

Propriedades da quercetina livre e microencapsulada: Uma revisão de literatura



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-024>

Fábio Luiz Vieira Frez

Graduado em Engenharia de Alimentos
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Beatriz Estorine Querubin

Graduanda em Nutrição
Universidade Unicesumar

Edicleia Martins Rampani

Mestra em Ciências farmacêuticas
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Flávia Teixeira

Mestra em Desenvolvimento Comunitário
Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)

Igor Maluf Duarte Maschio

Graduando em Nutrição
Universidade Unicesumar

Larissa Crozatti Rocha

Graduanda em Nutrição
Universidade Unicesumar

Maria Eduarda Seriously

Graduada em Engenharia de Alimentos
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Thiago Kenzo Guinoza Lima

Graduando em Nutrição
Universidade Unicesumar

Victória Hoffmann De Oliveira

Graduanda em Nutrição
Universidade Unicesumar

Flávia Cristina Vieira Frez

Doutora em Ciências farmacêuticas
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

RESUMO

A quercetina é um composto bioativo classificado como flavonoide polifenólico encontrado em diversas fontes vegetais, conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo capaz de modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição associados à inflamação. Trata-se de uma revisão bibliográfica, com busca em periódicos científicos com intuito de fornecer uma visão dos benefícios terapêuticos da quercetina, especialmente para indivíduos com doenças crônicas, além de apresentar uma formulação inovadora como o microencapsulamento, como alternativa a quercetina livre já utilizada na suplementação, possibilitando a diminuição das doses diárias com resultados consideravelmente semelhantes. Nos achados, destaca-se que a suplementação com compostos bioativos presentes na alimentação humana pode beneficiar significativamente indivíduos que possuem fragilidades, além disso, iniciar a discussão acerca de formulações farmacológicas que possam diminuir dosagem e melhorar o sítio de absorção destes micronutrientes, farão com que a adesão à suplementação seja mais eficaz, ressalta-se a importância de profissionais capacitados para prescrição com embasamento científico e interesse em sempre se atualizar. Pesquisas futuras poderão agregar ainda mais subsídios que corroboram com os achados deste trabalho.

Palavras-chave: Quercetina Antioxidante, Suplementação, Microencapsulado.

1 INTRODUÇÃO

A quercetina é um flavonoide polifenólico encontrado em diversas fontes vegetais, conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (BATIHA et al., 2020). Segundo Uyanga (2021), a quercetina é capaz de exercer efeitos anti-inflamatórios ao modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição associados à inflamação, além de estar relacionada a inibição



de vias de sinalização inflamatória, como a NF-kB. segundo Snyder (2016), a quercetina demonstrou potencial em modular a expressão gênica envolvida em processos metabólicos, sugerindo benefícios na regulação do metabolismo.

Modulações de liberação destes compostos no organismo é um desafio aos pesquisadores, a busca por resolutividade e melhor aproveitamento dos compostos no organismo, levou estudiosos a desenvolver formulação com uso de microencapsulamento, assim, diminuem dose e possibilitam os efeitos sistêmicos do antioxidante, como demonstrado nas pesquisas de Guazelli (2012).

O contraponto está em discutirmos sobre uma formulação que seja aceita pelo organismo e diminua a dosagem diária da suplementação, mas que mantenha os benefícios do antioxidante.

Desta forma, o objetivo do trabalho é desmistificar a utilização da suplementação diária da quercetina como fonte valiosa de substâncias varredoras de radicais livres e apresentar uma formulação que pode diminuir a dosagem para obter os mesmos resultados que a literatura evidencia em quercetina livre.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, que consiste na revisão da literatura relacionada à temática abordada. Para tanto, foram utilizados, periódicos, artigos, sites da Internet entre outras fontes. De acordo com Mejia (2021), a pesquisa bibliográfica busca a resolução de um problema (hipótese) por meio de referenciais teóricos publicados, analisando e discutindo as várias contribuições científicas.

Esse tipo de pesquisa trará subsídios para o conhecimento sobre o enfoque e as perspectivas apresentando subsídios contidos na literatura científica.

