforafano (n=26) mostraram declínios substanciais (melhora de comportamento): 34% frente a análise total ABC (P <0,001, comparando tratamentos) e 17% frente os escores totais SRS (P= 0,017). No CGI-I, observou-se uma expressiva melhora no comportamento dos participantes que receberam sulforafano, quanto ao aspecto de interação social, comportamento anormal e comunicação verbal (P = 0,015-0,007) (Tabela 1) (SINGH et al., 2014).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Tabela 1. Número de participantes com classificação máxima pelo teste após 18 semanas/número total de sujeitos (% do número total avaliado pelo método estatístico de Fisher) - Adaptada de: SINGH et al., 2014

Avaliação dos escores pela análise CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) após 18 semanas			
Fator	Placebo	Sulforafano	P*
Interação social	0/11 (0%)	12/26 (46.2%)	0.007
Comportamento aberrante	1/11 (9.1%)	14/26 (53.8%)	0.014
Comunicação verbal	0/11 (0%)	11/26 (42.3%)	0.015
Comunicação não-verbal	1/11 (9.1%)	5/26 (19.2%)	0.65
Hiperatividade	0/11 (0%)	3/26 (11.5%)	0.54

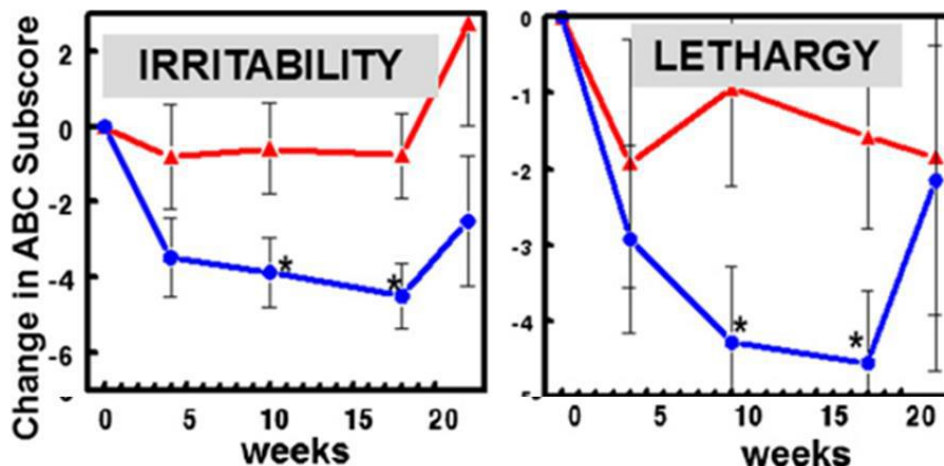
Os principais fatores avaliados pela escala ABC e que demonstram diferença estatística entre os grupos consideraram a melhora sobre a letargia e a irritabilidade destes pacientes. Enquanto a análise CGI-I corroborou com estas observações positivas, como mostrado na Figura 2 (SINGH et al., 2014).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Figura 2. Mudanças nos escores ABC para irritabilidade e letargia. Após 4, 10 e 18 semanas de tratamento com sulforafano ou placebo e um período de recuperação não tratada de 4 semanas (22 semanas). Valores médios das alterações (\pm DP) para tratamento com sulforafano e placebo. Mudanças com significância de 95% de confiança (*) (Adaptado: SINGH et al., 2014).



A recuperação de 13 destes 40 pacientes (26 utilizando o fitoativo) foi tão notável logo a partir do primeiro mês, que os autores incluíram nos comentários do estudo, que mesmo antes de revelar quais foram os pacientes que utilizaram ou não o fitoativo (tendo em vista que o estudo foi duplo-cego) já era possível evidenciar resultados e melhoramentos comportamentais sugestivos para o uso do extrato. De fato, esta hipótese foi confirmada posteriormente quando se revelou que todos estes pacientes faziam parte do grupo tratado, confirmando a eficácia do extrato (SINGH et al., 2014).

Este cenário corrobora os resultados encontrados durante o acompanhamento clínico, publicado posteriormente por LYNCH e colaboradores (2017), onde os efeitos do sulforafano em BROCOFANUS®, rendeu ainda comentários significativamente positivos sobre percepção dos cuidadores e familiares destes jovens autistas (n=26).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Este tipo de pesquisa ressalta o quão impactante e significativa foi a suplementação com este tipo de fitoativo para a qualidade de vida e mudança comportamental destes pacientes. Ademais os marcadores fisiológicos e bioquímicos avaliados por outros estudos, a percepção real e aplicabilidade clínica do fitoativo é o que mais impacta e estimula os pesquisadores, clínicos e familiares de pacientes quanto a capacidade deste tipo de tratamento.

