



POTENCIAL DA QUERCETINA NA MELHORA DA RESISTÊNCIA À INSULINA PRESENTE NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

MARIA EDNA GOMES DE OLIVEIRA; CAMILA CARDOSO GAUDÊNCIO; ELEN DOS SANTOS TARGINO; JAMILLY MAUREEN OLIVEIRA NERI; JOAN DE FREITAS RAMOS

RESUMO

Contexto: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é a doença crônica multifatorial mais frequente em mulheres na idade fértil, estando associada com obesidade e resistência insulínica (R.I), ocasionando repercussões negativas no perfil metabólico e hormonal da mulher, afetando também a fertilidade. O tratamento consiste em alterações no estilo de vida e uso de medicamentos, como anticoncepcionais orais e metformina. A busca por nutrientes que auxiliem na melhora da sensibilidade insulínica presente na SOP tem crescido e a quercetina é um dos mais estudados nesse quesito. **Objetivo:** buscar, na literatura, evidências que demonstrem o impacto da quercetina sobre a resistência à insulina associada à SOP. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura usando as bases de dados CAPES, *PubMed*, *Scielo* e BVS para seleção dos estudos publicados na íntegra no período de 2013-2023 em inglês, português e espanhol que tivessem relação direta com o objetivo proposto. Seis estudos foram selecionados por atenderem aos critérios de inclusão/exclusão e foram analisados qualitativamente. **Resultados:** Os seis estudos clínicos e pré-clínicos recuperados evidenciaram que a quercetina demonstrou capacidade de melhorar a resistência insulínica, especialmente por promover a homeostase da glicose e melhorar a glicemia de jejum, reduzir o HOMA-IR e os níveis séricos de insulina. Além disso, a QUR foi capaz de aumentar a expressão dos genes GLUT4 por meio da ativação da via de sinalização de AMPK, aumentou a secreção de adiponectina e promoveu a atividade das enzimas hepáticas hexoquinase e glucoquinase, essenciais para o metabolismo da glicose, bem como foi capaz de reduzir níveis da proteína resistina em mulheres com a doença. **Conclusão:** O uso da quercetina no tratamento da SOP parece bastante promissor e mais estudos - sobretudo clínicos e com amostragem maior - devem ser realizados a fim de que sejam estabelecidas a dosagem correta de QUR e o período de tempo a ser usada por mulheres com SOP para que seus efeitos benéficos sobre a R.I sejam obtidos.

Palavras-chave: dietoterapia; fitonutriente; síndrome metabólica; resistência à insulina; hiperandrogenismo.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma enfermidade crônica multifatorial que afeta aproximadamente 5 a 10% da população mundial feminina em idade reprodutiva (ANJOS

et al., 2021). Essa doença é frequentemente acompanhada de obesidade, resistência à insulina (RI) e diabetes tipo 2, bem como está associada à diminuição do estrogênio, do hormônio folículo-estimulante (FSH) e ao aumento da inflamação e do hormônio luteinizante (LH) (AZIN; KHAZALI, 2022).

Os sintomas mais frequentes em portadoras da SOP são irregularidade menstrual, acne e manifestações de características hiperandrogênicas, como excesso de testosterona e hirsutismo (ADONE; FULMALI, 2023). Somada a isso, há uma alta prevalência de infertilidade associada à SOP, atingindo, aproximadamente, 80% das mulheres afetadas pela doença (COLLÉE et al., 2021).

O diagnóstico da SOP é feito segundo os critérios de Rotterdam, nos quais as mulheres devem apresentar, pelo menos, dois dos três fenótipos seguintes: hiperandrogenismo, disfunção ovariana e presença de cistos ovarianos em ultrassonografia mediante exclusão de distúrbios semelhantes (WITCHEL; OBERFIELD; PEÑA, 2019). O tratamento consiste principalmente em mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica, com uso de pílulas anticoncepcionais orais para auxílio da regulação do ciclo menstrual e de metformina para melhorar a RI (NAZ, 2014), entre outros medicamentos.

