



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Efeito dos Polifenóis do Chá Verde na Modulação do Stress Oxidativo em Modelos de Doença de Alzheimer

Sara Bakouri

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas (Ciclo Integrado)**

—

Gandra, abril de 2026

Sara Bakouri

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas (Ciclo Integrado)**

**Efeito dos Polifenóis do Chá Verde na Modulação do Stress
Oxidativo em Modelos de Doença de Alzheimer**

Trabalho realizado sob a Orientação de

Orientador: Luís Moutinho Co-orientador: Sofia Nogueira

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Sara Bakouri, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Universitário de Ciências da Saúde – CESPU, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, original e da minha autoria, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

CONTRIBUIÇÃO PARA OS OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL (ODS)

O presente trabalho enquadra-se diretamente no âmbito do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (Saúde e Bem-Estar), que visa a garantir uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Ao procurar, integrar e analisar criticamente a evidência científica relativa ao papel dos polifenóis do chá verde, em particular da epigallocatequina-3-galato (EGCG), na modulação do stress oxidativo na Doença de Alzheimer, esta investigação aborda uma das principais preocupações de saúde pública associadas ao envelhecimento populacional, uma vez que a Doença de Alzheimer constitui uma causa crescente de incapacidade, dependência e diminuição da qualidade de vida, com impacto significativo quer nos sistemas de saúde, quer na sociedade em geral. A identificação de estratégias preventivas e complementares baseadas em compostos naturais, não tóxicos e amplamente disponíveis na alimentação contribui para a promoção de um envelhecimento saudável, para a redução da carga das doenças neurodegenerativas e para a melhoria da qualidade de vida ao longo do ciclo de vida. Desta forma, o presente trabalho alinha-se com os princípios da Agenda 2030, salientando o papel fundamental da investigação científica na promoção da doença e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas sustentáveis e acessíveis.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação simboliza o encerramento de uma etapa académica intensa e profundamente marcante. Este trabalho, que representa o meu último projeto de estudos, é fruto de um percurso feito de desafios, aprendizagem, resiliência e evolução pessoal, e não teria sido possível sem o apoio, a força e a presença de pessoas essenciais ao longo deste caminho. A todas elas, deixo aqui a minha mais profunda gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Moutinho, pela disponibilidade, orientação científica e acompanhamento ao longo do desenvolvimento deste trabalho. A sua experiência, rigor académico e contributos críticos foram fundamentais para a qualidade e coerência desta dissertação.

Agradeço igualmente à minha coorientadora, Prof.^a Dra. Sofia Nogueira, pelo apoio, pelas sugestões pertinentes e pelo incentivo constante, que muito contribuíram para o aprofundamento científico e metodológico deste trabalho.

Deixo também uma palavra de agradecimento ao Instituto Universitário de Ciências da Saúde - CESPU e a todos os docentes que, ao longo deste percurso académico, contribuíram para a minha formação, transmitindo conhecimento, rigor e valores fundamentais para a minha futura prática profissional.

Agradeço também às belas pessoas e encontros marcantes que fizeram parte desta caminhada académica e pessoal. Partilhámos momentos felizes e difíceis, mas todos eles contribuíram para a construção de memórias que guardarei para toda a vida.

Um agradecimento muito especial a uma das mais belas pessoas que esta jornada me trouxe, alguém que hoje ocupa um lugar muito especial no meu coração. Pelo apoio constante nos momentos mais desafiantes e pela presença nos momentos mais felizes, a tua amizade foi um verdadeiro pilar ao longo deste percurso. Este momento representa não um fim, mas apenas o início de uma nova e bonita etapa, que espero continuar a partilhar contigo.

À minha irmã, a minha *sorellina*, deixo um agradecimento muito especial, cheio de carinho, por todos os incentivos, palavras de encorajamento e apoio constante ao longo deste percurso. A tua presença foi essencial nos momentos de dúvida e de superação.

Ao meu marido, expresso a minha profunda gratidão por nunca ter deixado de acreditar em mim, por me incentivar a alcançar os meus objetivos e por me motivar, todos os dias, a dar o melhor de mim mesma. O teu apoio incondicional, a tua paciência e a tua confiança foram determinantes para a concretização deste trabalho.

À minha tia, que considero como uma segunda mãe, agradeço por nunca me ter deixado desistir, mesmo nos momentos mais difíceis. Os teus conselhos, a tua força e o teu apoio incondicional tiveram um papel fundamental no meu percurso e contribuíram decisivamente para que hoje eu esteja onde estou.

Ao meu pai, deixo um sincero agradecimento por todo o trabalho, esforço e sacrifício que me permitiram ter esta vida e esta oportunidade. Obrigada por sempre me teres incentivado a seguir os meus sonhos e a fazer as minhas próprias escolhas, mesmo perante os desafios e dificuldades da vida.

Por fim, o meu mais profundo, eterno e infinito agradecimento à minha querida mãe, que partiu cedo demais. Obrigada por todos os sacrifícios, pelo amor incondicional, pela sua bondade, pela sua generosidade e pelos valores de vida que nos transmitiu. Pelo exemplo de força, resiliência e dedicação. Foi graças à imagem de coragem que guardo dela que consegui ultrapassar tantos obstáculos, mesmo na sua ausência. Espero que estejas feliz aí em cima, em paz. Ela vive em mim todos os dias, e é graças a ela que sou a mulher que sou hoje.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para este percurso académico e pessoal, deixo também o meu sincero agradecimento.

Índice geral

ÍNDICE DAS TABELAS E DAS FIGURAS-----	VIII
LISTA DAS ABREVIATURAS : -----	IX
RESUMO -----	XI
I. INTRODUÇÃO -----	1
II. METODOLOGIA-----	3
2.1 BASES DE DADOS CONSULTADAS -----	3
2.2 ESTRATEGIA DE PESQUISA -----	3
2.3 CRITERIOS DE INCLUSÃO -----	4
2.4 CRITERIOS DE EXCLUSÃO -----	4
2.5 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS -----	4
2.6 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS-----	5
III. OBJETIVOS -----	6
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: DOENÇA DE ALZHEIMER, STRESS OXIDATIVO E CHÁ VERDE -----	7
4.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER -----	7
4.2 STRESS OXIDATIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER -----	11
4.3 POLIFENÓIS DO CHÁ VERDE -----	12
V. EVIDÊNCIAS PRE-CLÍNICAS E CLÍNICAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER -----	15
5.1 ESTUDOS IN VITRO -----	15
5.2 ESTUDOS IN VIVO (MODELOS ANIMAIS) -----	18
5.3 ENSAIOS CLÍNICOS E LIMITAÇÕES -----	22
VI. DISCUSSÃO : LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS -----	26
6.1 LIMITAÇÕES FARMACOCINÉTICAS E SOLUÇÕES-----	26
6.2 DESENHO E DEMOGRAFIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS-----	27
6.3 JANELA TERAPÊUTICA E ESTRATEGIA DE INTERVENÇÃO -----	27
6.3.1 <i>Estratégias combinadas e sinergias terapêuticas plausíveis</i> -----	28

6.4 BIOMARCADORES E MEDIDAS DE EFICACIA -----	29
6.5 SEGURANÇA, INTERAÇÕES E CONSIDERAÇÕES REGULATORIAS -----	29
6.6 RECOMENDAÇÃO PRÁTICA PARA INTEGRAÇÃO CRÍTICA -----	31
VII. CONCLUSÃO-----	32
7.1 PRINCIPAIS ACHADOS DA REVISÃO -----	32
7.2 LIMITAÇÕES IDENTIFICADAS -----	32
7.3 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS PARA A FARMÁCIA -----	33
7.4 FUTURAS LINHAS DE INVESTIGAÇÃO -----	33
7.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	34
VIII. ANEXOS -----	35
IX. BIBLIOGRAFIA-----	36

Índice de tabelas

TABELA 1: EFEITOS DA EGCG EM MODELOS CELULARES -----	17
TABELA 2 : EFEITOS DA EGCG EM MODELOS ANIMAIS-----	21
TABELA 3 : RESUMO DOS ENSAIOS CLÍNICOS COM EGCG -----	25
TABELA 4 : SINERGIAS TERAPÊUTICAS POTENCIAIS COM EGCG -----	28

Índice de figuras

FIGURA 1 : PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DAS CATEQUINAS ⁹ -----	14
FIGURA 2 : MECANISMO PROPOSTO PARA A RESPOSTA AUTOFÁGICA DA EGCG. ³ -----	15
FIGURA 3 : PRINCIPAIS EFEITOS DAS CATEQUINAS NAS FUNÇÕES MITOCONDRIAIS ⁹ -----	20
FIGURA 4 : PRINCIPAIS TIPOS E FONTES ALIMENTARES DE ANTIOXIDANTES DIETÉTICOS ⁵ -----	24
FIGURA 5: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS (PRISMA) -----	35

Lista das abreviaturas, siglas e acrónimos:

A β : beta-amilóide

Akt : Proteína quinase-B

AMP : Adenosina monofosfato

AMPK : Proteína quinase ativada por AMP

ApoE4 : Apolipoproteína E alelo principal 4

APP : Proteína Precursora Amiloide

ARE : Elemento de Resposta Antioxidante

ATG-5 : Proteína 5 relacionada com a autofagia

ATG-7 : Proteína 7 relacionada com a autofagia

ATP : Adenosina trifosfato

BACE-1 : beta-secretase 1 (enzima 1 de clivagem da proteína precursora amilóide no sítio β)

Bcl-2 : Linfoma de células B2

BHE : Barreira Hematoencefálica

BDNF : Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CAT : Catalase

CDK-5 : Quinases dependentes da ciclina

COX-2 : Ciclo-oxigenase-2

CREB : Proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico

DA : Doença de Alzheimer

DAF-16 : Fator de transcrição da família FOXO em *C. elegans*

DH : Doença de Huntington

DN : Doença Neurodegenerativa

DNA : Ácido Desoxirribonucleico

EC : Epicatequina

ECG : Epicatequina-3-galato

EGC : Epigalocatequina

EGCG : Epigalocatequina-3-galato

ERO : Espécies Reativas de Oxigénio

ERN : Espécies Reativas de Azoto
GFAP : Proteína ácida fibrilar glial
GPx : Glutathione Peroxidase
GSH : Glutathione Reduzida
GSK-3 β : Glicogénio sintase quinase-3 beta
H₂O₂ : Peróxido de Hidrogénio
HO-1 : Hemo Oxigenase-1
Iba-1 : *Ionized Calcium Binding Adapter Molecule*
IL-1 β : Interleucina-1 beta
IL-6 : Interleucina-6
iNOS : Óxido nítrico sintase indutível
LC-3 : Proteína associada ao microtúbulo de cadeia curta 3B
MDA : Malondialdeído
MPTP : 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (neurotoxina dopaminérgica)
NAD(P)H : Nicotinamida Adenina Dinucleótido (fosfato) reduzido
NF- κ B : Fator Nuclear Kapa B
NQO1 : NAD(P)H Quinona Oxidorredutase-1
Nrf2 : Fator Nuclear Eritróide 2
PC12 : Células de Feocromocitoma de Rato
PI3K : Fosfoinositida 3-quinase
PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PS1 : Presenilina 1
SIRT1 : desacetilase dependente de NAD sirtuína 1
SH-SY5Y : Linha celular de Neuroblastoma Humano
SO : Stress Oxidativo
SOD : Superóxido Dismutase
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa
TrkB – Recetor de tirosina quinase B

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum associada a demência, sendo neuropatologicamente caracterizada por deposição de beta-amilóide (A β), fosforilação tau anormal, neuroinflamação crónica e disfunção mitocondrial. O stress oxidativo (SO) é o mecanismo comum desses processos. O cérebro é particularmente vulnerável ao stress oxidativo devido ao seu elevado consumo de oxigénio, à abundância de lípidos poli-insaturados nas membranas neuronais e a uma capacidade antioxidante relativamente limitada. O stress oxidativo assume, assim, um papel central na fisiopatologia da DA, não apenas como consequência do processo neurodegenerativo, mas como um fator ativo que amplifica a disfunção mitocondrial, a inflamação crónica e a perda neuronal progressiva.