Assim, buscamos elencar pesquisadores que corroborem com a inserção de suplementação de antioxidantes, em especial, quercetina no cotidiano de indivíduos com necessidades por intermédio de doenças crônicas e assim usufruam dos benefícios terapêuticos deste representante da classe dos flavonóides, lembrando que trata-se de um composto presente habitualmente na dieta humana.

3 DESENVOLVIMENTO

Os antioxidantes são compostos que desempenham um papel crucial na proteção do corpo contra danos causados por moléculas instáveis conhecidas como radicais livres. Conforme evidenciado pela literatura (Chen et al., 2012; Pan et al., 2019), esses radicais livres são subprodutos naturais do metabolismo celular e podem ser induzidos por fatores externos, como exposição à radiação ultravioleta, poluentes ambientais e tabagismo, por sua vez, os antioxidantes agem neutralizando os radicais livres por meio de doação de elétrons, prevenindo assim danos oxidativos às células e moléculas biológicas (Halliwell et al., 1995). redução do risco de várias doenças crônicas, incluindo



doenças cardíacas, câncer e neurodegeneração. Além disso, antioxidantes demonstram capacidade de modular a expressão gênica e regular vias metabólicas, influenciando positivamente a saúde celular e sistêmica (Sharifi-Rad, 2020).

No organismo humano as ER, tanto de oxigênio quanto de nitrogênio, ERO (espécies reativas de oxigênio) e ERN (espécies reativas de nitrogênio), respectivamente, são formadas por diversos processos metabólicos (LUSHCHAK, 2021) e/ou por diferentes fatores ambientais (TREVISAN et al., 2019). Estas moléculas são eletronicamente instáveis, apresentam meia vida extremamente curta e são capazes de reagir com inúmeros componentes celulares (EDGE; TRUSCOTT, 2021). Dentre as principais ER destacam-se: o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($OH\cdot$), como exemplo, ERO e óxido nítrico (NO) e o peróxinitrito ($NOO\cdot$), como exemplo ERN (JAKUBCZYK et al., 2020)

Para a manutenção do equilíbrio oxidativo apresentam-se dois sistemas de defesa antioxidante: um composto por elementos endógenos, como as enzimas antioxidantes e outros componentes 69 antioxidantes, como também, os formados por fatores exógenos, obtidos pela dieta (vitaminas, compostos fenólicos e carotenoides). O mecanismo de defesa antioxidante enzimático se dá pela ação de enzimas capazes de converter as ER em substâncias com menor potencial reativo. Este é o caso das enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Estas enzimas são responsáveis por dismutar o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, o peróxido de hidrogênio em água, via glutathione reduzida, e peróxido de hidrogênio em oxigênio e água respectivamente (IGHODARO; AKINLOYE, 2018).

Destaca-se como antioxidantes exógenos a vitamina E, vitamina C, glutathione, β -caroteno, flavonóides, polifenóis, entre outros. Estas substâncias agem principalmente doando um elétron às ER tornando-as menos reativas e impedindo a reação com biomoléculas (lipídeos, proteínas, ácidos nucleicos), evitando assim a formação de danos celulares (FARAONE et al., 2023). Os lipídeos constituem uma das classes de moléculas mais vulneráveis à oxidação, devido às membranas de algumas células serem formadas principalmente por ácidos graxos insaturados, resultando na peroxidação lipídica (FAROUX et al., 2020). O aumento do estresse oxidativo, associado com a peroxidação lipídica nas células endoteliais, pode ser uma das maiores causas das complicações diabéticas acionadas pela hiperglicemia (PAPACHRISTOFOROU, 2020). Uma das consequências mais importantes do estresse oxidativo em relação às anormalidades metabólicas no diabetes é a superprodução de superóxido mitocondrial nas células endoteliais (KIRAC et al., 2021). Este aumento da produção de superóxido resulta na ativação de vias envolvidas na patogênese das complicações diabéticas, tais como o aumento da produção intracelular de produtos finais de glicação avançada, levando à inflamação e à disfunção endotelial (LUC et al., 2019). O estresse oxidativo, em que a produção de ERO e ERN supera as defesas antioxidantes é uma característica de muitas doenças



neurológicas e neurodegenerativas. Além disso, o estresse oxidativo também ativa mecanismos que resultam em uma inflamação mediada por glia que também causa danos neuronais secundários. Pesquisas recentes sobre o estresse oxidativo no diabetes identificaram que diferentes populações de neurônios simpáticos diferem em sua susceptibilidade a neuropatia, o que, por sua vez, é devido a uma maior vulnerabilidade ao estresse oxidativo (HASSAN et al., 2022).