O uso de terapias não farmacológicas na SOP tem ganhado atenção, pois alguns medicamentos utilizados no tratamento desta doença geralmente trazem efeitos colaterais indesejados, como é o caso da metformina, que pode causar diarreia e vômitos (DEFRONZO et al., 2016). Nesse sentido, os efeitos de diversos nutrientes no tratamento da SOP têm sido amplamente estudados. Um desses nutrientes é a quercetina (QR).

A quercetina é um composto bioativo da classe dos flavonoides encontrado em diversos vegetais, como maçãs e cebolas. A quercetina demonstrou propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de exercer efeito protetor contra doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (XU et al., 2019). Outrossim, este fitonutriente exerceu atividade hipoglicemiante ao reduzir o HOMA-IR em ratos diabéticos (Avaliação do Modelo de Homeostase da resistência à insulina) (ARIAS et al., 2014).

Dado o exposto, o presente estudo tem o intuito de buscar, na literatura, evidências que demonstrem o impacto do uso da quercetina sobre a resistência à insulina associada à SOP, a fim de verificar seus possíveis efeitos farmacológicos nessa doença.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, uma metodologia que possui o objetivo de analisar estudos que possibilitem o levantamento de informações em torno de uma temática específica, resumindo as pesquisas realizadas previamente (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

A busca foi feita em maio de 2023 por meio das bases de dados eletrônicas *U.S National Library of Medicine (PUBMED)*, *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódico CAPES. Os descritores utilizados foram “*quercetin*”; “*polycystic ovary syndrome*”; “*insulin resistance*”, combinados pelo operador booleano AND.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos com texto completo disponível publicados nos últimos dez anos (2013-2023) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola e que investigaram o uso da quercetina na RI presente na SOP. Sendo assim, foram eliminadas as publicações que não atenderam aos requisitos de inclusão, bem como foram excluídos os artigos que abordaram de maneira generalista os efeitos da quercetina na SOP, mas não relataram os efeitos deste nutriente sobre a RI encontrada nesta doença crônica.

Com base nisso, a seleção dos artigos ocorreu mediante a leitura dos títulos e resumos e foi realizada uma análise qualitativa do conteúdo textual completo para extração dos dados

pertinentes (autor(es), ano da publicação, tipo de estudo e principais resultados do uso da quercetina na resistência à insulina na SOP).

A primeira busca nas bases de dados resultou em 59 artigos. Após filtragem, remoção de publicações duplicadas, aplicação dos critérios de inclusão/exclusão e análise qualitativa, 6 artigos foram selecionados (Figura 1).