A presente revisão analisa criticamente a literatura sobre polifenóis de chá verde (incluindo epigallocatequina-3-galato (EGCG)) e SO com relação aos dados *in vitro*, *in vivo* e clínicos na DA.

Em modelos pré-clínicos, o EGCG apresenta vários mecanismos de ação :

- 1) Eliminação direta de espécies reativas de oxigénio (ERO)
- 2) Ativação de vias antioxidantes endógenas, nomeadamente Nrf2/ARE,
- 3) inibição de vias pró-inflamatórias, como NF- κ B,
- 4) Modulação de vias de sinalização celular, incluindo PI3K/Akt e AMPK,
- 5) Indução de processos autofágicos associados à remoção de proteínas mal conformadas (reduz a agregação de A β e tau.)

Estes efeitos moleculares têm sido associados a diminuição do dano oxidativo, declínio na neuroinflamação e melhoria do desempenho cognitivo de modelos animais. No entanto, os dados clínicos são limitados, baseados em estudos de pequena dimensão e não homogéneos. Os principais obstáculos translacionais estão relacionados com a baixa biodisponibilidade oral, metabolismo hepático rápido e má penetração através da barreira hematoencefálica, o que pode contribuir para os resultados heterogéneos da evidência clínica.

A evidência científica sugere que o EGCG pode ser considerado um potencial agente terapêutico neuroprotetor multialvo com aplicações de tradução, mas inovações farmacêuticas (nano formulações, sistemas de transporte lipossomais, entrega trans-BHE direcionada), ensaios clínicos rigorosos em larga escala e biomarcadores validados de SO e neuroinflamação, são essencialmente necessários para melhorar o sucesso dos ensaios clínicos. Estratégias de intervenção combinadas, integrando o EGCG com outros compostos bioativos, modificações no estilo de vida e abordagens preventivas precoces; parecem mais promissoras do que a monoterapia. Do ponto de vista das ciências farmacêuticas, estes resultados apoiam o papel no aconselhamento ao doente, avaliação da segurança, desenvolvimento de formulações e investigação translacional multidisciplinar.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; stress oxidativo; chá verde; EGCG; neuroprotecção

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementing disorder and neuropathologically characterized by beta-amyloid (A β) deposition, abnormal tau phosphorylation, chronic neuroinflammation and mitochondrial dysfunction. Oxidative stress (OS) is the common driver of these processes. The brain is particularly vulnerable to oxidative stress due to high oxygen consumption, the abundance of polyunsaturated lipids in neuronal membranes, and its relatively limited antioxidant capacity. Oxidative stress thus plays a central role in pathophysiology of AD, not only as consequence of the neurodegenerative process but also as an active factor that amplifies mitochondrial dysfunction, chronic inflammation, and progressive neuronal loss.

The present review critically analyses the literature on green tea polyphenols (including epigallocatechin-3-gallate (EGCG)) and OS with respect to *in vitro*, *in vivo* and clinical data in AD.

In preclinical models, EGCG exhibits multiple mechanism of actions :

- 1) directly scavenges ROS
- 2) activates Nrf2/ARE antioxidant pathways,
- 3) inhibits NF- κ B signaling,
- 4) modulates survival pathways (PI3K/Akt, AMPK),
- 5) enhances autophagy and reduces A β and tau aggregation.

These molecular effects have been associated to diminished oxidative damage, reduction in neuroinflammation and improvements in cognitive performance of animal models. However, the clinical data is limited, small and not homogeneous. Major translational hurdles are related to low oral bioavailability, fast hepatic metabolism and poor penetration across the blood–brain barrier, which might contribute to the non-homogeneous outcome of clinical experience.

It is shown that EGCG may be considered a potential multi-target neuroprotective therapeutic agent with translation applications but pharmaceutical innovations (nanoformulations, liposomal carriers, targeted trans-BHE delivery), stringent large-scale

trials and validated OS and neuro-inflammation biomarkers are essentially needed to improve the success of clinical trials. Combined intervention strategies, integrating EGCG with other bioactive compounds, lifestyle modifications and early preventive approaches; appear more promising than monotherapy. From a pharmaceutical sciences perspective, these findings support roles in patient counselling, safety evaluation, formulation development and multidisciplinary translational research.

Keywords : Alzheimer's disease; oxidative stress; green tea; EGCG; neuroprotection.

I. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) integra o grupo das doenças neurodegenerativas (DNs), patologias caracterizadas pela perda progressiva e irreversível de neurónios em regiões específicas do sistema nervoso central.¹ Entre as DNs, a DA é a forma mais prevalente de demência, seguida da Doença de Parkinson, representando um dos maiores desafios de saúde pública associados ao envelhecimento populacional.¹

Estima-se que em todo o mundo existam atualmente mais de 50 milhões de pessoas com demência, número que poderá triplicar até 2050 segundo a Organização Mundial da Saúde. Em Portugal, calcula-se que mais de 200 mil indivíduos vivam com algum tipo de demência, sendo a DA a forma predominante. Estes dados refletem não apenas o impacto clínico, mas também o peso socioeconómico crescente desta patologia, que implica elevados custos diretos e indiretos para os sistemas de saúde e para as famílias, devido à necessidade de cuidados prolongados e perda de autonomia dos doentes.²

Do ponto de vista neuropatológico, a DA caracteriza-se pela acumulação extracelular de placas senis constituídas por β -amilóide ($A\beta$) e pela formação intracelular de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada.³ Estas alterações conduzem a disfunção sináptica progressiva, neurodegeneração e declínio cognitivo, manifestando-se clinicamente por perda de memória, alterações comportamentais e défices funcionais.³

Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da DA, as opções terapêuticas atualmente disponíveis permanecem essencialmente sintomáticas, não sendo capazes de modificar de forma significativa a progressão da doença.⁴ Esta limitação terapêutica reforça a necessidade de explorar novas abordagens que atuem sobre mecanismos patogénicos precoces e transversais à doença. Adicionalmente, a translação dos resultados promissores obtidos em modelos pré-clínicos para humanos tem-se revelado desafiante, evidenciando a complexidade da doença e a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Entre esses mecanismos, o stress oxidativo tem sido amplamente reconhecido como um fator central na patogénese da DA, contribuindo para o dano neuronal, a disfunção mitocondrial e a amplificação de processos inflamatórios.³ O cérebro apresenta particular vulnerabilidade a este fenómeno, o que torna o equilíbrio redox um alvo relevante para estratégias preventivas e terapêuticas.⁵

Neste contexto, compostos naturais com propriedades antioxidantes têm despertado crescente interesse. Os polifenóis do chá verde (*Camellia sinensis*), em particular a epigallocatequina-3-galato (EGCG), destacam-se pela sua capacidade de neutralizar espécies reativas, modular vias de sinalização celular e exercer efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. A EGCG é a catequina mais abundante e biologicamente ativa do chá verde, apresentando um perfil de segurança favorável e potencial translacional relevante.⁶

Para além disso, os polifenóis encontram-se amplamente distribuídos na dieta, nomeadamente em frutas, legumes, vinhos e chás, o que reforça o seu interesse enquanto estratégias preventivas acessíveis.⁷ A sua ampla disponibilidade, baixo custo e utilização prolongada com bom perfil de segurança sustentam o seu potencial no contexto do envelhecimento populacional.⁸

Diversos estudos experimentais sugerem que a EGCG pode interferir em múltiplos processos implicados na DA, incluindo a agregação de A β , a resposta antioxidante celular e a função mitocondrial. Assim, a investigação do papel dos polifenóis do chá verde, particularmente da EGCG, na modulação do stress oxidativo em modelos de DA constitui uma abordagem científica pertinente, com potencial impacto na compreensão de novas estratégias terapêuticas e preventivas.⁹

Deste modo, torna-se pertinente analisar criticamente a evidência científica disponível acerca do papel dos polifenóis do chá verde na modulação dos processos oxidativos associados à Doença de Alzheimer.

II. Metodologia

A presente dissertação baseia-se numa revisão narrativa estruturada da literatura científica, orientada por critérios sistemáticos de pesquisa, seleção e análise dos estudos com objetivo de analisar o papel dos polifenóis do chá verde, com especial enfoque na EGCG, na modulação do SO associado à DA.

2.1 Bases de dados consultadas

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre abril de 2025 e outubro de 2025 nas seguintes bases de dados eletrónicas PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Google Scholar. Estas bases foram selecionadas por reunirem literatura biomédica relevante, incluindo estudos experimentais, clínicos e revisões científicas.

2.2 Estratégia de pesquisa

Foram utilizadas combinações de palavras-chave em inglês e em português, de modo a abranger de forma abrangente a literatura disponível. Os termos incluíram:

Alzheimer's disease, oxidative stress, green tea, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), polyphenols, neurodegeneration, neuroprotection

"Doença de Alzheimer", "stress oxidativo", "chá verde", "epigalocatequina-3-galato", "polifenóis", "doenças neurodegenerativas", "neuroproteção"

Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para combinar os termos de pesquisa, de acordo com as especificidades de cada base de dados. Exemplos de estratégias de pesquisa incluem:

"Alzheimer's disease" AND "green tea" AND "oxidative stress"

"EGCG" OR "catechins" AND "neurodegeneration"

2.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão os artigos que cumpriam os seguintes critérios:

Artigos originais de investigação (*in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos) ou revisões sistemáticas ou meta-análises;
Estudos publicados entre 2017 e 2025;
Artigos escritos em inglês ou em português;
Publicações com dados relevantes sobre o efeito do chá verde ou da EGCG no SO, neuroinflamação, função mitocondrial ou outros processos fisiopatológicos associados à Doença de Alzheimer.

2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise:

Artigos não disponíveis em texto integral;
Publicações duplicadas;
Estudos com foco em patologias não relacionadas com processos neurodegenerativos;
Resumos de conferências, comunicações orais ou outros trabalhos não sujeitos a revisão por pares.