Recentemente, em uma avaliação *in vivo* exploratória quanto ao mecanismo de ação do sulforafano, Nadeem e colaboradores (2019), observaram que partes destes efeitos sobre o transtorno do espectro autista, se deva sobre a regularização imunológica da linhagem *helper* Th17 – responsável por gerir a resposta adaptativa imunológica, frequentemente debilitada em autistas, e retificação do desequilíbrio gerado pelo estresse oxidativo nestes organismos, tanto no cérebro quanto na periferia. Os camundongos de uma estirpe específica (BTBR) foram especialmente utilizados por apresentarem fisiologia correlata ao TEA, e deste modo poderem simular mais fielmente os comprometimentos encontrados neste tipo de pacientes. Os pesquisadores observaram que a suplementação com sulforafano, ademais a melhora comportamental, promoveu a expressão e atividade das defesas antioxidantes endógenas em neutrófilos e no cerebelo (SOD, GPx e GR), diminuindo ainda os marcadores de comprometimento imunológico Th17. Além disso, os fitoativos exclusivos de BROCOPHANUS® reduziram a expressão de mediadores inflamatórios (iNOS, COX-2, NO e PGE2) e citocinas pró-inflamatórias (TNF-, IL-6 e IL-1). Os autores apontam que o fitoativo SFN exerce um efeito anti-neuroinflamatório na microglia através de inibição das vias JNK/ AP-1/ NF-B, concomitante a ativação da via Nrf2/ HO-1 (SUBEDI et al., 2019).

Como exposto, os mecanismos de ação explorados por BROCOPHANUS® são tão diversos quanto a própria patogênese neuroinflamatória, responsável pelo agravamento e/ou surgimento de doenças neurodegenerativas. Seu potencial intrínseco ativador Nrf2, capaz de modular diversos genes e ainda contribuir com a detoxificação e melhoramento da resposta imune, são apontados por diversos estudos clínicos como significantes e seguros.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

BROCOPHANUS e o Alzheimer

O Alzheimer é doença neurodegenerativa caracterizada por um declínio progressivo da memória, concomitante a perda de ao menos, mais uma função cognitiva. A neurodegeneração deste modo estabelecida relaciona-se com o acúmulo de peptídeos β -amiloides no encéfalo, o que resulta em estresse oxidativo, inflamação e aumento dos níveis intracelulares de cálcio. Em sua patogênese, a referida agregação extracelular de peptídeos β -amiloides, conjunta à precipitação/ agregação intracelular de proteínas hiperfosforiladas do tipo Tau, são tidos como os mais importantes fatores precursores desta doença (TAROZZI et al., 2013).

Neste contexto, foi demonstrado que o SFN é capaz de defender os neurônios do estresse oxidativo, induzido por peróxido de hidrogênio, evidenciado pela menor formação de carbonilas proteicas em modelo *ex vivo*. Este mesmo estudo sugere que esta atividade deveu-se a maior expressão de proteosomas graças à utilização do SFN (KWAK et al., 2007). Em modelos semelhantes, confirmou-se a habilidade do SFN em promover as atividades neuroprotetoras pelos proteosomas e da chamada HSP-27 (*heat shock protein 27*), com consequente redução da citotoxicidade dos peptídeos β -amiloides (PARK et al., 2009; GAN et al., 2010). Reiterando estas avaliações preliminares, KIM e colaboradores (2013) demonstraram em modelo animal o papel neuroprotetor do SFN suplementado à dieta, defendendo o cérebro da neurotoxicidade proveniente de peptídeos amiloides, e em particular, a melhora cognitiva estabelecida pelo sulforafano deste modo.

Estes estudos sugerem que a indução promovida de proteosomas pelo SFN pode facilitar a depuração de peptídeos amiloides, intimamente relacionados com o comprometimento neuronal desenvolvido na Doença de Alzheimer.

BROCOPHANUS® e prevenção do câncer

A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) em seu relatório oficial de 2014 projetou um aumento sobre a incidência global de câncer de 14 milhões em 2012, para 22

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

milhões anualmente nas próximas duas décadas. Neste cenário epidemiológico e de crescente expansão, novas medidas urgem serem tomadas pelos órgãos governamentais, não apenas no desenvolvimento de quimioterápicos mais seguros e eficazes, mas também na retificação dos hábitos alimentares da população, responsáveis segundo o mesmo estudo, por um terço da incidência dos cânceres (ULLAH, 2015). Este tipo de patologia, não só infunde danos perniciosos ao indivíduo afetado, como também a sua família e a economia local por consequência do seu manejo. Tendo em vista o poder singular de alguns quimiopreventivos, sobretudo de origem natural como BROCOPHANUS®, estabeleceu-se sua enorme importância como suplemento nutrigenômico, quimiopreventivo, promotor da saúde e longevidade.

