Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

O potencial neuroprotetor da polidatina e quercetina em doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática

The neuroprotective potential of polydatin and quercetin in neurodegenerative diseases: a systematic review

El potencial neuroprotector de la polidatina y la quercetina en enfermedades neurodegenerativas: una revisión sistemática

Ana Jhoice de Santana Ferreira[1], Samara da Silva Gomes[2], Renatta Priscilla Ferreira Silva[1], Pedro Lucas Pereira de Mendonça[2], Noemia Pereira da Silva Santos[1], Mariane Cajuba de Britto Lira Nogueira[1], Pabyton Gonçalves Cadena[1,2].

RESUMO

Objetivo: Revisar sistematicamente as evidências científicas sobre o potencial neuroprotetor da polidatina e da quercetina em doenças neurodegenerativas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa e descritiva, realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os descritores MeSH e DeCS combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025. **Resultados:** Foram selecionados 9 estudos acerca da temática, sendo extraídos: o antioxidante, o título e o ano de publicação, o objetivo, a metodologia, o mecanismo de ação e a conclusão para a realização da análise. Os resultados indicaram que a polidatina e a quercetina apresentaram atividades neuroprotetoras consideradas relevantes, atuando na modulação de vias biológicas associadas à neurodegeneração e na atenuação de sintomas. **Considerações finais:** Os dados analisados fortalecem que os antioxidantes são uma alternativa promissora, com uma gama de atividades, não apenas minimizando sintomas das doenças neurodegenerativas e os efeitos colaterais causados pelos fármacos atuais, mas também de modular os processos biológicos que conduzem à neurodegeneração.

Palavras-chave: Antioxidantes, Flavonóides, Neurodegeneração, Terapias antioxidantes.

ABSTRACT

Objective: To systematically review the scientific evidence on the neuroprotective potential of polydatin and quercetin in neurodegenerative diseases. **Methods:** This is a qualitative and descriptive systematic review conducted in the PubMed and SciELO databases, using MeSH and DeCS descriptors combined with Boolean operators. Studies published between 2020 and 2025 were included. **Results:** Nine studies on the topic were selected, from which the following data were extracted: the antioxidant, title and year of publication, objective, methodology, mechanism of action, and conclusion for analysis. The results indicate that polydatin and quercetin exhibit neuroprotective activities considered relevant, acting in the modulation of biological pathways associated with neurodegeneration and in the attenuation of symptoms. **Conclusion:** The analyzed data

[1] Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde (PPGBAS), Recife – PE.
[2] Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife – PE.

SUBMETIDO EM: 3/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

strengthen the evidence that antioxidants are a promising alternative, with a range of activities, not only minimizing symptoms of neurodegenerative diseases and the side effects caused by current drugs but also modulating the biological processes that lead to neurodegeneration.

Keywords: Antioxidants, Flavonoids, Neurodegeneration, Antioxidant therapies.

RESUMEN

Objetivo: Revisar sistemáticamente las evidencias científicas sobre el potencial neuroprotector de la polidatina y la quercetina en enfermedades neurodegenerativas. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática cualitativa y descriptiva, realizada en las bases de datos PubMed y SciELO, utilizando descriptores MeSH y DeCS combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios publicados entre 2020 y 2025. **Resultados:** Se seleccionaron nueve estudios sobre la temática, de los cuales se extrajeron: el antioxidante, el título y el año de publicación, el objetivo, la metodología, el mecanismo de acción y la conclusión para la realización del análisis. Los resultados indican que la polidatina y la quercetina presentan actividades neuroprotectoras consideradas relevantes, actuando en la modulación de vías biológicas asociadas a la neurodegeneración y en la atenuación de los síntomas. **Conclusión:** Los datos analizados refuerzan que los antioxidantes son una alternativa prometedora, con una gama de actividades, no solo minimizando los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas y los efectos secundarios causados por los fármacos actuales, sino también modulando los procesos biológicos que conducen a la neurodegeneración.

Palabras clave: Antioxidantes, Flavonoides, Neurodegeneración, Terapias antioxidantes.

INTRODUÇÃO

Globalmente, os distúrbios neurodegenerativos apresentam um crescimento expressivo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), apenas no ano de 2021 existiam 55 milhões de indivíduos afetados com algum tipo de distúrbios neurodegenerativos, com uma estimativa de 10 milhões de novos casos por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), surgindo uma necessidade progressiva por recursos na área da saúde.

Diante deste cenário, as doenças neurodegenerativas representam um desafio crescente à saúde pública, acarretado principalmente pelo avanço progressivo dos sintomas, dos impactos funcionais, afetando diretamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (RADAKOVIC R, et al., 2024). Além disso, os impactos financeiros, tanto para os sistemas públicos de saúde quanto para as famílias, se tornam um fator de necessidade na busca por estratégias eficazes visando reduzir o impacto econômico e social (ZAHRA W, et al., 2019).

As doenças neurodegenerativas representam uma das principais causas de incapacidade e mortalidade em indivíduos da terceira idade, indicando um desafio para a medicina moderna que enfrenta o envelhecimento e em paralelo a ausência de terapias curativas (CARROLL WM, 2019). Atualmente, os compostos naturais com propriedades neuroprotetoras, capacidade de modular as vias oxidativas (LEE KH, et al., 2020), reduzir a apoptose neuronal (CHEN B, et al., 2020) e inibir agregados proteicos tóxicos (HENRÍQUEZ G, et al., 2020) estão se mostrando uma alternativa promissora.

Entre esses compostos, polidatina (glicosídeo do resveratrol, presente em *Polygonum cuspidatum*) e a quercetina (flavonóide encontrado em chá verde) apresentaram capacidade de modular vias oxidativas, inflamatórias e apoptóticas, oferecendo potenciais benefícios na prevenção e tratamento de distúrbios neurodegenerativos (BHEEREDDY P, et al., 2021). Esses antioxidantes têm sido extensivamente estudados por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), ativar vias como Nrf2 (fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2) e SIRT1 (sirtuína 1), e exibir efeitos sinérgicos em modelos pré-clínicos (CHIANG MC, et al., 2025; CUI Z, et al., 2022).