2.5 Seleção e análise dos estudos

A pesquisa inicial identificou um total de 60 artigos. Após a eliminação de duplicados e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, foram considerados para análise 19 artigos, distribuídos da seguinte forma:

Estudos *in vitro*: 4 artigos
Estudos *in vivo* (modelos animais): 6 artigos
Ensaio clínico em humanos: 1 artigo
Revisões e meta-análises: 8 artigos

Os dados foram extraídos de forma estruturada, registrando-se informações como autor/ano, modelo experimental, tipo de intervenção, principais resultados e conclusões. A síntese da evidência foi organizada em tabelas comparativas para facilitar a análise crítica.

2.6 Considerações metodológicas

Este trabalho apresenta características de uma revisão narrativa estruturada, dado que integra diferentes tipos de evidência científica (*in vitro*, *in vivo*, e ensaios clínicos). No entanto, foi adotada uma abordagem metodológica inspirada nas recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) com o objetivo de aumentar a transparência e a reprodutibilidade do processo de seleção dos estudos. O fluxograma correspondente às diferentes fases da seleção dos artigos encontra-se apresentado em anexo (Anexo I).

III. Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo principal rever e analisar criticamente a evidência científica disponível acerca do papel dos polifenóis do chá verde, em particular da EGCG, na modulação do SO associado à DA.

De forma mais específica, pretende-se:

Caracterizar a relevância do SO na fisiopatologia da DA e a particular vulnerabilidade do tecido cerebral a este processo

Descrever os principais polifenóis presentes no chá verde e os seus mecanismos antioxidantes e neuroprotetores

Reunir e discutir os resultados de estudos in vitro e in vivo que investigaram os efeitos da EGCG e de outros compostos antioxidantes dietéticos na DA

Analisar criticamente os ensaios clínicos realizados em humanos, destacando as suas limitações metodológicas e os desafios associados à translação da evidência pré-clínica

Identificar lacunas de conhecimento e perspectivas futuras de investigação, nomeadamente no que respeita a estratégias de formulação, biodisponibilidade e potenciais abordagens terapêuticas combinadas.

Identificar lacunas de conhecimento e perspectivas futuras de investigação, nomeadamente no que respeita a estratégias de formulação, biodisponibilidade e combinações terapêuticas.

IV. Fundamentação teórica: Doença de Alzheimer, stress oxidativo e chá verde

4.1 Fisiopatologia da doença de Alzheimer

A DA é uma patologia neurodegenerativa crónica e progressiva, responsável por mais de 60 a 70% dos casos de demência a nível mundial. É atualmente reconhecida como uma das principais causas de incapacidade e dependência na população idosa, com impacto clínico, social e económico muito significativo.³

A fisiopatologia da DA é complexa e envolve múltiplos mecanismos interligados. Entre os mais bem caracterizados encontram-se:

- a deposição extracelular de placas senis, constituídas por agregados do peptídeo $A\beta$ ³

- a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares, compostos por proteína tau hiperfosforilada³

- fenómenos de neuroinflamação crónica, em grande parte mediados pela ativação de células da glia³

- alterações no metabolismo de neurotransmissores, em particular uma redução acentuada da atividade colinérgica³

- défices energéticos e disfunção mitocondrial.³

Estes processos desencadeiam disfunção sináptica, perda neuronal e atrofia cortical e hipocampal, resultando num declínio cognitivo progressivo, comprometimento da memória, alterações de linguagem, défices nas funções executivas e mudanças de comportamento.³

A etiologia da DA permanece multifatorial, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.³ Entre os fatores de risco mais relevantes destacam-se: a idade avançada, o historial familiar da doença, a presença do alelo APOE $\epsilon 4$, o sexo feminino, e ainda fatores modificáveis como a hipertensão, a diabetes, a obesidade, o sedentarismo e a baixa estimulação cognitiva.³

A DA é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e multifatorial, cuja fisiopatologia envolve uma interação complexa entre diversos processos patológicos, entre os quais se destacam a formação e deposição do peptídeo A β ¹⁰, a disfunção da proteína tau ⁵, a neuroinflamação crónica ³, o SO ³, a disfunção mitocondrial ³ e alterações metabólicas sistémicas ³.

Um dos marcos histopatológicos mais proeminentes da DA é a formação de placas senis extracelulares compostas maioritariamente pelo peptídeo A β , gerado pela clivagem anormal da proteína precursora amiloide (APP). ¹¹ Em condições normais, a APP pode ser metabolizada por vias não amiloidogénicas através da ação da α -secretase. No entanto, na DA, há um predomínio da clivagem amiloidogénica, na qual as β - e γ -secretases produzem fragmentos de A β , especialmente o A β 42, que apresenta alta tendência à oligomerização e deposição. ¹¹ Os oligómeros solúveis de A β , particularmente os dímeros, são atualmente considerados as formas mais neurotóxicas. ¹¹ Estes interferem com a plasticidade sináptica e alteram a transmissão glutamatérgica, promovem disfunção da membrana e desencadeiam mecanismos de morte celular. Além disso, esses oligómeros podem acelerar a hiperfosforilação da proteína tau por meio da ativação de enzimas como a CDK-5 e a GSK-3 β . Esta última, além de fosforilar a tau, também regula a clivagem da APP, favorecendo a produção adicional de A β . Assim, forma-se um ciclo patológico onde A β e tau se reforçam mutuamente. ¹²

Além das placas amilóides, outro aspecto-chave da fisiopatologia da DA é a presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela proteína tau hiperfosforilada. No seu estado fisiológico, a tau estabiliza os microtúbulos neuronais, essenciais para o transporte axonal e a integridade estrutural dos neurónios. Na DA, mecanismos aberrantes levam à hiperfosforilação da tau, resultando na sua dissociação dos microtúbulos, agregação em estruturas insolúveis e comprometimento do citoesqueleto. Esses emaranhados causam disfunção axonal, bloqueio do transporte de organelas, e eventual morte celular. ¹² Além disso, como descrito anteriormente, a interação entre A β e tau é bidirecional : enquanto A β induz a fosforilação da tau, a tau hiperfosforilada também pode afetar a remoção de A β intensificando assim a sua deposição. Essa sinergia contribui para a neurodegeneração progressiva observada na DA. ¹²

A neuroinflamação é outro componente fundamental da progressão da DA. A microglia e os astrócitos, principais células da glia, são responsáveis pela manutenção da homeostase cerebral e responder a agressões, tornam-se permanentemente ativadas em resposta aos depósitos de A β e aos emaranhados de tau.³ Essa ativação resulta na libertação sustentada de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6, TNF- α), óxido nítrico e ERO, agravando os danos neuronais.³ A ativação prolongada da microglia leva a um estado neurotóxico, conhecido como fenótipo M1, associado à degeneração sináptica, perda de plasticidade e aumento da apoptose neuronal.³ Essa inflamação exacerba a produção e a acumulação de A β , prejudica a sua depuração e estimula a patologia da proteína tau. Dessa forma, a inflamação não apenas responde aos danos neuronais, mas também os agrava, criando um círculo vicioso que contribui para a progressão da doença.¹²

A disfunção mitocondrial é igualmente central na DA. As mitocôndrias, além de fornecerem adenosina trifosfato (ATP) por meio da fosforilação oxidativa, são reguladoras-chave da apoptose e fontes de ERO. Estudos indicam que, na DA, há comprometimento da função mitocondrial, com redução da atividade dos complexos da cadeia respiratória, acúmulo de danos oxidativos ao DNA mitocondrial (mtDNA), e alteração da dinâmica mitocondrial (fusão/fissão). Tais disfunções aumentam a produção de ERO, promovem a liberação de citocromo c e outras proteínas pró-apoptóticas, e intensificam o OS, causando um círculo vicioso que acelera a neurodegeneração.¹³

Para além destes mecanismos, outros fatores emergentes têm sido implicados na sua patogénese. Entre esses, destacam-se o metabolismo lipídico, a resistência à insulina e ao stress metabólico crónico.³ Estudos recentes apontam que o metabolismo do colesterol e a interação entre microglia e neurónios desempenham papéis relevantes na progressão da DA.³ A disfunção na homeostase lipídica pode afetar diretamente a formação e a agregação de A β , além de comprometer a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), favorecendo a entrada de agentes tóxicos e amplificando o dano neuronal.³ A resistência à insulina cerebral, por sua vez, tem sido associada ao agravamento da neurodegeneração, caracterizando um quadro de stress metabólico que favorece a acumulação de proteínas mal conformadas e disfunção mitocondrial.³ Esse stress metabólico, muitas vezes relacionado a comorbidades como obesidade e diabetes, também pode amplificar a neuroinflamação e o stress oxidativo.³

Para além destes mecanismos, fatores ambientais e epigenéticos, como a exposição a toxinas e o envelhecimento celular (*inflammaging*), contribuem para a disfunção mitocondrial e a alteração dos processos de autofagia, prejudicando a capacidade do cérebro de eliminar proteínas tóxicas como A β e tau hiperfosforilada.³ Dada essa complexidade, a investigação de intervenções terapêuticas alternativas como os polifenóis do chá verde ganha relevância, especialmente no contexto da sua interação com essas vias metabólicas.³ Estratégias combinadas envolvendo catequinas (como EGCG e EC), atividade física e restrição calórica têm mostrado potencial na prevenção da neurodegeneração, através da modulação do metabolismo lipídico, da redução do stress oxidativo e da proteção contra os efeitos deletérios do stress metabólico sistémico.³

Em suma, a fisiopatologia da DA resulta da convergência de múltiplos processos relacionados, onde a deposição de A β e a disfunção da proteína tau constituem os eventos centrais ou característicos, mas não únicos.³ A inflamação crónica, o SO exacerbado, a disfunção mitocondrial e os desequilíbrios metabólicos desempenham papéis importantes na progressão da doença.³ A compreensão integrada da DA tem impulsionado o interesse na procura por terapias multifatoriais e agentes naturais, como os polifenóis, que possam modular simultaneamente diferentes vias patológicas envolvidas.³ Entre estes processos, o SO assume particular relevância, uma vez que interage com a disfunção mitocondrial, a agregação proteica e a neuroinflamação, contribuindo para a progressão da doença.

Do ponto de vista clínico, a DA evolui de forma insidiosa, começando geralmente com défices subtis de memória recente e progredindo para uma deterioração cognitiva global. Esta evolução compromete progressivamente a autonomia do doente, exigindo cuidados de longa duração.³

Apesar de décadas de investigação, as opções terapêuticas atuais continuam limitadas. Os fármacos disponíveis, nomeadamente os inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, rivastigmina, galantamina) e o antagonista do recetor NMDA (memantina), apenas atenuam sintomas cognitivos e funcionais, sem alterar de forma significativa a progressão da doença.⁴ Mais recentemente, alguns anticorpos monoclonais dirigidos contra o A β , como o aducanumab e o lecanemab, têm demonstrado potencial em atrasar a progressão em fases

iniciais, embora os resultados ainda sejam alvo de debate e levarem questões de custo, acessibilidade e segurança.¹⁴

Neste cenário de terapêuticas sintomáticas e de eficácia limitada, tem aumentado o interesse em estratégias complementares ou adjuvantes, nomeadamente compostos naturais de origem dietética com propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, como os polifenóis do chá verde, que podem atuar em múltiplos alvos patogénicos da DA.