O sulforafano é considerado o quimiopreventivo do futuro, diversos estudos em diferentes modelos de cânceres (Mama, próstata, pulmão, estômago, cólon etc.), atribuiu um potencial terapêutico a este fitoativo, a partir de ações em múltiplas vias preventivas, como: inibição de enzimas que formam carcinógenos e indução de enzimas que as neutralizam.

Ademais, BROCOPHANUS® também é responsável por induzir a apoptose de células tumorais, com papel crucial ao inibir a progressão do ciclo celular, possui uma atividade inibitória sobre a enzima histona deacetilase (HDAC) – a exemplo do sintético vorinostate, assim como a supressão de enzimas relacionadas ao desenvolvimento do câncer como os oncogenes e a telomerase (ULLAH, 2015; LAMY 2013; CLARKE et al., 2011).

BROCOPHANUS® e a telomerase

A telomerase é supressa na maioria das células, sendo encontrada em aproximadamente 90% das biópsias de cânceres humanos. Através da anormal *upregulation* da telomerase, as células malignas adquirem imortalidade celular e evitam a apoptose, permitindo a proliferação contínua e descontrolada (HANAHAN; WEINBERG, 2011). O fitoativo de BROCOPHANUS® sugeriu silenciar a expressão anormal desta enzima, revelando um potencial quimiopreventivo seletivo e inovador no combate de cânceres.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

BROCOPHANUS® e atividade detoxificante

BROCOPHANUS® demonstrou modular a atividade de enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos. Estimulando a atividade da quinona redutase e glutathione redutase. Coletivamente, estas ações suportam o efeito quimiopreventivo e detoxificante do sulforafano, que envolve a diminuição de intermediários genotóxicos, como resultado da geração prejudicada e da desintoxicação aumentada, promovendo o equilíbrio geral do metabolismo carcinogênico e sua desativação.

BROCOPHANUS® melhora da excreção de substâncias oncogênicas no fígado, uma vez que tem a capacidade de estimular a atividade de enzimas hepáticas da fase II de desintoxicação (enzimas P450, responsáveis por processos de desintoxicação de substâncias cancerígenas e outros compostos estranhos).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A partir de 3 anos: ingerir uma dose de 200 mg, 2 vezes ao dia (acima de 10 kg de peso corporal) ou a critério do profissional de saúde prescritor.

Acima de 12 anos: ingerir uma dose de 100 mg de BROCOPHANUS®, duas vezes ao dia.

Observação: Esta dose foi calculada/ponderada a partir das publicações científicas, considerando 2,2 μmol de sulforafano/kg de peso corporal/dia e, também, a presença de mirosinase, que otimiza a biodisponibilidade.

CONTRAINDICAÇÕES

A administração oral de BROCOPHANUS®, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Pacientes que apresentam hipotireoidismo devem realizar o uso de BROCOPHANUS® apenas com o acompanhamento médico. A indicação para gestantes, lactantes e crianças deve ser avaliada pelo profissional de saúde.

***Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).**

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

REFERÊNCIAS

ALUMKAL, J. J. et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. *Investig. New Drugs*, v. 33, 2015.

AMJAD, A. I. et al. Broccoli-Derived Sulforaphane and Chemoprevention of Prostate Cancer: From Bench to Bedside, *Curr Pharmacol Rep*, 2015.

AUMEERUDDY, M. Z. & MAHOMOODALLY, M. F. Combating Breast Cancer Using Combination Therapy With 3 Phytochemicals: Piperine, Sulforaphane, and Thymoquinone, *Cancer*, 2019.

BENEDICT, A. L. et al., Neuroprotective effects of sulforaphane after contusive spinal cord injury, *Journal of Neurotrauma*, v. 29, 2012.

BENT, S. et al. Identification of urinary metabolites that correlate with clinical improvements in children with autism treated with sulforaphane from broccoli, *Molecular Autism*, v. 9, 2018.

BRAMLETT, H. M., DIETRICH W D. Progressive damage after brain and spinal cord injury: pathomechanisms and treatment strategies, *Progress in Brain Research*, v. 161, 2007.

DASH, P. K. et al. Sulforaphane improves cognitive function administered following traumatic brain injury, *Neuroscience Letters*, v. 460, 2009.

FAHEY, J. W. et al. Sulforaphane bioavailability from glucoraphanin-rich broccoli: control by active endogenous myrosinase. *PLoS ONE*, v. 10, 2015.

GAETZ, M. "The neurophysiology of brain injury," *Clinical Neurophysiology*, v. 115, 2004.

GAN, N. et al. Sulforaphane activates heat shock response and enhances proteasome activity through upregulation of Hsp27, *The Journal of Biological Chemistry*, v. 285, 2010.

HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, v. 144, 2011.

HOLMSTRÖM, K. M. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. *Current Opinion in Toxicology*, v. 1, 2016.