Múltiplas estratégias terapêuticas têm demonstrado que o tratamento com antioxidantes previne e/ou neutraliza a formação das espécies radicalares oriundas do estresse oxidativo, minimizando ou evitando as complicações neurológicas do DM (KALSON et al., 2023).

Drogas que reduzem o estresse oxidativo podem ter um papel relevante no tratamento das complicações crônicas em humanos, alguns produtos naturais com atividade antioxidante podem ser úteis no auxílio do sistema protetor endógeno, podendo ser utilizados como nutracêuticos. Nessa perspectiva, os antioxidantes presentes na nossa dieta assumem uma grande importância como possíveis agentes protetores que ajudam o corpo humano na redução dos danos oxidativos (WHITNEY et al., 2019).

Um grupo de polifenóis com atividade antioxidante importante vem tendo destaque na literatura, os flavonoides (BHUYAN; HANDIQUE, 2022). A atividade antioxidante dos flavonoides refere-se ao fato de serem quelantes de metais, varredores de radicais livres, inclusive o $\text{OH}\cdot$, e neutralizarem o oxigênio singleto (O_2) (SPEISKY et al. 2022), atualmente, estuda-se a respeito da estrutura dos flavonoides e a ação antioxidante (SINGH et al., 2023), na dieta humana encontramos estes compostos nas frutas, vegetais, grãos, flores, chá verde e vinho.

A quercetina (3,5,7,3',4'- pentahidroxiavona) é o principal flavonoide presente na dieta humana e o seu consumo diário estimado, em populações ocidentais, varia entre 20-50 mg/dia (SCOTT et al., 2007), sendo a principal representante da subclasse flavonol da família dos flavonoides. Esses compostos fenólicos antioxidantes são encontrados amplamente em vegetais, principalmente nos frutos e nas folhas. Cebola, brócolis, maçã, cereja e bebidas como o chá verde e o vinho tinto possuem concentrações relevantes desses compostos, entre os diferentes tipos de flavonoides presentes nas plantas, o flavonol quercetina é o mais abundante (MEENA, 2017).

A estrutura química dos flavonoides é representada por três anéis (A, B e C) com um esqueleto carbônico $\text{C}_6 - \text{C}_3 - \text{C}_6$. O anel "A" é aromático. O anel "C" é um anel heterocíclico ligado a um oxigênio e conectado, através de uma ligação C-C, ao anel aromático "B" (GĂLĂȚANU; PANȚUROIU; SANDULOVICI, 2022). A estrutura básica dos flavonóides permite a possibilidade de substituições nos anéis benzênicos A e B por hidroxilação, glicosilação, metilação, sulfatação e glicuronidação (CHEN et al., 2022).



Na dieta, a quercetina é mais frequentemente encontrada como β -glicosídeo, ou seja, com um açúcar ligado na posição 3 do anel "C" (MICHALA; PRITSA, 2022). No entanto, a quercetina pode ser encontrada sem a molécula de açúcar ligada e, neste caso, a mesma é referida como aglicona.

Por definição, a quercetina é uma aglicona, faltando um açúcar em anexo. É uma cor amarelo limão brilhante e é completamente insolúvel em água fria, fracamente solúvel em água quente, mas bastante solúvel em álcool (PARASURAMAN; ANAND DAVID; ARULMOLI, 2016). A natureza da glicosilação é conhecida por influenciar a eficiência de sua absorção. Quando a quercetina glicosilada é ingerida, os grupos glicosil podem ser libertados durante a mastigação, a digestão, e a absorção, devido a ação de enzimas na boca e no intestino, que podem hidrolisar os glicosídeos da quercetina tornando-a agliconas.