4.2 Stress oxidativo na doença de Alzheimer

O SO define-se como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ERO) e de nitrogénio (ERN) e a capacidade do organismo em neutralizar estas espécies reativas através dos sistemas antioxidantes endógenos.⁵ Quando este equilíbrio é perturbado, verifica-se um aumento de radicais livres e moléculas reativas, conduzindo a dano oxidativo em proteínas, lípidos e ácidos nucleicos.⁵

O cérebro é particularmente vulnerável ao SO devido à sua elevada taxa metabólica e ao elevado consumo de oxigénio, bem como à presença abundante de ácidos gordos polinsaturados nas membranas neuronais, altamente suscetíveis à peroxidação lipídica. Para além disso, a acumulação de metais de transição, como ferro e cobre, pode catalisar reações geradoras de radicais livres, sendo ainda relevante a existência de defesas antioxidantes endógenas relativamente limitadas quando comparadas com outros tecidos.⁵

Entre as principais fontes de ERO no sistema nervoso central destacam-se a cadeia respiratória mitocondrial, que pode gerar superóxido ($O_2\cdot^-$), enzimas como a NADPH oxidase, a xantina oxidase e a ciclo-oxigenase e processos de oxidação de neurotransmissores como a dopamina, particularmente relevantes em regiões cerebrais ricas em catecolaminas.⁵

Em condições fisiológicas, estas moléculas são neutralizadas por sistemas antioxidantes enzimáticos, incluindo a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), bem como por antioxidantes não enzimáticos como a vitamina E, vitamina C, glutathione e coenzima Q10. Quando o desequilíbrio persiste, instalam-se

mecanismos de dano cumulativo que afetam organelos celulares e diversas vias de sinalização. Entre estas destaca-se a ativação da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que reforça o estado neuroinflamatório crônico típico da doença, e, em última instância, a sobrevivência neuronal.⁵

No contexto da DA, o SO pode surgir precocemente no processo patológico, antecedendo mesmo a deposição de A β e a fosforilação da tau em alguns modelos experimentais. Estudos demonstram que o A β pode induzir a produção de radicais livres, potenciando o círculo vicioso entre agregação proteica, disfunção mitocondrial e inflamação. Além disso, a ativação de microglia e astrócitos em resposta a depósitos amilóides contribui para um estado neuroinflamatório crônico, no qual o SO desempenha um papel central.⁵

A relevância do SO na DA não se restringe apenas à neurodegeneração: tem sido associado também a processos de envelhecimento cerebral, défices cognitivos subtis e comprometimento sináptico precoce, o que reforça o interesse em abordagens terapêuticas que modulam o equilíbrio redox, incluindo compostos bioativos de origem dietética com propriedades antioxidantes como os polifenóis do chá verde.

4.3 Polifenóis do chá verde

O chá verde (*Camellia sinensis*) é uma das bebidas mais consumidas a nível mundial e constitui uma importante fonte dietética de polifenóis, em particular de catequinas. Entre estas, destacam-se a EGCG, a epigalocatequina (EGC), a epicatequina (EC) e a epicatequina-3-galato (ECG). A EGCG é a catequina mais abundante, representando cerca de 50 a 60% do total de catequinas presentes no chá verde, e é considerada a mais biologicamente ativa.

⁶

A concentração destes compostos é especialmente elevada em folhas jovens da planta, que contêm não só mais catequinas, como também maiores quantidades de cafeína, teanina, flavonóis e ácidos fenólicos.⁶

Por outro lado, folhas mais maduras apresentam níveis reduzidos desses compostos devido ao envelhecimento.⁶

O conteúdo de catequinas pode chegar a 30% do peso seco das folhas de chá verde, o que justifica o seu forte potencial antioxidante e a sua classificação como alimento funcional. Além disso, o chá verde fornece aminoácidos, vitaminas, minerais (como selênio, magnésio e manganês), carboidratos e cafeína (2–5%, dependendo da idade da folha).⁶

Do ponto de vista químico, a EGCG apresenta múltiplos grupos hidroxilo na sua estrutura, são responsáveis pela sua elevada capacidade redutora, conferindo-lhe uma elevada capacidade de neutralização direta de radicais livres.

Além da ação antioxidante direta, esta molécula pode atuar de forma indireta, através da modulação de vias de sinalização celular que regulam processos como a resposta inflamatória, a apoptose e a autofagia.⁶

Entre os mecanismos de ação descritos na literatura destacam-se :

- a neutralização de ERO,⁶
- a quelatação de metais de transição (como o cobre, ferro e zinco), prevenindo reações de Fenton geradoras de radicais livres,⁶
- a ativação de Nrf2, que induz a expressão de enzimas antioxidantes endógenas, incluindo a hemo oxigenase-1 (HO-1),⁶
- a inibição de vias pró-inflamatórias, como o fator nuclear kapa B (NF-κB), reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-6 e IL-1β, e de enzimas inflamatórias como a COX-2 e a iNOS,⁶
- a modulação de vias de sobrevivência celular, nomeadamente PI3K/Akt/mTOR e AMPK, contribuindo para a manutenção da homeostase celular,³
- a inibição da agregação do peptídeo Aβ e da proteína tau hiperfosforilada, proteínas centrais na fisiopatologia da DA,⁶
- a indução de autofagia, com aumento da expressão de proteínas como Beclina-1⁶, ATG5, ATG7 e LC3-II/I³ facilitando a remoção proteínas mal dobradas.

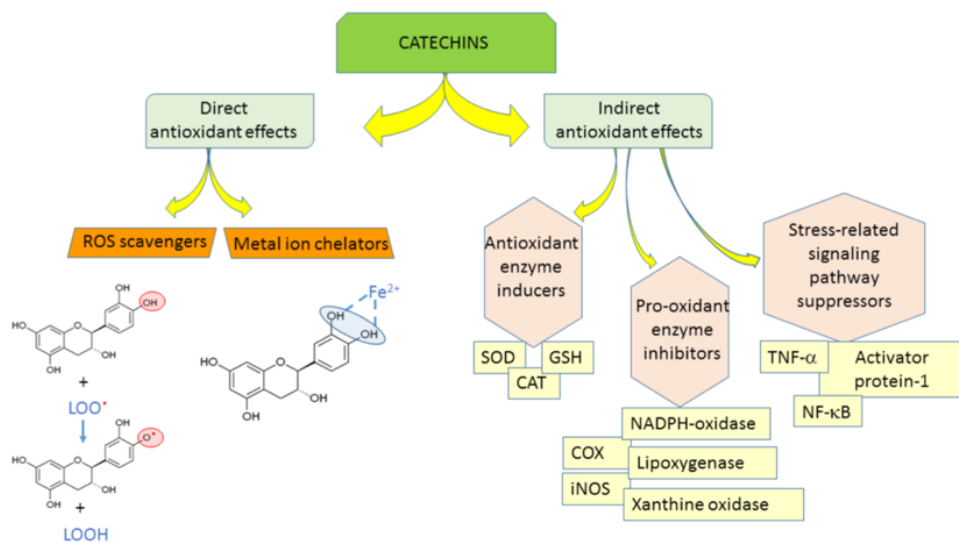


Figure 2. Antioxidant properties of catechins. ROS-reactive oxygen species, SOD-superoxide dismutase, CAT-catalase, GSH-glutathione peroxidase, NADPH-oxidase-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, COX-cyclooxygenase, iNOS-inducible nitric oxide synthase, $TNF-\alpha$ -tumor necrosis factor alpha, $NF-\kappa B$ -nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

Figura 1: Propriedades antioxidantes das catequinas Reproduzido de Bernatoniene et al., 2018. (licença CC BY)

DOI: [10.3390/molecules23040965](https://doi.org/10.3390/molecules23040965)

Estas propriedades explicam o interesse crescente da comunidade científica na EGCG e noutros polifenóis do chá verde como potenciais agentes neuroprotetores.³ Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado efeitos consistentes na redução do OS, da inflamação e da apoptose neuronal, bem como na melhoria do desempenho cognitivo em modelos animais.³

Para além dos efeitos no sistema nervoso, a EGCG tem sido associada a benefícios em diversas condições, incluindo doenças cardiovasculares e alterações metabólicas, como a diabetes.⁶

Nestes contextos, a EGCG pode contribuir para a regulação metabólica, nomeadamente através a modulação de vias como a AMPK e da melhoria da sensibilidade à insulina.⁶

No entanto, a biodisponibilidade limitada e a capacidade reduzida de atravessar a barreira hematoencefálica permanecem obstáculos importantes à sua aplicação clínica. Além disso, a absorção intestinal reduzida, o metabolismo hepático rápido (por conjugação) e a degradação no cólon representam desafios adicionais à sua eficácia terapêutica.⁶

Estratégias como a coadministração com vitamina C, o uso de piperina (inibidora de enzimas metabolizadoras) e o desenvolvimento de formulações inovadoras, incluindo microencapsulação, lipossomas e nanopartículas, vêm sendo estudadas para melhorar a estabilidade, absorção e disponibilidade sistêmica das catequinas, especialmente da EGCG.