Os compostos foram selecionados, dentre os diversos antioxidantes naturais, devido ao seu perfil farmacológico considerado amplo, que vai além da simples neutralização de espécies reativas de oxigênio, envolvendo a modulação integrada de vias inflamatórias, disfunção mitocondrial, regulação apoptótica e atividade enzimática celular (HENRÍQUEZ G, et al., 2020; CUI Z, et al., 2022; CHIANG MC, et al., 2025). Tais características multifuncionais conferem à polidatina e à quercetina uma maior relevância em doenças neurodegenerativas multifatoriais, nas quais múltiplos mecanismos patogênicos coexistem e se potencializam, tornando estratégias terapêuticas isoladas menos eficazes e reforçando a necessidade de abordagens com alvos moleculares múltiplos e sinérgicos (CARROLL WM, 2019; BHEEREDDY P, et al., 2021).

Nesse panorama, o presente estudo terá como foco principal três condições específicas: a Doença de Alzheimer, o Transtorno do Espectro Autista e a Doença de Parkinson, com o objetivo de avaliar o potencial dos antioxidantes como agentes neuroprotetores, principalmente diante das limitações dos fármacos atuais, que acarretam efeitos colaterais indesejados (CHIANG MC, et al., 2025). Neste sentido, a busca por alternativas, a exemplo dos compostos naturais, é de grande relevância. Com isso, realizamos um estudo que busca revisar as evidências científicas atuais, compreendendo as perspectivas desses antioxidantes com ação neuroprotetora, identificando as possíveis lacunas e propondo direções futuras para inovação tecnológica, contribuindo para o avanço de intervenções preventivas e terapêuticas em neurociências.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática qualitativa e descritiva, para analisar as evidências científicas disponíveis sobre as ações de antioxidantes naturais em doenças neurodegenerativas. Foram utilizadas as bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

A estratégia de busca utilizou descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos (“AND” e “OR”) para aprimorar a precisão e padronização dos resultados. Os termos empregados foram: “antioxidants”, “polydatin”, “quercetin”, “neurodegenerative”, “Alzheimer”, “Autism” e “Parkinson”. Foram consideradas publicações entre 2020 e 2025, com foco em evidências recentes e consolidadas.

O Protocolo (nº CRD420261322143) foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). O processo de seleção foi conduzido em etapas sequenciais:

1. Identificação dos estudos por meio da busca inicial nas bases, resultando em registros;
2. Remoção dos documentos inelegíveis, que não se enquadraram nos critérios pré-estabelecidos, por ferramenta de automação baseada em inteligência artificial (ChatGPT, OpenAI);
3. Triagem manual dos estudos, sendo realizado a leitura de títulos e resumos, com exclusão de duplicatas e artigos não relacionados;
4. Seleção final, mediante leitura integral dos textos elegíveis;
5. Extração e análise dos dados, destacando os principais achados sobre a atividade antioxidante e os efeitos neuroprotetores dos compostos estudados.

Os critérios de inclusão envolveram: estudos originais publicados entre 2020 e 2025 e abordagem direta sobre mecanismos antioxidantes dos efeitos neuroprotetores da polidatina ou da quercetina em contextos de doenças neurodegenerativas. Foram excluídos: resumos, editoriais, revisões narrativas, dissertações, teses, monografias, estudos sem relação direta com os antioxidantes ou com doenças neurodegenerativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

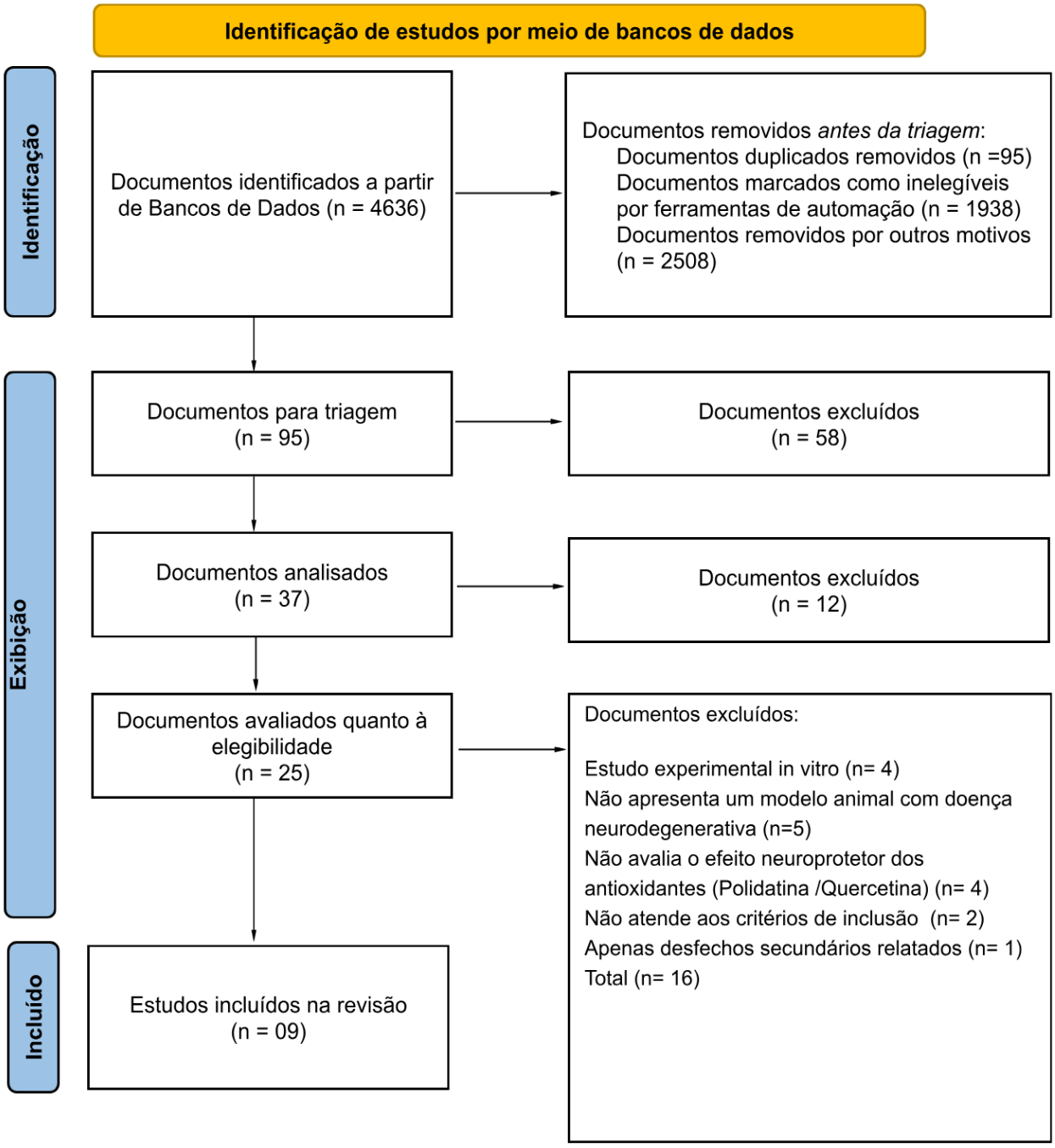
Inicialmente, foram identificados 4636 artigos, sendo removidos 4541 antes da triagem automatizada por inteligência artificial. Dos 95 estudos que foram triados de forma manual, 58 foram excluídos na leitura de

títulos e resumos. Na etapa de leitura completa, 12 foram excluídos, permanecendo 25 elegíveis, dos quais 16 foram removidos por critérios específicos descritos na **Figura 1**.