Existem evidências de que haja uma contribuição de bactérias na boca e no intestino para esta hidrólise enzimática (KAWABATA; YOSHIOKA; TERAQ, 2019). Em roedores, a quercetina na forma aglicona é parcialmente absorvida a partir do estômago, enquanto que, quercetina glicosiladas, como a isoquercitrina e rutina, não o são (WANG et al., 2020). A quercetina aglicona é considerado lipofílica, então, presumivelmente deve ser capaz de atravessar membranas dos enterócitos através de difusão simples, resultando em uma melhor absorção do que as formas de glicosiladas que atinjam o intestino intacto (NASCIMENTO et al., 2018).

Em humanos, estudos sugerem que a quercetina glicosida é eficientemente hidrolisado no intestino delgado por beta glucosidases para a forma aglicona, grande parte da qual é então absorvido (TANAKA; SHINOKI; HARA, 2016). Entretanto, estudos sugerem que, em humanos, a quercetina aglicona pode ser mais biodisponível, ou pelo menos de forma mais confiável biodisponível, que a sua forma glicosilada (KANDEMIR et al., 2022).

A suplementação com 500 e 1.000 mg / dia durante 12 semanas resultou num aumento da concentração no líquido plasmático de quercetina, durante jejum noturno, de 332 e 516 mcg / L, respectivamente (NIEMAN, 2010). Em relação a distribuição de quercetina, tanto a quercetina quanto os seus metabólitos estão amplamente distribuídos em tecidos, com concentrações mais elevadas observadas nos pulmões, e menores no cérebro, tecido adiposo amarelo, e baço (LI et al., 2016). Após a absorção da quercetina, a etapa subsequente de sua metabolização é a conjugação. A quercetina pode conjugar-se com o ácido glicurônico. Este processo melhora a solubilidade da quercetina em água, podendo facilitar a sua eliminação.

Além da conjugação, a quercetina também pode ser extensivamente metilada no fígado pela ação da O-metiltransferase (MULLEN et al., 2006). A extensiva metilação da quercetina, em adição a outras reações de conjugação para formar glicuronídeos e sulfatos, pode ser a principal causa para a ausência de toxicidade destes compostos (LI et al., 2016).



Estudos em seres humanos estão de acordo em que a porcentagem de metabólitos da quercetina excretados na urina após uma dose oral é pequena (RAHAL et al., 2014). Uma grande quantidade de quercetina absorvido é extensivamente metabolizado e, eventualmente eliminada pelos pulmões (KAUSHIK et al., 2012).

Nas últimas 3 décadas, vários estudos têm demonstrado que a quercetina possui propriedades farmacológicas que a faz atuar de forma benéfica sobre os sistemas biológicos, os efeitos da quercetina também têm sido pesquisados em condições de doenças crônicas e em suas complicações causadas pelo estresse oxidativo. Em roedores com diabetes induzido pela estreptozotocina (STZ), o tratamento com quercetina reverteu a concentração de glutathione oxidada no cérebro e a atividade da glutathione peroxidase hepática (VERAS et al., 2011), o que corrobora com a transposição de seu uso a humanos de forma satisfatória.

Além disso, a quercetina sequestra radicais de oxigênio como ($\bullet\text{OH}$ e O_2^-) inibe a xantina oxidase e a peroxidação lipídica. O radical hidroxil e o ânion superóxido promovem dano tecidual por iniciarem a peroxidação lipídica. Desta forma, a quercetina pode apresentar atuação protetora contra fatores que induzem o estresse oxidativo (KELLY, 2011).

Assim, buscar formulações terapêuticas que possam controlar dose efeito e favorecer o uso diário deste antioxidante de forma suplementar, tornou-se um desafio aos pesquisadores e os estudos podem contribuir e muito neste processo, para alterar inclusive o sítio de liberação do suplemento no intestino e auxiliar na manutenção da barreira imunológica intestinal.

Uma formulação inovadora na administração da quercetina em experimentação animal é o sistema microencapsulado para liberação modificada de fármacos (SLF), que permitiu-se prever e controlar a velocidade de liberação do fármaco, prolongando portanto, a atividade terapêutica e/ou proporcionando liberação sítio específica (ZALFEN, 2008).