6

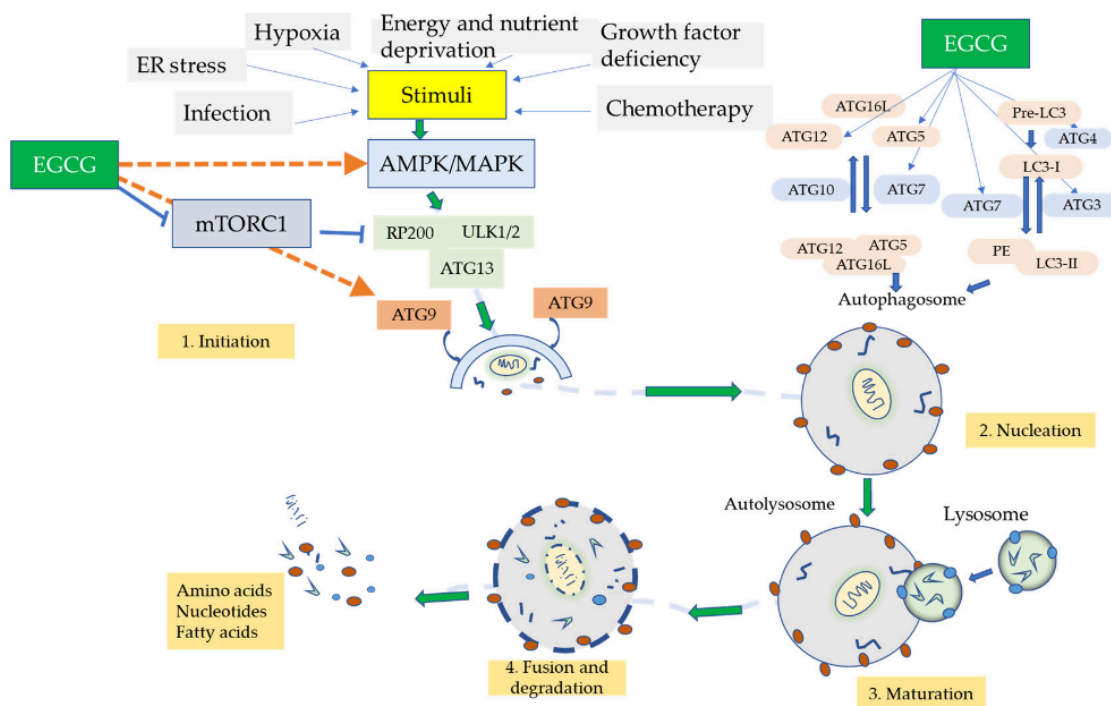


Figura 2 : Mecanismo proposto para a resposta autofágica da EGCG. Reproduzido de Payne et al., 2022. (licença CC BY) DOI: [10.3390/biom12030371](https://doi.org/10.3390/biom12030371)

V. Evidências pré-clínicas e clínicas na doença de Alzheimer

5.1 Estudos *in vitro*

Os estudos *in vitro* têm sido fundamentais para a caracterização dos efeitos neuroprotetores da EGCG e de outros polifenóis. Utilizando linhas celulares como PC12 (células de feocromocitoma de rato), frequentemente utilizadas como modelo de diferenciação neuronal, SH-SY5Y (neuroblastoma humano) ³, bem como modelos de

astrócitos e microglia, foi possível demonstrar múltiplos mecanismos de ação relevantes em modelos de neurotoxicidade associada à DA.⁹

Em primeiro lugar, a EGCG demonstrou reduzir significativamente a produção intracelular de ERO induzida por peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e pelo peptídeo Aβ, prevenindo a peroxidação lipídica e a oxidação de proteínas. Estes efeitos foram acompanhados pela inibição da apoptose, evidenciada pela redução da ativação de caspase-3 e pelo aumento da expressão de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2.³ Além disso, verificou-se que a EGCG preserva a integridade mitocondrial e aumenta a fosforilação oxidativa e a produção de ATP em neurónios e astrócitos humanos cultivados, reforçando a manutenção da função energética celular.⁹

Para além da ação antioxidante direta, verificou-se a ativação da via Nrf2/ARE, com aumento da expressão de enzimas antioxidantes endógenas, incluindo hemo oxigenase-1 (HO-1), NAD(P)H quinona oxidoreductase 1 (NQO1) e superóxido dismutase (SOD).^{1;13} Estes resultados sugerem que a EGCG atua não apenas como sequestrador direto de radicais livres, mas também como modulador da resposta antioxidante celular.⁹

Outros mecanismos observados em estudos *in vitro* incluem a inibição da agregação de Aβ em oligómeros neurotóxicos, reduzindo a ligação destes às membranas neuronais.^{6;}
⁸ Verificou-se igualmente a prevenção da hiperfosforilação da proteína tau, mediada pela inibição das cinases GSK-3β e CDK5.³ Adicionalmente, observou-se a regulação de vias de sinalização associadas à sobrevivência celular, como PI3K/Akt e AMPK, promovendo a homeostase energética e mitocondrial.^{3; 8} Por fim, a EGCG induziu processos autofágicos através do aumento da expressão de Beclina-1 e LC3-II/I, facilitando a remoção de proteínas mal conformadas.^{3; 6}

Quando comparada com outros antioxidantes naturais, como o resveratrol, a quercetina, o licopeno ou a astaxantina, a EGCG parece apresentar uma ação mais multifatorial, atuando em múltiplas vias simultaneamente. O resveratrol, por exemplo, demonstrou propriedades antioxidantes e pró-diferenciação neuronal¹⁵, mas com menor impacto sobre a agregação de Aβ.⁵ A quercetina apresentou efeitos consistentes na redução de ERO, mas menos robustos na modulação da via Nrf2.¹ O licopeno e a astaxantina,

por sua vez, destacaram-se pela proteção mitocondrial, mas não apresentaram a mesma amplitude de ação observada para a EGCG. ⁵

Assim, os dados *in vitro* reforçam a noção de que a EGCG é um dos antioxidantes dietéticos mais promissores na prevenção da neurodegeneração, graças à sua ação multifacetada que combina neutralização direta de ERO, modulação de vias de sinalização, prevenção da agregação proteica e indução de mecanismos de defesa celular.

Tabela 1: Efeitos da EGCG em Modelos Celulares

Linha Celular / Modelo	Intervenção	Resultados principais
PC12 (feocromocitoma de rato) ¹⁶	EGCG ou polifenóis do chá verde	<p>Redução de ERO e NO induzidos por H₂O₂ ou Aβ ¹⁶</p> <p>Diminuição de danos oxidativos no DNA ¹⁶</p> <p>Inibição de apoptose (↓ caspase-3, ↑ Bcl-2) ¹⁶</p> <p>Proteção mitocondrial¹⁶</p> <p>Restauração de SOD e GSH ¹⁶</p>
SH-SY5Y (neuroblastoma humano) ¹⁷	EGCG	<p>Ativação das vias TrkB/CREB/BDNF e Keap1/Nrf2 ¹⁷</p> <p>Aumento da fosforilação oxidativa ¹⁷</p> <p>Melhoria da produção de ATP ¹⁷</p> <p>Redução de stress oxidativo e apoptose ¹⁷</p>
SH-SY5Y expostas a oligómeros de A β ¹	Polifenóis, curcumina ou resveratrol	<p>Inibição da agregação de Aβ; redução de danos oxidativos e apoptose</p> <p>Modulação de PI3K/Akt e AMPK</p> <p>Prevenção da hiperfosforilação da tau (inibição de GSK-3β e CDK5)</p>

Astrócitos humanos cultivados ⁹	EGCG	Redução de ERO induzidos por A β ^{6;9} Aumento de enzimas antioxidantes (HO-1, NQO1, SOD) ^{6;9} proteção mitocondrial e melhoria da bioenergética ⁹
Microglia ativada ⁸	EGCG	Inibição de NF- κ B; redução de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) ⁸ Diminuição da produção de ERO ⁸ Efeito anti-neuroinflamatório ⁸
Neurónios primários ⁶	EGCG	Aumento da clearance de tau hiperfosforilada ⁶ Indução de autofagia (\uparrow Beclin-1, LC3-II/I) ^{3;6} Proteção contra toxicidade oxidativa e agregação proteica ⁶

5.2 Estudos *in vivo* (modelos animais)

Os modelos animais têm sido amplamente utilizados para compreender os efeitos dos polifenóis do chá verde, em particular da EGCG, no contexto da DA e de outras doenças neurodegenerativas. ⁶ Destacam-se, entre estes, os modelos transgênicos de rato que expressam mutações humanas associadas à DA (por exemplo, APP/PS1) ⁶, bem como modelos farmacológicos induzidos por toxinas como o MPTP ¹ (para a doença de Parkinson) ¹⁸ ou o AlCl₃ (para toxicidade induzida por alumínio) ², utilizados como modelos de neurodegeneração e stress oxidativo.

Em ratinhos transgênicos APP/PS1, a administração crónica de EGCG resultou numa redução significativa da deposição de placas senis de A β , acompanhada de menor formação

de oligómeros solúveis neurotóxicos. ^{6; 8; 10} Paralelamente, verificou-se diminuição da hiperfosforilação da proteína tau em regiões como o hipocampo e o córtex, evidenciando uma modulação direta de dois dos principais processos patológicos da DA ⁶.

A nível funcional, a suplementação com EGCG em ratinhos submetidos a testes comportamentais, como o Morris Water Maze e o Y-Maze, revelou uma melhoria significativa do desempenho cognitivo, particularmente da memória espacial, sugerindo que os efeitos moleculares se traduzem em benefícios comportamentais. ⁴

Outro aspeto relevante diz respeito à atividade antioxidante. A EGCG aumentou a expressão de enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), restaurando o equilíbrio redox e diminuindo os níveis de peroxidação lipídica (avaliada por marcadores como o malondialdeído : MDA) ⁶. Também foi observado um aumento dos níveis de glutathione reduzida (GSH), um dos principais antioxidantes intracelulares. ⁹

Para além dos efeitos antioxidantes, os estudos em modelos animais demonstraram uma clara redução da neuroinflamação, evidenciada pela diminuição da ativação microglial (CD11b, Iba-1) e astrocitária (GFAP), bem como pela redução na libertação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Estes resultados demonstram que a EGCG atua simultaneamente sobre processos oxidativos inflamatórios associados à DA. ^{3; 8}

A nível mitocondrial, observou-se que a EGCG preserva a fosforilação oxidativa, reduz a libertação de citocromo c e promove a indução de autofagia, facilitando a remoção de proteínas mal conformadas.¹³

De forma semelhante, antioxidantes direcionados à mitocôndria, como o MitoTEMPO, demonstraram efeitos notáveis na proteção neuronal. Este composto atua como um mimético da superóxido dismutase (SOD), reduzindo a acumulação de ERO e atenuando o SO mitocondrial. estes resultados reforçam a importância da modulação do SO mitocondrial como estratégia relevante na proteção neuronal. ¹³

Outros antioxidantes testados em paralelo, como o resveratrol, a curcumina e a quercetina, também revelaram benefícios em modelos animais, mas em geral com efeitos mais limitados ou dirigidos a vias específicas.⁵

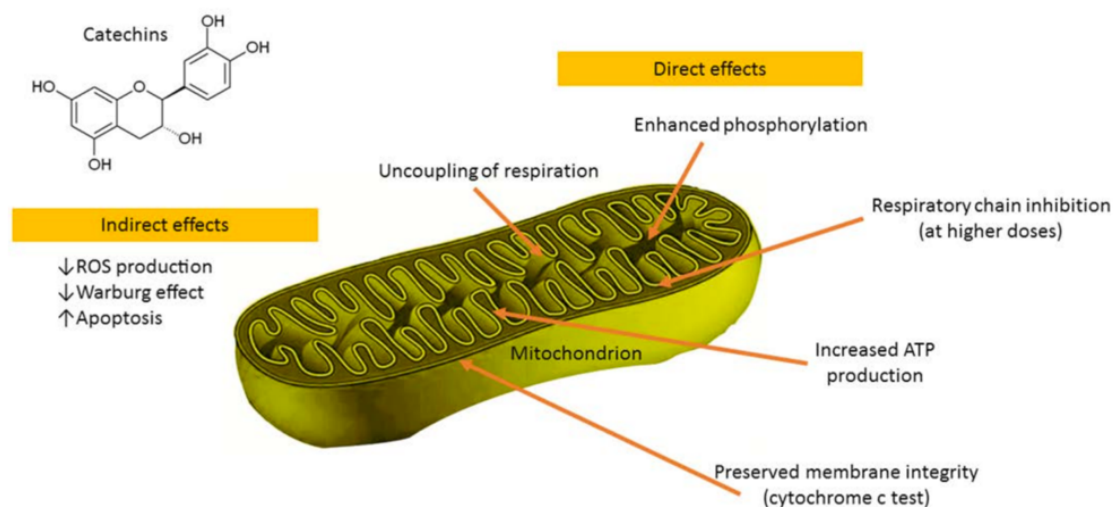


Figura 3 : Principais efeitos das catequinas nas funções mitocondriais Reproduzido de Bernatoniene et al., 2018. (licença CC BY) DOI: [10.3390/molecules23040965](https://doi.org/10.3390/molecules23040965)