Os 9 artigos que foram incluídos, apresentaram alta relevância científica, atualidade (2020–2025), consistência metodológica e complementaridade entre si, abordando diferentes mecanismos neuroprotetores, como modulação oxidativa, inflamatória e apoptótica, fortalecendo a robustez e a confiabilidade da realização da revisão sistemática.

Os estudos selecionados acerca da temática, sendo extraídos: o antioxidante, o título e o ano de publicação, o objetivo, a metodologia, o mecanismo de ação e conclusão para compor o **Quadro 1**, os antioxidantes, polidatina e quercetina, foram inseridos em ordem cronológica no quadro.

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Ferreira AJS, et al., 2026.

Quadro 1 - Síntese dos artigos selecionados.

Antioxidante	Autor/ano	Objetivo	Metodologia	Mecanismo de ação	Conclusão
Polidatina	Zhang S, et al. (2020).	Analisar a ação inibitória da polidatina (PLD) no processo de degeneração neuronal dopaminérgica precoce que foi induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP).	A PLD foi avaliada em camundongos tratados com MPTP. Foram analisados a perda de neurônios na substância negra e no corpo estriado, a apoptose neuronal, a função motora e o metabolismo cerebral de glicose e ATP.	A PLD atuou na melhoria do metabolismo da glicose e restauração dos níveis de ATP nos neurônios, contribuindo para proteção das células dopaminérgicas, redução do apoptose e melhora da função motora.	A PDL demonstrou efeito neuroprotetor contra a degeneração precoce induzida por MPTP, se tornando um potencial terapêutico na prevenção e tratamento da doença de Parkinson.
Polidatina	Bai H, et al. (2020).	Investigar o efeito de neuro proteção de Pol em células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) usando modelos de Parkinson ambientais e genéticos.	Células dopaminérgicas humanas (SH-SY5Y) foram tratadas com rotenona para induzir disfunção mitocondrial, sendo expostas à PLD. Sendo avaliado a viabilidade celular, função mitocondrial, estresse oxidativo, autofagia e fusão mitocondrial.	A PLD exerceu efeito neuroprotetor, reduzindo estresse oxidativo e morte celular, restaurando a função mitocondrial e autofagia. Sua ação depende parcialmente do gene Atg5, indicando envolvimento da via autofágica e regulação da fusão mitocondrial.	A PLD se mostrou um potencial terapêutico na doença de Parkinson, ao proteger neurônios dopaminérgicos contra a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo.
Polidatina	Zhang H, et al. (2022).	Investigar os mecanismos independentes de Nrf2 subjacentes ao papel da polidatina no atendimento de funções antioxidantes e neuroprotetoras.	Foi utilizado neurônios corticais primários de camundongos e células N2a expostos ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para induzir estresse oxidativo, avaliando o efeito da polidatina sobre morte celular, função mitocondrial, produção de espécies reativas de oxigênio, fosforilação de AKT/CREB, níveis de neuroglobina (Ngb) e atividade transcricional por ensaio de luciferase, além de testar a supressão de Ngb.	A polidatina ativa a via de sinalização AKT/CREB, aumenta a transcrição e a expressão da neuroglobina (Ngb) por meio da maior ligação de CREB ao promotor de Ngb, reduz a disfunção mitocondrial e a produção de espécies reativas de oxigênio e, assim, inibe a morte neuronal induzida por H_2O_2.	A polidatina protege as células neuronais contra o estresse oxidativo ativando a sinalização CREB/Ngb, demonstrando potencial neuroprotetor para doenças neurodegenerativas.
Polidatina	Phukan BC, et al. (2024).	Analisar a ação da polidatina na reposição de dopamina e na neuroproteção dopaminérgica para revelar seu potencial como um candidato a fármaco para a doença de Parkinson.	A simulação de encaixe molecular da polidatina com as enzimas catabolizadoras de dopamina MAO-B e COMT, bem como cPLA2, juntamente com seus respectivos inibidores conhecidos, foi realizada usando o pacote Molegro Virtual Docker (MVD).	A polidatina atua por inibição dupla das enzimas MAO-B e COMT, responsáveis pela degradação da dopamina, favorecendo assim sua reposição e manutenção nos neurônios dopaminérgicos.	A polidatina demonstrou eficácia como um potente agente de reposição de dopamina ao inibir suas enzimas metabolizadoras, além de ter eficácia contra a neuroinflamação.