Os avanços das pesquisas em SLF devem-se ao reconhecimento das vantagens clínicas e terapêuticas, como também, a fatores econômicos como a possibilidade de proteção patentária. O planejamento racional do SLF é uma etapa crucial para a modulação da liberação do fármaco, adequada às necessidades clínicas e farmacocinéticas e aos sítios de absorção (MONTEIRO et al. 2007).

Algumas estratégias são empregadas para possibilitar a liberação modificada, visando a liberação colônica de fármacos, dentre elas a veiculação do fármaco em uma matriz polimérica (FIGUEIREDO, 2008; KARROUT et al., 2009), ligação química a resinas de permuta iônica, incorporação em bomba osmótica e utilização de revestimentos monolíticos ou multiparticulados (HEINRICH; SCHUSTER, 2012). As microcápsulas são sistemas multiparticulados que tem como vantagem maior reprodutibilidade no tempo de trânsito intestinal em relação ao monolítico, contribuindo para minimizar sítios de alta concentração, reduzindo e até evitando irritações e



ulcerações (ASGHAR; CHANDRAN, 2006), além de reduzir a variação inter e intra-individuais na resposta ao tratamento (REDIGUIERI, 2008).

O complexo polimérico pectina/caseína é uma alternativa promissora na constituição de sistemas de liberação modificada visando liberação colônica do fármaco (RIBAS BARRETO, 2015) já que a pectina é um polissacarídeo capaz de resistir à ação das proteases e amilases presentes no trato gastrointestinal (TGI) superior, porém pode ser digerida por pectinases presentes no intestino (GUAZELLI, 2012).

Contudo, precisamos salientar a importância de novos estudos e da busca constante por atualizar os referenciais teóricos que possam contribuir na melhoria da qualidade de vida de doentes crônicos degenerativos, e não menos importante, que sejam acompanhados por profissionais habilitados para prescrição da suplementação conforme necessidade individual e com caráter holístico e de forma planejada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final do presente trabalho é possível concluir que a suplementação com compostos bioativos presentes na alimentação do ser humano, pode beneficiar e muito indivíduos que possuem fragilidades como doenças crônicas e um aumento de radicais livres devido a sua doença.

Da mesma forma, iniciar a discussão acerca de formulações farmacológicas que possam diminuir dosagem e melhorar o sítio de absorção destes micronutrientes, farão com que a adesão à suplementação seja mais eficaz. Isso reflete na aceitação da terapêutica nutricional por parte de profissionais habilitados para prescrever tais condutas

Nesse sentido, faz-se necessário uma atenção especial, buscando identificar os condicionantes para a utilização dos compostos e os benefícios que possam ser agregados a terapêutica conservadora, sendo um coadjuvante a tratamentos farmacológicos e possuem ação sinérgica na melhora do estresse celular causado pela doença e efetivamente, a longo prazo, melhoram o quadro geral das complicações causadas por afecções crônicas em geral.