De forma complementar, estudos com modelos transgênicos que sobre-expressam genes antioxidantes mitocondriais, como MCAT-Tg, Sod2-Tg e Prdx3-Tg, confirmaram que o reforço do sistema antioxidante endógeno reduz a neurodegeneração, preserva a função cognitiva e aumenta a longevidade.¹⁹

Contudo, alguns estudos destacam limitações importantes, como a biodisponibilidade reduzida da EGCG após administração oral, a sua rápida metabolização hepática e a dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica em quantidades suficientes^{5; 8}. Para ultrapassar estas barreiras, têm sido testadas estratégias inovadoras como nanoformulações (nanopartículas, lipossomas, microencapsulação)³, que demonstraram maior eficácia na entrega cerebral da EGCG e melhoraram os resultados em modelos de DA.⁸ Apesar dos efeitos benéficos observados, as limitações associadas à biodisponibilidade da EGCG podem limitar a sua eficácia clínica quando utilizada isoladamente, sugerindo que este composto poderá assumir maior relevância como estratégia preventiva ou adjuvante, particularmente em fases iniciais da Doença de Alzheimer.

Em síntese, os estudos *in vivo* reforçam que a EGCG apresenta um perfil neuroprotetor robusto, atuando em múltiplos alvos patológicos da DA: redução da deposição de A β ⁶, inibição da fosforilação da tau ³, diminuição do SO ⁴ e da inflamação, e melhoria da função cognitiva.³ Estas evidências sustentam o potencial translacional do chá verde e dos seus polifenóis como agentes coadjuvantes na prevenção ou retardamento da progressão da doença.

Tabela 2 : Efeitos da EGCG em Modelos Animais

Modelo Animal	Intervenção	Resultados principais
Ratinhos transgênicos APP/PS1 (modelo de Doença de Alzheimer)	Administração crónica de EGCG (EGCG (50 mg/kg) dos dois aos seis meses de idade; oral) ⁶	<p>Redução significativa da deposição de placas senis de Aβ ⁶</p> <p>Redução de oligómeros solúveis neurotóxicos ⁸</p> <p>Diminuição da hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo e córtex ⁶</p> <p>Melhoria do desempenho cognitivo (Morris Water Maze, Y-Maze) ⁴</p>
Modelos farmacológicos induzidos por MPTP (Doença de Parkinson) ¹⁸	EGCG (oral ou intraperitoneal)	<p>Aumento da sobrevivência de neurónios dopaminérgicos ¹⁸</p> <p>Redução da produção de ERO e do stress oxidativo mitocondrial ¹⁸</p> <p>Melhoria do desempenho motor (ex.: rotarod) ¹⁸</p> <p>Redução da libertação de citocromo C ¹⁸</p>

Modelos induzidos por AlCl₃ (toxicidade por alumínio) ²	EGCG (oral) (+ vinpocetine ou CoQ10) ²	Redução da produção de ERO ² Melhoria de marcadores antioxidantes (SOD, CAT, GPx) ² Proteção mitocondrial e redução da peroxidação lipídica ²
---	--	--

Modelos transgênicos MCAT-Tg, Sod2-Tg, Prdx3-Tg (reforço antioxidante mitocondrial) ¹⁹	Sobre-expressão de enzimas antioxidantes mitocondriais	Redução da neurodegeneração ¹⁹ Preservação da função cognitiva ¹⁹ Aumento da longevidade ¹⁹ Redução do stress oxidativo mitocondrial ¹⁹
Ratinhos tratados com EGCG + indutores de stress oxidativo (vários modelos) ^{2;4}	EGCG (doses variáveis)	Aumento de GSH ⁶ Diminuição de MDA ⁴ Aumento de SOD, CAT, GPx ² Redução de IL-1 β , IL-6, TNF- α (neuroinflamação) ^{2;6}

5.3 Ensaios clínicos e limitações

Apesar da evidência pré-clínica, os ensaios clínicos envolvendo polifenóis do chá verde, e em particular a EGCG, ainda são relativamente limitados, de pequena dimensão e frequentemente com resultados inconclusivos.³ Segundo Payne *et al.*, um dos primeiros ensaios clínicos registados (NCT00951834), envolvendo adultos idosos com diagnóstico de DA, teve como objetivo avaliar a capacidade da EGCG em inibir a agregação do A β e modular

enzimas envolvidas na sua metabolização.³ Apesar da relevância do racional experimental, os resultados não foram publicados, levantando dúvidas quanto à eficácia clínica observada.³

No mesmo trabalho, Payne *et al.* refere que outro estudo (NCT03978052), ainda em fase de recrutamento, procura testar o impacto da EGCG na prevenção primária da DA, assumindo que os fatores de risco modificáveis (como dieta, atividade física e perfil metabólico) podem ser modulados antes do aparecimento da patologia clínica.³ Este ensaio reflete uma mudança conceptual importante: a aposta em intervenções preventivas em vez de terapêuticas numa fase já avançada da doença.³

Adicionalmente, Payne *et al.* descreve um terceiro ensaio (NCT00461942), centrado na Doença de Parkinson de novo, testou a combinação EGCG/ECG em adultos a partir dos 30 anos.³ Também neste caso, não foram divulgados resultados consistentes, apontando para dificuldades na translação dos benefícios observados em modelos animais para seres humanos.³

Para além do chá verde, outros antioxidantes foram igualmente investigados. A vitamina E foi associada, em alguns estudos iniciais, a um atraso na progressão da DA,; mas ensaios posteriores não confirmaram o benefício, além de associarem doses elevadas a riscos cardiovasculares e hemorrágicos.⁵ A Vitamina C não demonstrou eficácia clínica clara, sugerindo que a prevenção da deficiência poderá ser mais relevante do que a suplementação.⁵ O MitoQ e ácido α -lipóico mostraram segurança em ensaios clínicos de pequena escala, mas sem impacto robusto em biomarcadores ou desfechos clínicos.¹³ Por sua vez a quercetina, luteína e zeaxantina revelaram melhorias discretas na função cognitiva em populações específicas, mas sem efeitos consistentes em ensaios de maior dimensão.^{5;15}

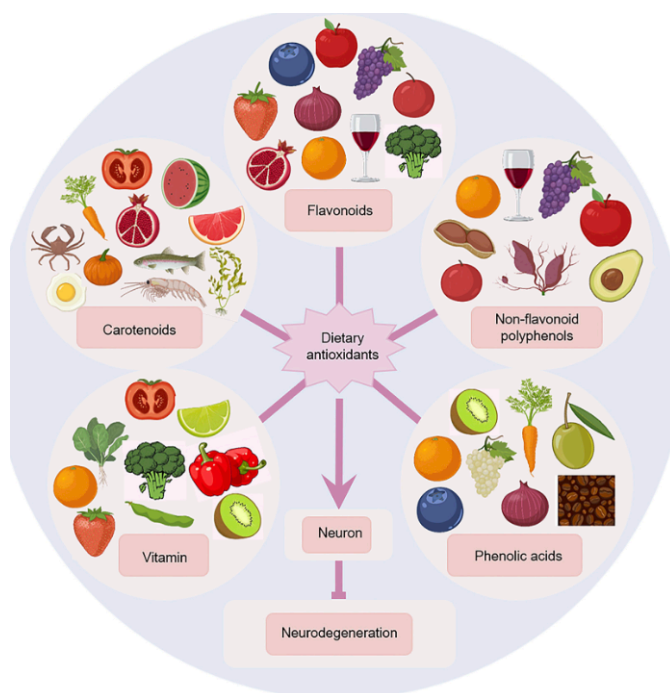


Figura 4 : Principais tipos e fontes alimentares de antioxidantes dietéticos Reproduzido de Feng et al., 2023 (licença CC BY-NC_ND) DOI: [10.1016/j.apsb.2023.07.010](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.07.010)

As principais limitações metodológicas identificadas prendem-se, em primeiro lugar, com a baixa biodisponibilidade oral da EGCG, resultante da sua rápida metabolização hepática e degradação intestinal.⁸ Acresce a dificuldade deste composto em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) em concentrações eficazes.⁸ Para além disso, estão ausentes biomarcadores robustos de SO e neuroinflamação que permitam avaliar de forma objetiva a resposta terapêutica.¹³

Finalmente, observa-se uma marcada heterogeneidade entre os ensaios clínicos, nomeadamente em termos de doses administradas, duração do tratamento⁸ e características da população⁶ (idade, comorbilidades, fase da doença).

Como consequência, os resultados obtidos até ao momento não permitem ainda considerar a EGCG ou outros antioxidantes dietéticos como monoterapia eficaz para a DA.^{3,7} No entanto, os dados pré-clínicos sustentam fortemente a hipótese de que estes compostos podem ser úteis em estratégias combinadas, seja em associação com fármacos convencionais⁸, seja em abordagens de prevenção primária que integrem nutrição, atividade física e modulação do estilo de vida.^{5,6}

Ainda assim, a transposição destes resultados para o contexto clínico tem revelado resultados inconsistentes, refletindo limitações como a baixa biodisponibilidade, a variabilidade das doses e heterogeneidade dos participantes, o que reforça a necessidade de formulações inovadoras (como nanoencapsulação),⁶ e de ensaios clínicos mais robustos.⁸

Tabela 3 : Resumo dos ensaios clínicos com EGCG

Identificação NCT	População	Intervenção	Resultados
NCT00951834 ³	Idosos (60+) na fase inicial da DA 21 participantes	Sunphenon® EGCG (Epigallocatequina-Galato)	Objetivo: avaliar propriedades antiagregação do Aβ e modulação de secretases. Resultados não publicados, limitando conclusões sobre eficácia clínica.
NCT03978052 ³	Idosos portadores de ApoE4 com declínio cognitivo subjetivo, uma população em risco aumentado de desenvolver DA; 200 participantes	Suplemento dietético EGCG + intervenção personalizada de estilo de vida	Objetivo: prevenção primária da DA através da modulação de fatores metabólicos e inflamatórios. Estado: em recrutamento.
NCT00461942 ³	Adultos (≥30 anos) com Doença de Parkinson de novo 480 participantes	EGCG/ECC (Epigallocatequina-Galato / Epicatequina-Galato)	Objetivo: avaliar eficácia e segurança na DP de novo. Sem resultados consistentes publicados, refletindo dificuldades translacionais.