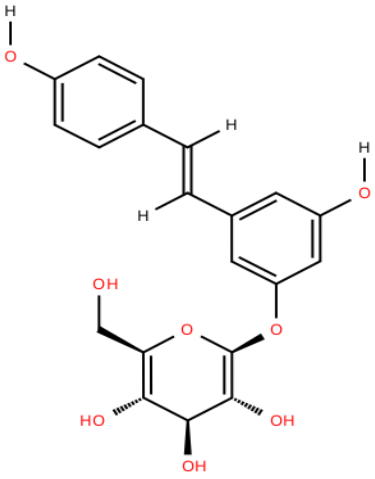
Antioxidante	Autor/ano	Objetivo	Metodologia	Mecanismo de ação	Conclusão
Polidatina	Zarneshan SN, et al. (2025).	Investigar o potencial terapêutico e os mecanismos de ação da polidatina contra a doença de Alzheimer em ratos.	A doença de Alzheimer foi induzida por cloreto de alumínio ($AlCl_3$) em ratos, divididos em grupos controle e tratados com polidatina (5, 10 e 20 mg/kg). Foram realizados testes comportamentais, análises de estresse oxidativo (GSH, CAT, nitrito, MMPs) e avaliação histológica do hipocampo.	Atua por mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios, elevando os níveis de glutationa (GSH) e catalase (CAT), reduzindo o nitrito e modulando as metaloproteinases diminuindo a MMP-9 (pró-inflamatória) e aumentando a MMP-2 (anti-inflamatória).	A polidatina melhorou os déficits cognitivos e comportamentais em ratos com doença de Alzheimer induzida, atuando por meio das defesas antioxidantes e da redução da neuroinflamação.
Quercetina	Wu X, et al. (2021).	Identificar as propriedades neuroprotetoras da quercetina e investigar os diferentes mecanismos de ação entre níveis baixos e altos da substância.	Exposição de zebrafish adultos a quercetina em concentrações de 1 µg/L (baixo nível) e 1000 µg/L (alto nível). Avaliação do estresse oxidativo cerebral e dos neurotransmissores.	Baixos níveis de quercetina ativam vias neuroprotetoras, enquanto altos níveis induzem estresse celular e comprometem a proteostase, relacionados a doenças neurodegenerativas.	Baixos níveis de quercetina são neuroprotetores, mas altos níveis apresentam risco neurotóxico e podem favorecer doenças neurodegenerativas.
Quercetina	Madiha S, et al. (2021).	Identificar os efeitos da quercetina nos déficits motores e não motores induzidos por rotenona e nas alterações neuroquímicas no modelo de DP em ratos, com relevância para os efeitos antioxidantes da quercetina.	Utilizou ratos Wistar machos expostos à rotenona (1,5 mg/kg/dia, s.c., por 21 dias) para induzir um modelo de Doença de Parkinson, sendo tratados com quercetina (50 mg/kg/dia, via oral) em regimes de pré e pós-tratamento. Foram aplicados testes comportamentais para avaliar funções motoras, cognitivas e emocionais, além de análises bioquímicas cerebrais dos marcadores de estresse oxidativo, neurotransmissores e atividade de enzimas antioxidantes.	A suplementação de quercetina melhora os níveis de neurotransmissores ao atenuar o estresse oxidativo por meio do aumento da atividade das enzimas antioxidantes e, portanto, melhora a atividade motora, as funções cognitivas e reduz o comportamento depressivo.	A suplementação de quercetina atenuou os efeitos neurotóxicos da rotenona, melhorando os déficits motores e não motores e restaurando o equilíbrio oxidativo cerebral. O tratamento aumentou a atividade da SOD e os níveis de GSH, enquanto reduziu a lipoperoxidação e normalizou a atividade de CAT e GPx, protegendo os neurônios contra o estresse oxidativo.
Quercetina	Elreedy HA, et al. (2023).	Destacar o efeito de neuro proteção da quercetina sobre genes marcadores da doença de Alzheimer induzida por cloreto de alumínio ($AlCl_3$) em ratos.	Ratos machos Wistar foram divididos em três grupos: controle (veículo), $AlCl_3$ e $AlCl_3$ + quercetina (50 mg/kg). O tratamento foi administrado por 60 dias consecutivos. Foram realizados testes comportamentais e análises de expressão gênica por qPCR para avaliar os efeitos da quercetina.	A quercetina reduziu os níveis de proteínas associadas à patogênese da Alzheimer proteína precursora amiloide (APP), enzima conversora de β-amiloide (BACE1) e presenilina I (PSEN1), contribuindo para a proteção neuronal.	A quercetina demonstrou propriedades neuroprotetoras, possivelmente ao modular genes-chave relacionados à doença de Alzheimer, atenuando déficits de memória e retardando a progressão do comprometimento cognitivo.
Quercetina	Kiliç KD, et al. (2025).	Analisar os efeitos neuroprotetores da quercetina, particularmente sua capacidade de modular a IL-13 cerebral e outros marcadores inflamatórios.	Modelo de TEA induzido em 30 ratos por PPA (250 mg/kg/dia, 5 dias), divididos em controle, PPA+salina e PPA+quercetina, tratados por 15 dias e avaliados por testes comportamentais, análises bioquímicas (MDA, TNF-α, IL-13) e histológicas (neurônios e células de Purkinje).	O efeito neuroprotetor ao reduzir o estresse oxidativo, inibir a neuroinflamação (redução de TNF-α e IL-13 e modulação da microglia), preservar neurônios e células de Purkinje e, consequentemente, melhorar os comportamentos sociais e cognitivos relacionados ao TEA.	A quercetina exerce seus efeitos neuroprotetores ao atingir o estresse oxidativo e a neuroinflamação, prevenindo assim a perda de células neuronais e aliviando os déficits comportamentais associados aos transtornos do espectro autista.

Fonte: Ferreira AJS, et al., 2026.

Polidatina

A polidatina, possui a fórmula molecular $C_{20}H_{22}O_8$ (**Figura 2**), é um precursor natural do resveratrol, possuindo uma ampla ação neuroprotetora, principalmente em modelos de doença Parkinson e Alzheimer (ZARNESHAN SN, et al., 2025). Os estudos que foram selecionados para síntese apontaram que existem convergências acerca dos efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e da neurotransmissão dopaminérgica, além da sua capacidade de combater disfunções mitocondriais, estresse oxidativo e perda dopaminérgica (BAI H, et al., 2020; ZHANG S, et al., 2020; ZHANG H, et al., 2022; PHUKAN BC, et al., 2024; ZARNESHAN SN, et al., 2025).