REFERÊNCIAS

- ASGHAR, Laila. F.; CHANDRAN, Sajeev. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: current perspectives. *J Pharm Pharmaceut Sci*, v. 9, n. 3, p. 327-338, 2006.
- BATIHA, Gaber El-Saber et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin. *Foods*, v. 9, n. 3, p. 374, 2020.
- BHUYAN, Upasana; HANDIQUE, Jyotirekha G. Plant polyphenols as potent antioxidants: Highlighting the mechanism of antioxidant activity and synthesis/development of some polyphenol conjugates. *Studies in Natural Products Chemistry*, v. 75, p. 243-266, 2022.
- CHEN, Lucy; HU, Judy Y.; WANG, Steven Q. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 67, n. 5, p. 1013-1024, 2012.
- CHEN, Pusen et al. Effect of the C-Ring structure of flavonoids on the yield of adducts formed by the linkage of the active site at the A-Ring and Amadori rearrangement products during the Maillard intermediate preparation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 70, n. 10, p. 3280-3288, 2022.
- EDGE, Ruth; TRUSCOTT, T. George. The reactive oxygen species singlet oxygen, hydroxy radicals, and the superoxide radical anion—examples of their roles in biology and medicine. *Oxygen*, v. 1, n. 2, p. 77-95, 2021.
- FARAONE, I. et al. Antioxidant activity methods. Em: *Methods for Preclinical Evaluation of Bioactive Natural Products*. [s.l.] Bentham Science Publishers, p. 1–69.2023
- FAROUX, Juan Manuel et al. An overview of peroxidation reactions using liposomes as model systems and analytical methods as monitoring tools. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 195, p. 111254, 2020.
- FIGUEIREDO, Eduardo C. F.; DIAS, Ana B. D.; ARRUDA, Marco A. Z. A. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, v. 44, n. 3, p. 361-375, 2008.
- GUAZELLI, Carla. F. S. Aumento da eficácia da quercetina pela microencapsulação: efeito terapêutico em modelo de colite em camundongos. *Dissertação de Mestrado— Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 79 p, 2012.*
- GĂLĂȚANU, M. L.; PANȚUROIU, M.; SANDULOVICI, R. C. Flavonoids: Bioactive Compounds With Anti-Cancer Properties. Em: *Handbook of Research on Natural Products and Their Bioactive Compounds as Cancer Therapeutics*. Hershey, PA, USA: IGI Global, p. 297–318, 2022.
- HASSAN, Waseem et al. Association of oxidative stress with neurological disorders. *Current neuropharmacology*, v. 20, n. 6, p. 1046, 2022.
- HEINRICH, Reinhart; SCHUSTER, Stefan. *The regulation of cellular systems*. Springer Science & Business Media, 314p, 2012.
- IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, v. 54, n. 4, p. 287-293, 2018.



- JAKUBCZYK, Karolina et al. Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, v. 48, n. 284, p. 124-127, 2020.
- KALSON, P. et al. Plant-derived antioxidants as a protective strategy against oxidative stress. *IJFMR - International Journal For Multidisciplinary Research*, v. 5, n. 4, 2023.
- KANDEMIR, Kevser et al. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*, v. 119, p. 192-200, 2022.
- KARROUT, Youness; NEUT, Christel; WILS, Daniel; DUBREUIL, Luc; DESREUMAUX, Pierre; SIEPMANN, Juergen. Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 37, n. 3, p. 427-433, 2009.
- KAUSHIK, Dikasha; FALLON, Kevin; CLARKSON, Priscilla M.; CONCA, Karen R.; MICHNIAK KOHN, Bozena. Comparison of quercetin pharmacokinetics following oral supplementation in humans. *Journal of Food Science*, v. 77, n. 11, 2012.
- KAWABATA, Kyuichi; YOSHIOKA, Yasukiyo; TERAO, Junji. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. *Molecules*, v. 24, n. 2, p. 370, 2019.
- KELLY, Gregory. S. Quercetin. *Monograph. Altern. Med. Rev.*, v. 16, n. 2, p. 172-194, 2011.
- KORAC, Bato et al. Redox changes in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Redox Biology*, v. 42, p. 101887, 2021.
- LI, Yao et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, v. 8, n. 3, p. 167, 2016.
- LUC, Kevin et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology & Pharmacology*, v. 70, n. 6, 2019.
- LUSHCHAK, Volodymyr I.; LUSHCHAK, Oleh. Interplay between reactive oxygen and nitrogen species in living organisms. *Chemico-Biological Interactions*, v. 349, p. 109680, 2021.
- MEENA, V. A review on quercetin flavonoid. *International Journal of Industrial Biotechnology and Biomaterials*, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2017.
- MEJIA, Cristian et al. Exploring topics in bibliometric research through citation networks and semantic analysis. *Frontiers in Research Metrics and Analytics*, v. 6, p. 742311, 2021.
- MICHALA, Aikaterini-Spyridoula; PRITSA, Agathi. Quercetin: A molecule of great biochemical and clinical value and its beneficial effect on diabetes and cancer. *Diseases*, v. 10, n. 3, p. 37, 2022.
- MONTEIRO, Lis M.; SOUZA, Astréa E.; GIANOTTO, Elisabeth A.S.; NERY, Marlene M.; DUARTE, José Crispim, FREITAS, Osvaldo; BARACAT, Marcela M. Comprimidos matriciais preparados com hidroxipropilmetilcelulose e pectina contendo quercetina para liberação cólon-específica. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 2, p. 179-184, 2007.
- MULLEN, William; EDWARDS, Christine. A.; CROZIER, Alan. Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl-and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *British Journal of Nutrition*, v. 96, n. 1, p. 107-116, 2006.
- NASCIMENTO, Yuri et al. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS. *Revista De Trabalhos Acadêmicos-Universo Recife*, v. 5, n. 1, 2018.