JI, N. Y., FINDLING R L. An Update on Pharmacotherapy for Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents, *Curr Opin Psychiatry*, v. 28, 2015.

JUGE, N. et al. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: A comprehensive review. *Cell. Mol. Life Sci.* v. 64, 2007.

KALLIFATIDIS, G. et al., Sulforaphane Increases Drug-mediated Cytotoxicity Toward Cancer Stem-like Cells of Pancreas and Prostate, *Molecular Therapy*, v. 19, 2011.

KIM, H. V. et al., Amelioration of Alzheimer's disease by neuroprotective effect of sulforaphane in animal model, *Amyloid*, v. 20, 2013.

KWAK, M. K. et al. "Role of increased expression of the proteasome in the protective effects of sulforaphane against hydrogen peroxidemediated cytotoxicity in murine neuroblastoma cells," *Free Radical Biology and Medicine*, v. 43, 2007.

LAMY, E. et al. The MAPK Pathway Signals Telomerase Modulation in Response to Isothiocyanate-Induced DNA Damage of Human Liver Cancer Cells. *PLoS ONE*, v. 8, 2013.

LI, Y. et al. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor-alpha (ERalpha) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ERalpha-negative breast cancer cells. *Mol. Cancer*, v. 9, 2010.

LYNCH, R. et al. Sulforaphane from broccoli reduces symptoms of autism: a follow-up case series from a randomized double-blind study. *Global Advances in Health and Medicine*. v. 6, 2017.

MALAGUTI, M. et al. Sulforaphane treatment protects skeletal muscle against damage induced by exhaustive exercise in rats J Appl Physiol, v. 107, 2009.

MAO, L. Protective effects of sulforaphane in experimental vascular cognitive impairment: Contribution of the Nrf2 pathway, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, v. 39, 2018.

MCGUINNESS, Greer et al. Sulforaphane treatment for autism spectrum disorder: a systematic review. Excli Journal; 19: Doc892; ISSN 1611-2156, [S.L.], p. 892-903, 2020. IfADo - Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors, Dortmund. <http://dx.doi.org/10.17179/EXCLI2020-2487>.

MOMTAZMANESH, S. Sulforaphane as an adjunctive treatment for irritability in autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2020.

MOON, D.-O et al. Sulforaphane decreases viability and telomerase activity in hepatocellular carcinoma Hep3B cells through the reactive oxygen species-dependent pathway, Cancer Letters, v. 295, 2010.

MYZAK, M. C. et al Sulforaphane inhibits histone deacetylase *in vivo* and suppresses tumorigenesis in apc-minus mice. FASEB J. v. 20, 2006.

NADEEM, A. et al. Nrf2 activator, sulforaphane ameliorates autism-like symptoms through suppression of Th17 related signaling and rectification of oxidant/antioxidant imbalance in periphery and brain of BTBR T+tf/J mice, Behavioural Brain Research, v. 364, 2019.

PARK, H. M. et al. Protection against amyloid beta cytotoxicity by sulforaphane: role of the proteasome, Archives of Pharmacal Research, v. 32, 2009.

PEARSON, B. L. et al. Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. Nat. Commun. 2016.

RAUSCH, V. et al., Synergistic Activity of Sorafenib and Sulforaphane Abolishes Pancreatic Cancer Stem Cell Characteristics. *Cancer Res*, v. 70, 2010.

SHIINA, A. et al. An Open Study of Sulforaphane-rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Schizophrenia *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 13, 2015.

SINGH, K. et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v. 111, 2014.

SUBEDI, L. et al. Anti-Inflammatory Effect of Sulforaphane on LPS-Activated Microglia Potentially through JNK/AP-1/ NF- κ B Inhibition and Nrf2/HO-1 Activation Cells, v. 8, 2019.

TAROZZI, A. et al. Sulforaphane as a Potential Protective Phytochemical against Neurodegenerative Diseases, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013.

ULLAH, M. F. Sulforaphane (SFN): an isothiocyanate in a cancer chemoprevention paradigm. *Medicines*, v. 2, 2015.

WOODCOCK T, KOSSMANN M M C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury, *Frontiers in Neurology*, v. 4, 2013.

ZHAO, J. et al. Enhancing expression of Nrf2-driven genes protects the blood-brain barrier after brain injury, *Journal of Neuroscience*, v. 27, 2007.

ZHAO, J. et al. Sulforaphane enhances aquaporin-4 expression and decreases cerebral edema following traumatic brain injury, *Journal of Neuroscience Research*, v. 82, 2005.

ZIMMERMAN, Andrew W. et al. Randomized controlled trial of sulforaphane and metabolite discovery in children with Autism Spectrum Disorder. *Molecular Autism*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 38-39, 25 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13229-021-00447-5>.