VI. Discussão : Limitações e Perspetivas Futuras

Os dados compilados nesta revisão revelam um corpo substancial de evidência pré-clínica que suporta a hipótese de que os polifenóis do chá verde e, em particular, a EGCG exercem efeitos neuroprotectores multifacetados relevantes para a DA. ⁶ Estes efeitos incluem neutralização direta de espécies reativas, indução de vias antioxidantes adaptativas (p. ex. Nrf2/ARE) ⁸, redução da agregação de A β ⁶, modulação da fosforilação da tau ³, atenuação da neuroinflamação e preservação da função mitocondrial ⁸. Em modelos animais, estas alterações bioquímicas traduziram-se por vezes em melhorias comportamentais mensuráveis (p. ex. memória espacial) ⁶. Estes mecanismos sugerem que a EGCG poderá contribuir para a atenuação de processos patológicos centrais da Doença de Alzheimer, sobretudo quando integrada em abordagens multimodais de prevenção e intervenção nutricional.

Contudo, a tradução clínica destes resultados enfrenta obstáculos importantes que merecem uma análise crítica integrada.

6.1 Limitações farmacocinéticas e soluções

A EGCG apresenta baixa biodisponibilidade oral, elevada metabolização hepática por conjugação e degradação colónica, fatores que reduzem a fração da dose administrada que chega ao encéfalo.⁸ A capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) em concentrações eficazes permanece incerta. ⁸ Estas limitações farmacocinéticas explicam, em grande parte, a discrepância entre efeitos robustos *in vitro* / *in vivo* e resultados clínicos pouco consistentes. ⁸ Estratégias farmacotécnicas emergentes tal como nanopartículas, lipossomas, microencapsulação, e conjugação a vetores de transporte trans-BHE, mostram promessa pré-clínica e deverão ser prioritárias nas investigações futuras. ⁸

Adicionalmente, dados pré-clínicos detalhados demonstram que a baixa biodisponibilidade da EGCG resulta também da sua fraca absorção intestinal e da instabilidade intrínseca do composto.⁸ Em modelos de ratos Sprague-Dawley, estima-se que apenas cerca de 1,6% da dose oral seja absorvida, e que apenas 0,0003% a 0,45% alcance efetivamente os tecidos, incluindo o sistema nervoso central.⁸ Embora a EGCG consiga atravessar a BHE, fá-lo em quantidades muito reduzidas, insuficientes para reproduzir os efeitos neuroprotetores robustos observados em modelos experimentais.⁵

Neste contexto, a nanoencapsulação tem emergido como uma solução particularmente promissora.⁸ Em modelos APP^{swe}/PS1dE9, nanopartículas carregadas simultaneamente com EGCG e ácido ascórbico demonstraram uma eficácia terapêutica superior relativamente à EGCG livre⁵, sugerindo uma maior estabilidade, melhor distribuição e potencialmente maior entrega cerebral, ainda que a magnitude exata deste aumento não tenha sido quantificada. Estes achados reforçam a necessidade de desenvolver formulações nanotecnológicas capazes de otimizar a passagem trans-BHE, prolongar a meia-vida sistêmica e maximizar a acumulação cerebral da EGCG.⁸

6.2 Desenho e demografia dos ensaios clínicos

Muitos ensaios são de pequena dimensão, heterogêneos nos critérios de inclusão, com durações curtas e com *endpoints* variados (biomarcadores *vs* desfechos clínicos).⁵ Adicionalmente, o perfil dos participantes (idade, carga de comorbilidades, estágio da doença, genótipo APOE) influencia fortemente a resposta às intervenções.³ Ensaios multicêntricos, estratificados por fatores clínicos e genéticos e com *follow-up* prolongado, são necessários para avaliar de forma rigorosa eficácia e segurança.⁵

6.3 Janela terapêutica e estratégia de intervenção

A evidência sugere que intervenções precoces (pré-clínicas ou no comprometimento cognitivo ligeiro) têm maior probabilidade de sucesso do que tentativas em fases avançadas, onde a perda neuronal já é extensa.⁵ Assim, a investigação deve privilegiar

estudos preventivos e de intervenção em fases iniciais, bem como abordagens combinadas (nutrição, exercício, controlo metabólico) que poderão potenciar efeitos sinérgicos.³

6.3.1 Estratégias combinadas e sinergias terapêuticas plausíveis

Para além das limitações farmacocinéticas e metodológicas dos ensaios clínicos, a literatura recente aponta para a forte probabilidade de que os polifenóis do chá verde, e em particular a EGCG, exerçam maior eficácia quando integrados em abordagens combinadas, em vez de utilizados como monoterapia. A natureza multifatorial da DA sugere que intervenções sinérgicas podem amplificar a modulação de vias oxidativas, inflamatórias e proteostáticas.

A evidência pré-clínica descreve várias combinações promissoras, resumidas na tabela 4.

Tabela 4 : Sinergias terapêuticas potenciais com EGCG

Combinação Proposta	Mecanismos de Sinergia Potenciais
EGCG + Resveratrol	Ambos reduzem agregação de A β e modulam vias antioxidantes complementares. O resveratrol ativa SIRT1 e regula sobrevivência celular, enquanto a EGCG modula Nrf2/ARE e reduz oligómeros tóxicos. Estudos mostram neuroproteção sinérgica quando usados em concentrações subprotetoras. ⁵ Combinações com nanopartículas de selénio também reduziram neuroinflamação e OS em modelos de DA. ¹³
EGCG + Quercetina	A quercetina atravessa a Barreira Hematoencefálica (BHE) e exerce forte efeito antioxidante e antiapoptótico. Estudos demonstram proteção sinérgica (aumento de BCL-2) e complementaridade entre a redução de BACE1 pela quercetina e a ação anti-amiloide da EGCG. ^{1;8}
EGCG + Moduladores da Microbiota	A microbiota regula o metabolismo e a biodisponibilidade dos flavonoides. A EGCG modula AMPK e composição microbiana; probióticos/prebióticos podem aumentar absorção e reduzir inflamação sistémica, criando condições favoráveis ao SNC. ³ Abordagens direcionadas à ferroptose podem reforçar a ação antioxidante da EGCG. ¹

EGCG + Atividade Física / Estilo de Vida	O exercício físico melhora metabolismo energético, BDNF e neuroinflamação. A combinação com EGCG mostrou melhorias metabólicas em humanos. O ensaio clínico NCT03978052 avalia explicitamente EGCG com estilo de vida saudável como estratégia preventiva. ³
EGCG + Restrição Calórica	Ambos ativam AMPK, SIRT1 e processos de autofagia, sugerindo sinergia para a remoção de proteínas mal conformadas e estabilização metabólica. ³

Estas abordagens combinadas ilustram que o potencial terapêutico da EGCG poderá emergir de forma mais clara quando integrada em estratégias multidimensionais que incluam modulação metabólica, intervenções comportamentais e formulações farmacêuticas otimizadas. A investigação futura deverá priorizar ensaios clínicos que avaliem sistematicamente estas combinações em fases precoces da doença.

6.4 Biomarcadores e medidas de eficácia

A falta de biomarcadores fiáveis e sensíveis de SO e de restauração redox limita a avaliação objetiva dos efeitos biológicos de intervenções antioxidantes. O desenvolvimento e validação de painéis analíticos (marcadores plasmáticos, marcadores de BHE, imagens moleculares) é crucial para correlacionar exposição, farmacodinâmica e efeito clínico.¹³

6.5 Segurança, interações e considerações regulatórias

Embora a EGCG e o chá verde sejam globalmente bem tolerados em quantidades dietéticas, suplementos em doses elevadas ou formulações farmacológicas poderão apresentar riscos (p. ex. hepatotoxicidade idiossincrática, interação com fármacos). Avaliações toxicológicas rigorosas e monitorização em ensaios clínicos são essenciais.³

A translação dos dados pré-clínicos para a prática clínica implica também enfrentar exigências regulatórias e considerações éticas que condicionam o desenvolvimento de novas intervenções baseadas em polifenóis como a EGCG.⁵ Os ensaios clínicos precoces (Fases I e II) representam uma etapa essencial para a avaliação da segurança, farmacocinética e dose tolerável.⁵ Alguns destes estudos já foram conduzidos, como o ensaio NCT00951834 em pacientes com DA inicial e o NCT00461942 em doentes com Doença de Parkinson de novo³; no entanto, a ausência de resultados robustos demonstra a necessidade de protocolos mais rigorosos e de definições claras acerca das doses eficazes e seguras.^{3; 5} A determinação da dose ótima permanece um desafio central, não só devido à variabilidade interindividual, mas também pelas características farmacocinéticas desfavoráveis da EGCG, que apresenta absorção intestinal limitada, elevada metabolização hepática e degradação colônica, fatores que reduzem significativamente a fração biodisponível e dificultam a obtenção de concentrações terapêuticas no sistema nervoso central.^{5; 6}

A introdução de novas formulações, incluindo nanoencapsulação, lipossomas ou conjugados com vetores de transporte trans-BHE, exige um escrutínio regulatório particularmente rigoroso.⁸ Para que estas estratégias avancem para ensaios clínicos de maior escala, as entidades reguladoras requerem dados detalhados sobre toxicidade, biocompatibilidade, estabilidade, mecanismos de distribuição e impacto em órgãos-alvo.⁸ Estes requisitos são ainda mais rigorosos em populações vulneráveis, como doentes com DA, nos quais as capacidades cognitivas limitadas reforçam a necessidade de assegurar consentimento informado, monitorização contínua da segurança e uma avaliação clara da relação risco-benefício.⁵

Adicionalmente, todos os estudos envolvendo compostos experimentais, sobretudo nanopartículas ou formulações inovadoras, dependem da aprovação prévia de uma Comissão de Ética em Investigação.⁵ Os protocolos devem incluir justificações robustas para a intervenção, definição clara dos regimes posológicos, métodos válidos para avaliar biomarcadores de stress oxidativo e inflamação, e garantias de proteção dos participantes.⁵ Assim, a evolução desta área depende não só de avanços científicos, mas também da capacidade de integrar estas exigências regulatórias e éticas de forma consistente e rigorosa.⁵

6.6 Recomendação prática para integração crítica

Em síntese, a evidência pré-clínica posiciona a EGCG como um candidato promissor de ação multifatorial. Contudo, antes de qualquer recomendação clínica robusta, é necessário:

- desenvolver formulações que assegurem entrega cerebral adequada ⁵
- desenhar ensaios clínicos de grande dimensão com critérios de inclusão homogêneos e *endpoints* coerentes ^{6;13}
- identificar subgrupos de doentes potencialmente mais responsivos (ex: perfis genéticos ou metabólicos específicos) ⁶
- explorar estratégias combinadas que integrem intervenções farmacológicas e modificações do estilo de vida. ³

O avanço científico nesta área dependerá de abordagens multidisciplinares envolvendo farmacêuticos, neurocientistas, clínicos, especialistas em nanotecnologia e metodólogos. Apenas através de investigação coordenada e metodologicamente rigorosa será possível clarificar o real potencial terapêutico dos polifenóis do chá verde na DA. ^{5;8}

VII. Conclusão

7.1 Principais achados da revisão

A presente dissertação permitiu sistematizar e analisar criticamente a evidência disponível sobre o papel de antioxidantes dietéticos, em particular os polifenóis do chá verde, na prevenção e modulação das doenças neurodegenerativas, com especial enfoque na DA.