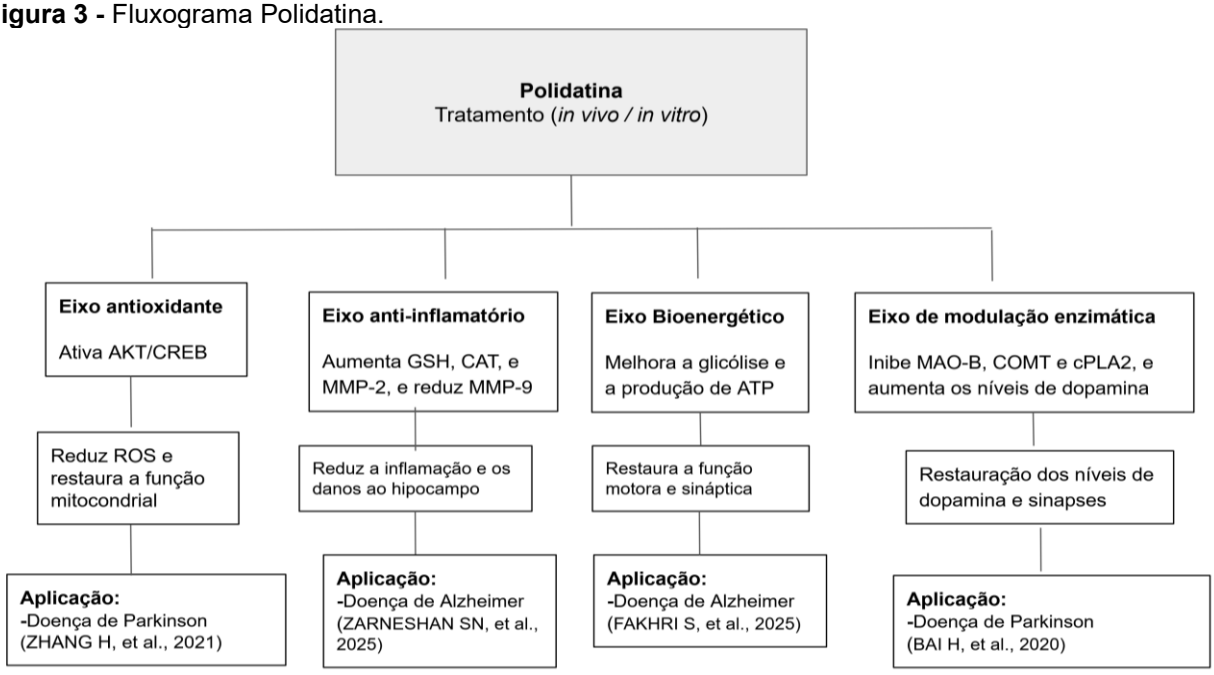
Figura 2 - Estrutura molecular da polidatina.



Nota: Gerado em: https://app.molview.com/. Acessado em: 15 de fevereiro de 2026. **Fonte:** Ferreira AJS, et al., 2026.

Divergindo de outros antioxidantes, que enfatizam vias como Nrf2/PI3K, a polidatina consegue atuar via mecanismos voltados para o metabolismo energético e preservação enzimática de neurotransmissores, independentes de vias clássicas como Nrf2 (ZHANG H, et al., 2022) demonstrando um potencial terapêutico multifatorial (**Figura 3**).

Figura 3 - Fluxograma Polidatina.



Fonte: Ferreira AJS, et al., 2026.

No eixo antioxidante, a polidatina segundo os autores Zhang H, et al. (2022) reduziram significativamente o estresse oxidativo, a morte celular, além de restaurar a função mitocondrial em modelos de disfunção dopaminérgicas, demonstrou que a ação como antioxidante independe da via Nrf2, que ao ativar a via AKT/CREB aumenta a expressão da proteína essencial na defesa contra danos oxidativos Ngb (BAI H, et al., 2020; ZHANG H, et al., 2022). Ainda dentro desse eixo, toxinas utilizadas como rotenona/MPTP para modelos de Parkinson e Alzheimer (BAI H, et al., 2020; ZHANG S, et al., 2020; ZHANG H, et al., 2022; ZARNESHAN SN, et al., 2025) diante desses modelos, a polidatina aumentou GSH/CAT, visto que, o estresse oxidativo esgota GSH e inibe CAT, acarretando em um acúmulo de ROS, o aumento fortalece as barreiras antioxidantes, além de prevenir apoptose (ZHANG H, et al., 2022; PHUKAN BC, et al., 2024; ZARNESHAN SN, et al., 2025).

No eixo anti-inflamatório, segundo ZARNESHAN SN, et al. (2025) a polidatina exerceu ação anti-inflamatória e antioxidante sinérgica restaurando os níveis de GSH e CAT, reduzindo a MMP-9. Sua redução inibiu diretamente na quebra excessiva da barreira hematoencefálica, além de aumentar a MMP-2 ligado a neuroproteção, prevenindo a atrofia neuronal, resultando na melhora cognitiva além da preservação do hipocampo, demonstrando a eficácia da polidatina (ZARNESHAN SN, et al., 2025).

No eixo bioenergético, no estudo de Bai H, et al. (2020), foi observado que polidatina teve um efeito promissor na terapêutica da doença de Parkinson ao proteger os neurônios dopaminérgicos contra a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo, corroborando com os achados de outros pesquisadores (FAKHRI S, et al., 2021). Adicionalmente, a polidatina pode atuar diretamente restaurando as funções mitocondriais, mitigando os efeitos do estresse oxidativo, visto que inibe a ativação de NF-κB e reduz citocinas inflamatórias, protegendo neurônios contra apoptose. Esses efeitos favorecem a afirmação do seu potencial como um possível agente terapêutico em doenças neurodegenerativas (BAI H, et al., 2020; FAKHRI S, et al., 2021).

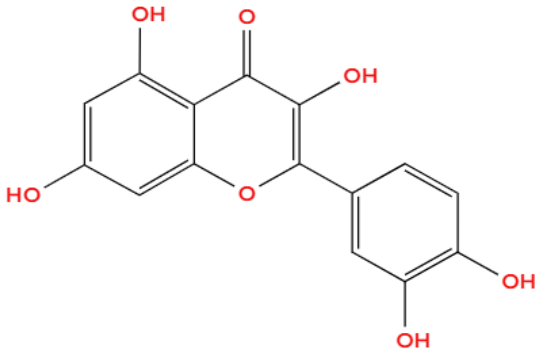
No eixo de modulação enzimática, no estudo de Zhang H, et al. (2022), a polidatina se destaca pela sua gama de efeitos farmacológicos que são mediados através da modulação de diversas enzimas e vias enzimáticas. Um dos mecanismos centrais é a ativação da via Nrf2/HO-1, um sistema de defesa antioxidante celular, que ao promover a dissociação do fator de transcrição Nrf2 do seu inibidor Keap1, a polidatina facilita a translocação nuclear de Nrf2, levando ao aumento da expressão de enzimas antioxidantes essenciais, protegendo as células contra danos oxidativos (ZARNESHAN SN, et al., 2025).

Diante deste cenário, a polidatina se destaca como um composto promissor para o tratamento de doenças neurodegenerativas, principalmente devido a sua capacidade de atuar em múltiplos eixos fisiopatológicos de forma integrada (FAKHRI S, et al., 2021; ZARNESHAN SN, et al., 2025). A sua ação sobre o estresse oxidativo, neuroinflamação, a disfunção mitocondrial e a preservação da neurotransmissão dopaminérgica aponta um alto potencial terapêutico que atua de forma amplificada por envolver diversos mecanismos independentes de vias clássicas (ZHANG H, et al., 2022; PHUKAN BC, et al., 2024). Além disso, a sua ação na manutenção da integridade da barreira hematoencefálica e na modulação de processos bioenergéticos consolida a sua relevância na neuroproteção (PHUKAN BC, et al., 2024; ZARNESHAN SN, et al., 2025). Assim, a polidatina se apresenta como uma alternativa terapêutica inovadora, que possui grande potencial para contribuir no processo de desaceleração da progressão de doenças como Alzheimer e Parkinson, além de abrir perspectivas para novas abordagens farmacológicas mais eficazes e seguras.