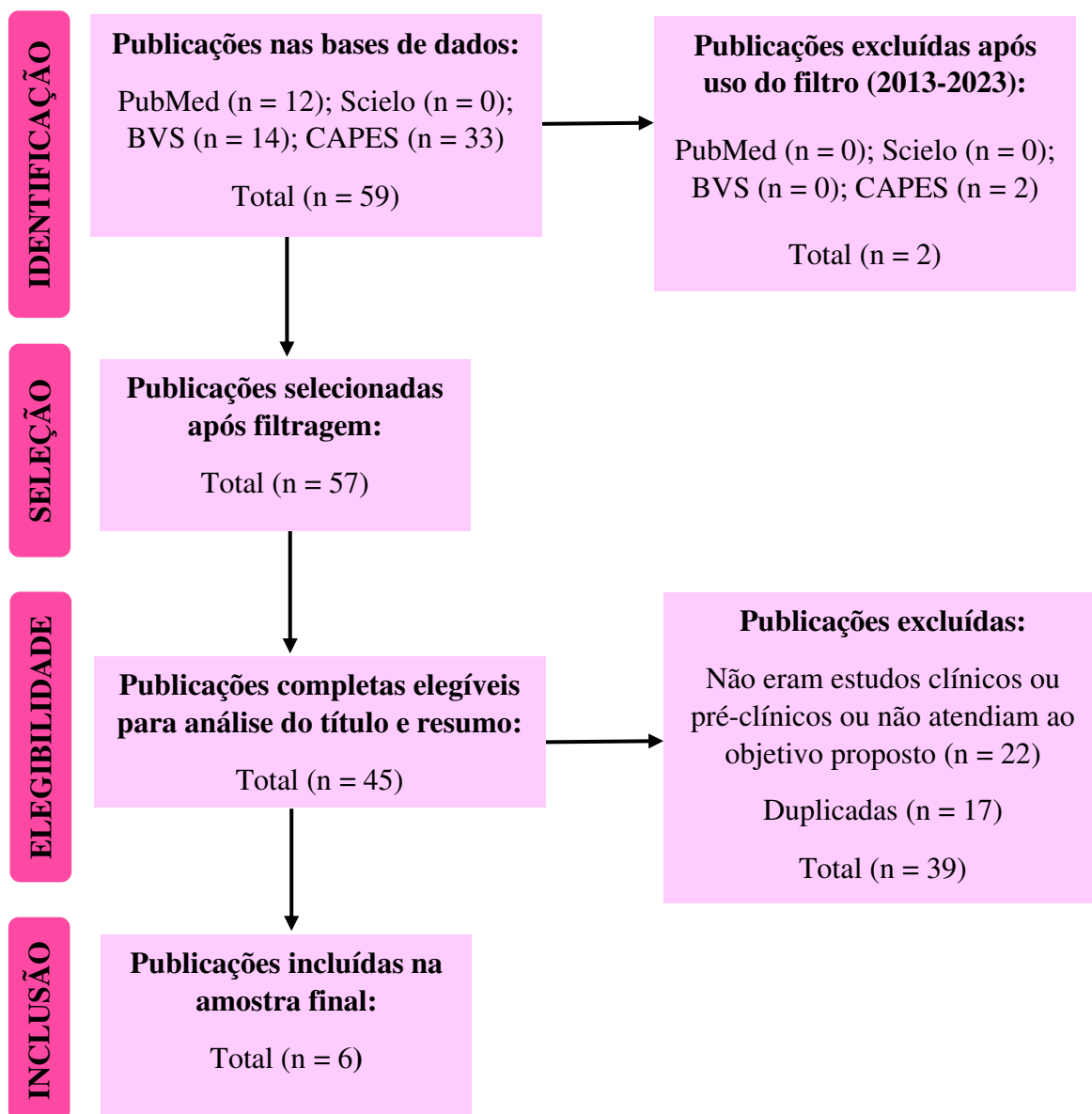


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa
Fonte: Autores (2023)

A figura 1 demonstra que seis publicações se enquadravam no objetivo desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise qualitativa do conteúdo completo dos seis estudos (clínicos e pré-clínicos) recuperados nas bases de dados, foi possível reunir as seguintes informações e resultados (Quadro 1):

Quadro 1 – Principais resultados do uso da quercetina na resistência à insulina na SOP

AUTOR /ANO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS PRINCIPAIS
WANG et al., 2017	Animal	A dose de 100mg/kg/dia durante 28 dias em modelo de rato SOP induzido melhorou as concentrações de insulina sérica e reduziu o HOMA-IR.
REZVAN et al., 2016	Humano	1000mg/dia de QUR por 12 semanas em grupo de mulheres com SOP reduziu o HOMA- IR e aumentou a secreção de adiponectina.
KHORSHIDI et al., 2018	Humano	1000mg/dia de QUR por 12 semanas em grupo de mulheres com SOP resultou na queda dos níveis de resistina, de insulina, da glicose em jejum e do HOMA-IR.
JAHAN et al., 2018	Animal	30mg/kg/dia por 21 dias em ratas com SOP induzido melhorou os níveis de glicose.
MIHANFAR et al., 2021	Animal	100mg/kg/dia por 30 dias em modelo de rato SOP reverteu a R.I pela redução da glicose sérica, da insulina e do HOMA-IR.
NEISY et al., 2019	Animal	15mg/kg/ dia por 30 dias em modelo de ratas com SOP reduziu os níveis de insulina, aumentou a expressão do gene GLUT4 e a atividade de GK e HK no fígado.

Fonte: Autores (2023)

O quadro 1 reúne os achados principais sobre os efeitos do uso da quercetina na melhora da resistência à insulina encontrada na SOP.

A resistência à insulina é encontrada em aproximadamente 70% das pacientes com SOP (CATTEAU-JONARD; DEWAILLY, 2013). A hiperinsulinemia pode promover o aumento dos níveis de andrógenos séricos e suprimir a utilização de glicose pelos folículos ovarianos, comprometendo, então, o crescimento e desenvolvimento deles (FRANKS; HARDY, 2010).