O stress oxidativo foi identificado como um dos mecanismos centrais da fisiopatologia da Doença de Alzheimer, interagindo de forma bidirecional com processos como a deposição de A β , a fosforilação da tau, a neuroinflamação crónica e a disfunção mitocondrial. Neste contexto, a epigallocatequina-3-galato (EGCG) destacou-se pela sua ação multifatorial, que inclui:

- eliminação direta de espécies reativas de oxigénio (ERO) e nitrogénio (RNS)
- ativação de vias antioxidantes endógenas (Nrf2/ARE)
- inibição de processos pró-inflamatórios (NF- κ B)
- modulação da autofagia
- prevenção da agregação de A β e tau hiperfosforilada
- proteção mitocondrial e antiapoptóticos.

Os estudos *in vitro* demonstraram de forma consistente estes efeitos, enquanto os modelos *in vivo* confirmaram melhorias ao nível do OS, da inflamação e até da função cognitiva. Estes dados pré-clínicos reforçam o interesse dos polifenóis do chá verde como candidatos promissores no contexto da neuroproteção.

7.2 Limitações identificadas

Contudo, os ensaios clínicos em humanos permanecem escassos, frequentemente de pequena dimensão e com resultados ainda inconclusivos, refletindo barreiras

significativas relacionadas com a biodisponibilidade oral da EGCG, a sua rápida metabolização e a dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica.

Assim, a translação do potencial terapêutico dos polifenóis do chá verde para a prática clínica depende do desenvolvimento de estratégias farmacotécnicas inovadoras (nanopartículas, lipossomas, conjugação a transportadores), da realização de ensaios clínicos multicêntricos, de grande escala e com desenho metodológico robusto, bem como da definição de biomarcadores fiáveis que permitam monitorizar os efeitos antioxidantes e neuroprotetores em humanos.

7.3 Implicações práticas para a Farmácia

Do ponto de vista das Ciências Farmacêuticas, os resultados desta revisão evidenciam várias oportunidades de intervenção:

Aconselhamento farmacêutico fundamentado sobre o uso de suplementos contendo EGCG, incluindo potenciais interações medicamentosas e riscos associados a doses elevadas.

Avaliação da segurança e da relação benefício–risco no contexto do autocuidado e do uso de nutracêuticos pela população.

Desenvolvimento de novas formulações, especialmente nanoestruturadas, que melhorem a estabilidade e biodisponibilidade da EGCG.

Participação na educação para a saúde, integrando orientações sobre alimentação, antioxidantes naturais e estilos de vida protetores contra neurodegeneração.

Este enquadramento reforça o contributo essencial do farmacêutico na interface entre evidência científica, prática clínica e inovação terapêutica.

7.4 Futuras linhas de investigação

Em perspetiva, a EGCG e outros polifenóis do chá verde deverão ser encarados não como monoterapia isolada, mas como adjuvantes promissores em estratégias combinadas,

associando intervenções nutricionais, farmacológicas e de estilo de vida (atividade física, restrição calórica, controlo metabólico).

O futuro da investigação deverá privilegiar:

- melhorias farmacotécnicas que superem limitações de biodisponibilidade
- identificação e validação de biomarcadores sensíveis
- ensaios clínicos rigorosos e de larga escala
- exploração de sinergias terapêuticas com outros compostos ou intervenções comportamentais

7.5 Considerações finais

Para além de sintetizar a evidência científica existente, esta dissertação contribuiu para:

- identificar lacunas metodológicas na investigação atual;
- integrar resultados provenientes de estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos;
- propor direções concretas para investigação futura;
- reforçar a relevância translacional e farmacêutica dos polifenóis do chá verde.

Em suma, o chá verde representa uma fonte natural valiosa de compostos bioativos com potencial neuroprotetor, embora a sua aplicação clínica ainda exija investigação adicional.

Embora sejam necessários mais estudos clínicos robustos, a evidência atual sustenta o potencial da EGCG como composto bioativo relevante no contexto da neuroproteção, particularmente em estratégias preventivas ou complementares na Doença de Alzheimer

VIII. ANEXOS

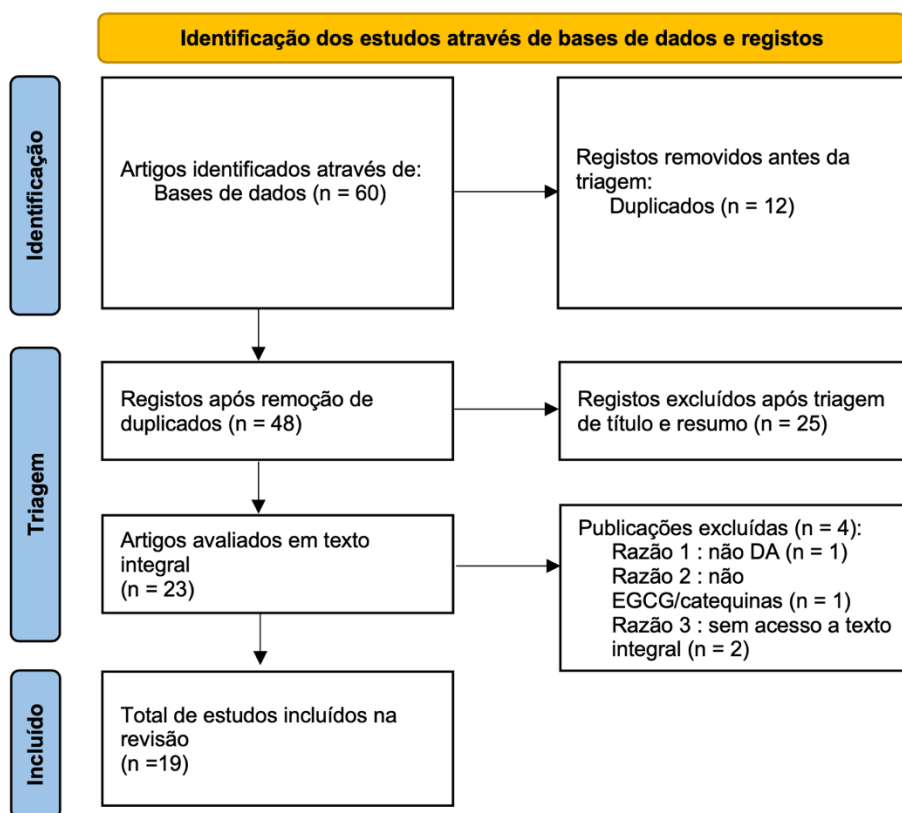


Figura 5: Fluxograma de seleção dos artigos (PRISMA)

IX. Bibliografia

1. Zhu Y, Tian M, Lu S, Qin Y, Zhao T, Shi H, et al. The antioxidant role of aromatic plant extracts in managing neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Brain Research Bulletin*. 2025 Mar 1;222:111253.
2. Da promessa à efetiva criação do Plano Nacional para as demências - Associação Alzheimer Portugal [Internet]. [cited 2025 Oct 15]. Available from: <https://alzheimerportugal.org/da-promessa-a-efetiva-criacao-do-plano-nacional-para-as-demencias/>
3. Payne A, Nahashon S, Taka E, Adinew GM, Soliman KFA. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules*. 2022 Feb 25;12(3):371.
4. Kim MJ, Hwang ES, Kim KJ, Maeng S, Heo HJ, Park JH, et al. Anti-Amnesic Effects of Epigallocatechin Gallate on Scopolamine-Induced Learning and Memory Dysfunction in Sprague-Dawley Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 21;11(1):1.
5. Feng J, Zheng Y, Guo M, Ares I, Martínez M, Lopez-Torres B, et al. Oxidative stress, the blood–brain barrier and neurodegenerative diseases: The critical beneficial role of dietary antioxidants. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023 Oct 1;13(10):3988–4024.
6. Prasanth MI, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C, Tencomnao T. A Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*. 2019 Feb 23;11(2):474.
7. Rudrapal M, Khairnar SJ, Khan J, Dukhyil AB, Ansari MA, Alomary MN, et al. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Front Pharmacol*. 2022;13:806470.
8. Capasso L, De Masi L, Sirignano C, Maresca V, Basile A, Nebbioso A, et al. Epigallocatechin Gallate (EGCG): Pharmacological Properties, Biological Activities and Therapeutic Potential. *Molecules*. 2025 Feb 1;30(3):654.
9. Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules*. 2018 Apr 20;23(4):965.
10. Du F, Zhou L, Jiao Y, Bai S, Wang L, Ma J, et al. Ingredients in Zijuan Pu'er Tea Extract Alleviate β -Amyloid Peptide Toxicity in a *Caenorhabditis elegans* Model of Alzheimer's Disease Likely through DAF-16. *Molecules*. 2019 Feb 18;24(4):729.
11. Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, et al. Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol Aging*. 2007 Oct;28(10):1493–506.
12. Engelhardt E, Resende E de PF, Gomes KB. Physiopathological mechanisms underlying Alzheimer's disease: a narrative review. *Dement Neuropsychol*. 18:e2024VR01.

13. Lee KH, Kim UJ, Lee BH, Cha M. Safeguarding the brain from oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025 Jan 1;226:143–57.
14. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer’s Disease. *BioDrugs*. 2024;38(1):5–22.
15. Fatima MT, Bhat AA, Nisar S, Fakhro KA, Al-Shabeeb Akil AS. The role of dietary antioxidants in type 2 diabetes and neurodegenerative disorders: An assessment of the benefit profile. *Heliyon*. 2022 Dec 30;9(1):e12698.
16. Ru Q, Xiong Q, Tian X, Chen L, Zhou M, Li Y, et al. Tea Polyphenols Attenuate Methamphetamine-Induced Neuronal Damage in PC12 Cells by Alleviating Oxidative Stress and Promoting DNA Repair. *Front Physiol*. 2019 Dec 5;10:1450.
17. Qi G, Mi Y, Wang Y, Li R, Huang S, Li X, et al. Neuroprotective action of tea polyphenols on oxidative stress-induced apoptosis through the activation of the TrkB/CREB/BDNF pathway and Keap1/Nrf2 signaling pathway in SH-SY5Y cells and mice brain. *Food Funct*. 2017 Dec 13;8(12):4421–32.
18. Xu Q, Langley M, Kanthasamy AG, Reddy MB. Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease¹. *The Journal of Nutrition*. 2017 Oct 1;147(10):1926–31.
19. Nguyen HVM, Ran Q, Salmon AB, Bumsoo A, Chiao YA, Bhaskaran S, et al. Mouse models used to test the role of reactive oxygen species in aging and age-related chronic diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024 Nov 20;225:617–29.