Quercetina

A quercetina é um composto orgânico, que pertence a classe dos flavonoides, possuindo uma fórmula molecular $C_{15}H_{10}O_7$ (**Figura 4**). Encontrada em uma diversidade de frutas, vegetais e plantas medicinais como o chá verde (MADIHA S, et al.,2021). Amplamente conhecida por possuir uma gama de propriedades bioativas como, ação inibitória de células tumorais, ação antiviral atuando em diversas etapas do ciclo (Herpes, coronavírus e influenza). Ainda, pode potencializar o efeito de medicamentos demonstrando benefícios para indivíduos que possuem, diabetes, obesidade e doenças neurodegenerativas (AGHABABAEI F; HADIDI M, 2023; KILIÇ KD, et al., 2025).

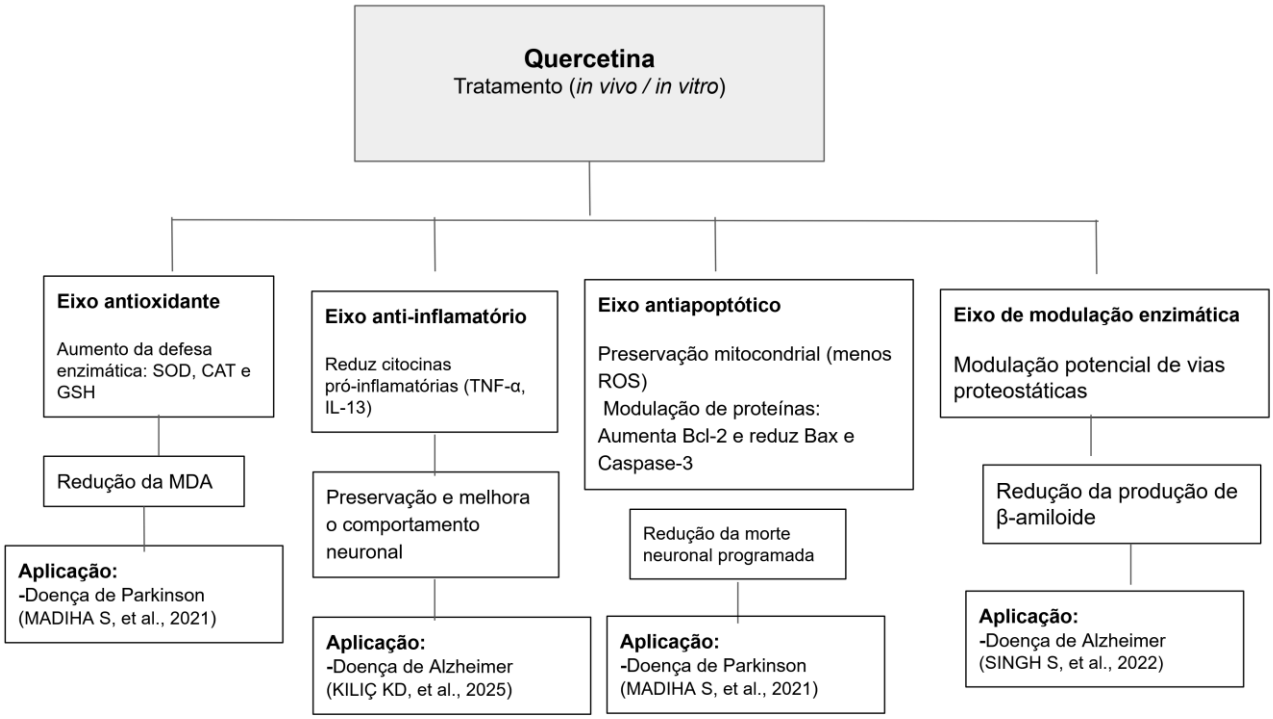
Figura 4 - Estrutura molecular da quercetina.



Nota: Gerado em: https://app.molview.com/. Acessado em: 16 de fevereiro de 2026. **Fonte:** Ferreira AJS, et al., 2026.

Além disto, nos artigos selecionados foi observado que é um composto promissor para neuroproteção com ações antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-apoptóticas, mecanismos fundamentais para ação como um neuroprotetor (WU X, et al., 2021) (**Figura 5**).

Figura 5 - Fluxograma Quercetina.



Fonte: Ferreira AJS, et al., 2026.

No eixo de antioxidante, segundo os autores MADIHA S, et al. (2021), que utilizaram um modelo para a doença de Parkinson induzido por rotenona, quercetina (50 mg/kg) se mostrou promissora ao restaurar a atividade motora e em paralelo auxiliou na cognição, a quercetina consegue neutralizar os radicais livres, reduzindo diretamente no estresse oxidativo, através da ativação de enzimas como SOD, CAT, GPx e MnSOD; redução de ROS, MDA e lipoperoxidação; proteção mitocondrial (MADIHA S, et al., 2021; WU X, et al.,2021; SINGH S, et al., 2022). No estudo de WU X, et al. (2021) as doses baixas ativaram vias neuroprotetoras contra estresse oxidativo, já no estudo de KILIÇ KD, et al. (2025), que utilizaram um modelo de TEA (PPA), a quercetina reduziu MDA e aumentou capacidades de eliminação de radicais, o que se associou à preservação neuronal onde demonstrou que a quercetina em doses baixar atuou como eliminador direto de radicais livres e modulador da defesa antioxidante endógena.

No eixo anti-inflamatório, o processo de inibição da inflamação neurogênica ocorre através da modulação de citocinas e da microglia, as vias como a TNF-α, IL-13 e NF-κB são citadas na pesquisa de Kiliç KD, et al. (2025) por atuarem indiretamente na redução dos processos inflamatórios, corroborando com o estudo de Elreedy HA, et al. (2023), que no processo de análise dos ratos induzidos com a doença de alzheimer, demonstrou que a quercetina reduziu diretamente nas respostas inflamatórias e modulou a expressão gênica do BACE1 (*Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme* 1), visto que, sua atividade excessiva contribui para o processo neurodegenerativo, acarretado através do seu papel crucial no processamento da proteína precursora do amiloide (APP) no cérebro (ELREEDY HA, et al., 2023; KILIÇ KD, et al., 2025).