Os efeitos da quercetina na melhora da sensibilidade à insulina já foram explorados e constatados em estudos anteriores. A utilização de QUR em um estudo com animais verificou que esse nutriente foi capaz de reduzir a hiperglicemia associada à diabetes (ALAM; MEERZA; NASEEM, 2014). Além disso, Youl et al. (2010) descobriram que a QUR exerceu efeito protetor contra a destruição das células β -pancreáticas ao estimular a ativação de ERK1/2 (proteína quinase ativada por mitógeno).

Rezvan et al. (2016) em seu estudo com 84 mulheres portadoras de SOP, divididas em grupos de tratamento e controle, verificou que houveram melhorias simultâneas do Homa-IR e aumento de 5,56% nos níveis séricos de adiponectina total após a suplementação com quercetina em comparação com o grupo controle. A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo que melhora a sensibilidade à insulina e seus níveis diminuídos em pacientes com SOP parecem ter ligação com a R.I (TAO; XU; LIU, 2013). Nessa investigação, comprovou-se que a melhora na sensibilidade insulínica pode ser mediada pela adiponectina. Outrossim, estudos apontam que o hiperandrogenismo, mais precisamente o excesso de testosterona, leva a baixa dos níveis de adiponectina em mulheres com SOP (WICKHAM et al., 2011).

Por sua vez, níveis elevados de resistina, proteína secretada pelo tecido adiposo, estão ligados à R.I (ACQUARONE et al., 2019). O estudo clínico de Khorshidi et al. (2018) envolvendo 80 mulheres divididas igualmente em grupo controle e de tratamento, verificou que houve diminuição dos níveis de resistina e da expressão do gene codificante desta proteína em mulheres do grupo de tratamento com QUR concomitante à redução do HOMA-IR, da insulina

e da glicose em jejum. No entanto, essa diferença não foi significativa entre esse grupo e o grupo controle quando foram ajustados outros dados confundidores, como ajustes para idade, IMC, entre outros.

Neisy et al. (2019) descobriram que, além de altos níveis de insulina, as ratas modelos SOP tiveram redução acentuada na expressão do gene GLUT4 (transportador de glicose 4), que foi aumentada posteriormente no grupo tratado com QUR em comparação ao grupo controle. A quercetina estimulou a via de sinalização da AMPK (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina) e esta, por sua vez, aumentou a translocação do GLUT4. Além disso, nesse mesmo estudo, a QUR promoveu aumento da expressão gênica das enzimas hepáticas glucoquinase (GK) e hexoquinase (HK), importantes para o metabolismo da glicose. Ao final do estudo, Neisy et al. (2019) relataram também que os níveis de insulina foram reduzidos.

Os estudos pré-clínicos de Wang et al. (2017) e de Mihanfar et al. (2021) chegaram a conclusões muito semelhantes de que a dose de 100mg/kg de QUR por aproximadamente um mês foi capaz de promover a queda do HOMA-IR e melhorou consideravelmente as concentrações séricas de insulina no grupo de tratamento. Por outro lado, Jahan et al. (2018) utilizou uma dose menor de QUR (30mg/kg/dia) por período de tempo menor (21 dias) e percebeu que houve diminuição considerável nos níveis de glicose no grupo tratado.

Algumas limitações foram observadas neste estudo. A dose aplicada de quercetina e período de tempo de suplementação variaram em alguns dos estudos, não chegando a um consenso de qual seria a dose exata da QUR e por quanto tempo deve ser utilizada para que seus efeitos sobre a R.I comecem a surgir. Ademais, devido ao tempo nos estudos ter sido relativamente curto (máximo de 12 semanas), os efeitos da QUR a longo prazo na melhora da resistência à insulina presente na SOP não foram relatados.

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é evidente que a SOP é uma doença que merece atenção devido às repercussões negativas que ela ocasiona no perfil metabólico e hormonal da mulher e a busca por nutrientes que possam ser inseridos no tratamento da SOP deve ser cada vez mais ampliada.