- NIEMAN, David C.; ASHLEY, Williams S.; JIN, Fuxia; McANULTY, Steven R.; HELSON, Dru A. Quercetin's influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. *Medicine Sci Sports Exercise*, v. 42, n. 2, p. 338-45, 2010.
- PAN, Bo et al. Environmentally persistent free radicals: Occurrence, formation mechanisms and implications. *Environmental Pollution*, v. 248, p. 320-331, 2019.
- PAPACHRISTOFOROU, Eleftheria et al. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of diabetes research*, v. 2020, 2020.
- PARASURAMAN, S.; ANAND DAVID, A.; ARULMOLI, R. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy reviews*, v. 10, n. 20, p. 84, 2016
- RAHAL, Anu; KUMAR, Amit; SINGH, Vivek; YADAV, Brijesh; DHAMA, Kuldeep. Oxidative stress, 861 prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, v. 1(ID 761264), 19p, 862 jan.2014.
- REDIGUIERI, Camila F. Misturas aquosas de pectina/caseína: estudo físico-químico e potencial de uso no tratamento da doença periodontal. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 141p., 2008.
- RIBAS BARRETO, Andressa; RAMIREZ- MÉRIDA, Luis Guillermo; ETCHEPARE, Mariana A.; JACOB- LOPES, Eduardo; MENEZES, Cristiano R. Materiais de revestimento utilizados na microencapsulação de probióticos. *Ciência e Natura*, v. 37, n. 5, p. 164- 174, 2015.
- SCOTT, Laura J.; MOHLKE, Karen L.; BONNYCASTLE, Lori L.; WILLER, Cristen J.; DUREN, Willian L.; ERDOS, Michael. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, v. 316, n. 5829, p. 1341-1345, jun. 2007.
- SHARIFI-RAD, Mehdi et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, v. 11, p. 694, 2020.
- SINGH, Sonia et al. An Overview of Dietary Flavonoids as a Nutraceutical Nanoformulation Approach to Life-threatening Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2023.
- SNYDER, Sarah M. et al. Consumption of quercetin and quercetin-containing apple and cherry extracts affects blood glucose concentration, hepatic metabolism, and gene expression patterns in obese C57BL/6J high fat-fed mice. *The journal of nutrition*, v. 146, n. 5, p. 1001-1007, 2016.
- TANAKA, Seiya; SHINOKI, Aki; HARA, Hiroshi. Melibiose, a nondigestible disaccharide, promotes absorption of quercetin glycosides in rat small intestine. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 64, n. 49, p. 9335-9341, 2016.
- TREVISAN, Kaynara et al. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *BioMed research international*, v. 2019, 2019.
- UYANGA, Victoria Anthony et al. Potential implications of citrulline and quercetin on gut functioning of monogastric animals and humans: a comprehensive review. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3782, 2021.
- VERAS, Helenicy N.; DOS SANTOS, Israel J.; DOS SANTOS, Antonio C.B.; FERNANDES, Cícera N.; MATIAS, Edinardo F.F.; LEITE, Gerlancia O.; COUTINHO, Henrique D.M. Comparative evaluation of antibiotic and antibiotic modifying activity of quercetin and isoquercetin in vitro. *Current Topics in Nutraceutical Research*, v. 9, p. 25- 29, 2011.



WANG, Yanling et al. A comparison of the absorption and metabolism of the major quercetin in brassica, quercetin-3-O-sophoroside, to that of quercetin aglycone, in rats. Food chemistry, v. 311, p. 125880, 2020.

WHITNEY, Eleanor Noss et al. Understanding nutrition. Cengage AU, 2019.

ZALFEN, Alina; NIZET, Dominique; JEROME, Christine; LECOMTE, Frederic; EVRARD, Brigitte. 997 Controlled release of drugs from multi-component biomaterials. Acta Biomaterialia, v. 4, n. 6, p. 1788-1796, 2008.