No eixo anti-apoptótico, a quercetina, no estudo de MADIHA S, et al. (2021) foi analisado o uso da rotenona para causar sintomas de Parkinson, sendo visualizada uma melhora neuroquímica e funcional, sugerindo que a quercetina gera uma proteção de neurônios dopaminérgicos, através da via inibição de cascatas de morte celular que estão associadas ao processo de estresse oxidativo. Visto que, a quercetina consegue atuar em múltiplos pontos da via apoptótica intrínseca, sendo a preservação mitocondrial como visto em ELREEDY HA, et al. (2023) uma das principais ações que conectam os seus papéis de antioxidante, anti-apoptótico e neuroprotetor.

No eixo da modulação enzimática, segundo Madiha S, et al. (2021) a quercetina envolve modulação direta das enzimas antioxidantes e neurotransmissoras, sendo visualizados os aumentos das vias de SOD, CAT, GPx, GSH, o que demonstra que a quercetina não possui apenas ação antioxidante, mas potencializa diretamente na defesa enzimática endógena levando a um equilíbrio oxidativo cerebral (SINGH S, et al., 2022). No modelo de Alzheimer a quercetina modulou genes centrais da patologia, reduzindo a expressão da BACE1 apontando ação sobre processos enzimáticos e de processamento proteico que acarretam na diminuição da formação de β-amiloide (ELREEDY HA, et al., 2023).

Diante desse cenário, a quercetina é apresentada como um composto considerado altamente promissor para o tratamento de doenças neurodegenerativas, sobretudo ocasionado pela sua atuação multifatorial nos principais mecanismos que estão envolvidos na progressão dessas patologias (MADIHA S, et al., 2021). A sua capacidade de modular o estresse oxidativo, além das outras ações como na redução da neuroinflamação, inibição das vias apoptóticas e regulação das enzimas-chave associadas no processo de neurodegeneração consolidou o potencial terapêutico robusto e abrangente (ELREEDY HA, et al., 2023).

Além disto, a quercetina possui um alto índice de segurança e possibilidade de atuação sinérgica com terapias convencionais, tal fato, reforça ainda mais a sua relevância como um agente adjuvante (KILIÇ KD, et al., 2025). Assim, a quercetina é apontada como uma estratégia considerada inovadora e eficaz, contribuindo diretamente para a neuroproteção e para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos acometidos por patologias como Alzheimer, Parkinson e transtornos do espectro autista.

Os antioxidantes como alternativa terapêutica promissora

Diante do crescente desafio ocasionado pelas doenças neurodegenerativas, os fármacos considerados padrão ouro no tratamento como, donepezila, memantina, levodopa e outros agonistas dopaminérgicos possuem efeitos considerados limitados sobre o processo de avanço da neurodegeneração, apesar dos avanços farmacológicos (GUO J, et al., 2020; RIEDERER P, et al., 2025).

Essas drogas de primeira escolha apresentam diversos efeitos adversos como: distúrbios gastrintestinais, hipotensão, discinesias, flutuações motoras, agitação, alucinações e potencial neurotoxicidade com uso prolongado (BITTNER N, et al., 2023; ZENG Y, et al., 2025). Tal fato acarreta no abandono do tratamento, sendo muitas vezes necessário ajuste das doses terapêuticas comprometendo diretamente na eficácia ao longo do tempo (CELIK F, et al., 2021; PARK KH, et al., 2021; BELLAVITE P, 2023).

Divergindo diretamente dos compostos naturais, que se destacam por atuarem em múltiplas vias simultaneamente, com capacidade de modular espécies reativas de oxigênio, reduzir estresse oxidativo mitocondrial, inibir neuroinflamação e regular cascatas de sinalização envolvidas na sobrevivência neuronal (Bellavite et al., 2023; PHUKAN BC, et al., 2024; KILIÇ KD, et al., 2025; ZARNESHAN SN, et al., 2025). Além de demonstrarem menor toxicidade, excelente tolerabilidade mesmo em doses elevadas, sendo apontado

com um perfil de segurança maior, o que torna uma possibilidade terapêutica altamente promissora (ZHANG H, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023).

Além disso, pode se destacar que muitos antioxidantes naturais apresentam uma ampla biodisponibilidade e capacidade na interação com diversos alvos moleculares específicos envolvidos na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas (BELLAVITE P, et al., 2023; ZHANG H, et al., 2022; KILIÇ KD, et al., 2025). Esses compostos possuem exercem ação de neuroproteção por meio das modulações de processos como na disfunção mitocondrial, acúmulo de proteínas mal dobradas e excitotoxicidade neuronal. Diante desse contexto, a forma que atuam no processo da neutralização de radicais livres, mas também na preservação da integridade estrutural e funcional desses neurônios, acarretando na contribuição para a desaceleração da progressão dessas patologias.

Todavia, apesar dos resultados serem promissores, é essencial destacar que a maior parte dessas evidências científicas são predominantemente relacionadas por estudos *in vitro* e em modelos experimentais animais, o que limita significativamente sua aplicação clínica direta (ZHANG H, et al., 2022; ZARNESHAN SN, et al., 2025). Adicionalmente, à baixa biodisponibilidade, rápida metabolização e variabilidade na absorção desses compostos, além da dificuldade de atravessar de forma eficiente a barreira hematoencefálica (ELREEDY HA, et al., 2023) também pode limitar a sua aplicação direta. Além disso, a definição de doses terapêuticas consideradas ideais e o processo de padronização farmacológica ainda não estão completamente estabelecidos (KILIÇ KD, et al., 2025). Ademais, a escassez dos ensaios clínicos controlados e randomizados reforça a necessidade de investigações mais robustas e translacionais sobre o uso destes compostos (PHUKAN BC, et al., 2024).