Logo, o uso da quercetina na SOP parece bastante promissor. Seu desempenho satisfatório na melhora da R.I presente nesta doença foi demonstrado em estudos clínicos e pré-clínicos que relataram a redução do HOMA-IR, da glicose em jejum e dos níveis de insulina após tratamento com QUR. Assim, este nutriente pode ser considerado uma ferramenta terapêutica adjuvante para pacientes com esta doença.

No entanto, mais estudos - especialmente clínicos e com tamanho da amostra maior - são necessários para que seja possível chegar a um consenso quanto à dosagem exata de QUR a ser utilizada e período de tempo correto no tratamento de mulheres com SOP. Outrossim, estudos que investiguem os efeitos da quercetina na SOP a longo prazo devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

ACQUARONE, E. et al. Resistin: A reappraisal. **Mechanisms of ageing and development**, v. 178, p. 46–63, 2019.

ADONE, A.; FULMALI, D. G. Polycystic ovarian syndrome in adolescents. **Cureus**, 2023.

ALAM, M. M.; MEERZA, D.; NASEEM, I. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice. **Life sciences**, v. 109, n. 1, p. 8–14, 2014.

ANJOS, E. G. DOS et al. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em uma instituição de ensino superior da cidade de Cajazeiras – PB. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e58310414412, 2021.

ARIAS, N. et al. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. **Genes & nutrition**, v. 9, n. 1, 2014.

AZIN, F.; KHAZALI, H. Phytotherapy of polycystic ovary syndrome: A review. **International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)**, p. 13–20, 2022.

CATTEAU-JONARD, S.; DEWAILLY, D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: The role of hyperandrogenism. Em: **Frontiers of Hormone Research**. [s.l.] S. Karger AG, 2013. p. 22–27.

COLLÉE, J. et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 10, p. 869–874, 2021.

DEFRONZO, R. et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 65, n. 2, p. 20–29, 2016.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. DE; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **REME rev. min. enferm**, p. 09–11, 2014.

FRANKS, S.; HARDY, K. Aberrant follicle development and anovulation in polycystic ovary syndrome. **Annales d'endocrinologie**, v. 71, n. 3, p. 228–230, 2010.

JAHAN, S. et al. Therapeutic potentials of Quercetin in management of polycystic ovarian syndrome using Letrozole induced rat model: a histological and a biochemical study. **Journal of ovarian research**, v. 11, n. 1, 2018.

KHORSHIDI, M. et al. The effects of quercetin supplementation on metabolic and hormonal parameters as well as plasma concentration and gene expression of resistin in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome: Quercetin supplementation and resistin level in PCOS. **Phytotherapy research: PTR**, v. 32, n. 11, p. 2282–2289, 2018.

MIHANFAR, A. et al. Therapeutic potential of quercetin in an animal model of PCOS: Possible involvement of AMPK/SIRT-1 axis. **European journal of pharmacology**, v. 900, n. 174062, p. 174062, 2021.

NAZ, R. K. Polycystic ovary syndrome current status and future perspective. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. E6, n. 1, p. 104–119, 2014.

NEISY, A. et al. Amelioration by quercetin of insulin resistance and uterine GLUT4 and ER α gene expression in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Reproduction, fertility, and development**, v. 31, n. 2, p. 315, 2019.

REZVAN, N. et al. Effects of quercetin on adiponectin-mediated insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. **Hormone and metabolic research**, v. 49, n. 02, p. 115–121, 2016.

TAO, T.; XU, B.; LIU, W. Ovarian HMW adiponectin is associated with folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 11, n. 1, 2013.

WANG, Z. et al. Quercetin decreases insulin resistance in a polycystic ovary syndrome rat model by improving inflammatory microenvironment. **Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 24, n. 5, p. 682–690, 2017.

WICKHAM, E. P., 3rd et al. Total and high-molecular weight adiponectin in women with the polycystic ovary syndrome. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 60, n. 3, p. 366–372, 2011.

WITCHEL, S. F.; OBERFIELD, S. E.; PEÑA, A. S. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 8, p. 1545–1573, 2019.

XU, D. et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 6, p. 1123, 2019.

YOUL, E. et al. Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β -cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway: Quercetin effects on pancreatic β -cells. **British journal of pharmacology**, v. 161, n. 4, p. 799–814, 2010.