Diante do que foi exposto, a utilização de antioxidantes tem sido crescente e ganhado um grande destaque, principalmente em abordagens terapêuticas integrativas, pois, é considerada uma estratégia complementar relevante no manejo das doenças neurodegenerativas (ZHANG H, et al., 2022; ELREEDY HA, et al., 2023; RIEDERER P, et al., 2025). As evidências deste estudo apontam que esses compostos podem ter ação de forma sinérgica com terapias convencionais, acarretando na potencializando dos seus efeitos e reduzindo significativamente na intensidade dos efeitos adversos ocasionados por tratamentos convencionais. Nesse sentido, a investigação contínua acerca dos mecanismos de ação, doses ideais e segurança a longo prazo se torna essencial para a consolidação dos antioxidantes como uma alternativa terapêutica viável e eficaz para a prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão apontaram que os antioxidantes como polidatina e quercetina exercem mecanismo pleiotrópico, modulando simultaneamente diversas vias relacionadas à inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Essa ação multialvo somada à baixa toxicidade intensifica o potencial desses compostos como possíveis terapias seguras. Os dados analisados fortalecem que os antioxidantes são uma alternativa promissora, com uma gama de atividades, não apenas minimizando sintomas das doenças neurodegenerativas e os efeitos colaterais causados pelos fármacos atuais, mas também de modular os processos biológicos que conduzem à neurodegeneração. Todavia, se torna necessário ampliar as investigações clínicas e translacionais que analisem a eficácia a longo prazo, contribuindo diretamente para a qualidade de vida dos pacientes. Embora os antioxidantes sejam promissores, a polidatina e a quercetina ainda precisam de uma validação clínica considerada mais robusta e consistente em humanos, sendo primordial a realização de ensaios clínicos bem delineados antes de sua implementação terapêutica ampliada em doenças neurodegenerativas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo financiamento (88887.809355/2023-00) e ao CNPq -Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela concessão de bolsa de produtividade a Pabyton Cadena (#302399/2023-2).

REFERÊNCIAS

1. AGHABABAEI F, HADIDI M. Recent advances in potential health benefits of quercetin. Pharmaceuticals, 2023; 16(7): 1020.
2. BAI H, et al. Polydatin protects SH-SY5Y in models of Parkinson's disease by promoting Atg5-mediated but parkin-independent autophagy. Neurochemistry International, 2020; 134: 104671.
3. BELLAVITE P. Neuroprotective potentials of flavonoids: Experimental studies and mechanisms of action. Antioxidants, 2023; 12(2): 280.
4. BHEEREDDY P, et al. SIRT1 activation by polydatin alleviates oxidative damage and elevates mitochondrial biogenesis in experimental diabetic neuropathy. Cellular and Molecular Neurobiology, 2021; 41(7): 1563-1577.
5. BITTNER N, et al. Psychiatric adverse events of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease and Parkinson's dementia: systematic review and meta-analysis. Drugs & Aging, 2023; 40(11): 953-964.
6. CARROLL WM. The global burden of neurological disorders. The Lancet Neurology, 2019; 18(5): 418-419.
7. CELIK F, et al. Discontinuation of dopamine agonists in Parkinson's disease: a retrospective analysis. Osmangazi Journal of Medicine, 2021.
8. CHEN B, et al. Neuroprotective effects of natural compounds on neurotoxin-induced oxidative stress and cell apoptosis. Nutritional Neuroscience, 2022; 25(5): 1078-1099.
9. CHIANG MC, et al. Resveratrol-enhanced human neural stem cell-derived exosomes mitigate MPP+-induced neurotoxicity through activation of AMPK and Nrf2 pathways and inhibition of the NLRP3 inflammasome in SH-SY5Y cells. Life, 2025; 15(2): 294.
10. CUI Z, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. Frontiers in Immunology, 2022; 13: 943321.
11. ELREEDY HA, et al. Neuroprotective effect of quercetin through targeting key genes involved in aluminum chloride induced Alzheimer's disease in rats. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences, 2023; 10(1): 174-184.
12. FAKHRI S, et al. The neuroprotective role of polydatin: neuropharmacological mechanisms, molecular targets, therapeutic potentials, and clinical perspective. Molecules, 2021; 26(19): 5985.
13. GUO J, et al. Memantine, donepezil, or combination therapy—what is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. Brain and Behavior, 2020; 10(11): e01831.
14. HENRÍQUEZ G, et al. Potential role of natural polyphenols against protein aggregation toxicity: in vitro, in vivo, and clinical studies. ACS Chemical Neuroscience, 2020; 11(19): 2915-2934.
15. KILIÇ KD, et al. Antioxidant-effective quercetin through modulation of brain interleukin-13 mitigates autistic-like behaviors in the propionic acid-induced autism model in rats. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2025; 20(1): 1-16.
16. LEE KH, et al. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. International Journal of Molecular Sciences, 2020; 21(19): 7152.
17. MADIHA S, et al. Quercetin exhibits potent antioxidant activity, restores motor and non-motor deficits induced by rotenone toxicity. PLoS One, 2021; 16(11): e0258928.
18. PARK KH, et al. Discontinuation rate of newly prescribed donepezil in Alzheimer's disease patients in Asia. Journal of Clinical Neurology, 2021; 17(3): 376.
19. PHUKAN BC, et al. Neuroprotective potential of polydatin in combating Parkinson's disease through the inhibition of monoamine oxidase-B and catechol-O-methyl transferase. Letters in Drug Design & Discovery, 2024; 21(1): 180-188.
20. RADAKOVIC R, et al. Quality of life, cognitive and behavioural impairment in people with motor neuron disease: a systematic review. Quality of Life Research, 2024; 33(6): 1469-1480.
21. RIEDERER P, et al. Levodopa treatment: impacts and mechanisms throughout Parkinson's disease progression. Journal of Neural Transmission, 2025; 1-37.
22. SINGH S, et al. Quercetin ameliorates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and oxidative stress in adult zebrafish. Molecular Biology Reports, 2022; 49(4): 3247-3258.
23. WU X, et al. Different action mechanisms of low- and high-level quercetin in the brains of adult zebrafish (Danio rerio). Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021; 223: 112597.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world is failing to address the dementia challenge. 2021.
25. ZAHRA W, et al. The global economic impact of neurodegenerative diseases: opportunities and challenges. Bioeconomy for Sustainable Development, 2019; 333-345.
26. ZARNESHAN SN, et al. Polydatin attenuates Alzheimer's disease induced by aluminum chloride in rats: evidence for its antioxidant and anti-inflammatory effects. Frontiers in Pharmacology, 2025; 16: 1574323.
27. ZENG Y, et al. Safety issues of donepezil combined with memantine in Alzheimer's disease population: real-world pharmacovigilance. Expert Opinion on Drug Safety, 2025; 1-11.
28. ZHANG H, et al. Polydatin protects neuronal cells from hydrogen peroxide damage by activating CREB/Ngb signaling. Molecular Medicine Reports, 2022; 25(1): 9.
29. ZHANG S, et al. Polydatin alleviates parkinsonism in MPTP-model mice by enhancing glycolysis in dopaminergic neurons. Neurochemistry International, 2020; 139: 104815.