



Análise *in silico* da quercetina como potencial fármaco hipoglicemiante para o tratamento do diabetes tipo 2

In silico analysis of quercetin as a potential hypoglycemic drug for the treatment of type 2 diabetes

Análisis *in silico* de la quercetina como posible fármaco hipoglicemiante para el tratamiento de lo diabetes tipo 2

Marina Santos Queiroz Moura Fé¹, Ikaro Rodrigo Lima Nunes¹, Gabriel de Santana Araujo Silva¹, Ariamilraci Sousa Moreira Lima da Costa¹, Andressa Santos Silva¹, Rômulo Dayan Camelo Salgado¹, Domingos Magno Santos Pereira¹.

RESUMO

Objetivo: Simular análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas da quercetina, através de métodos *in silico* e relatar seu efeito no combate a hiperglicemia, por meio de revisão de literatura. **Métodos:** Trata-se de um estudo misto, de natureza descritiva-exploratória e transversal. Os dados foram coletados nas plataformas *Swiss ADME* e *Swiss Target Prediction*, ambas disponíveis online e gratuitamente. Nelas foram realizadas análises farmacocinéticas, incluindo interação com enzimas do citocromo P450 e avaliadas as propriedades farmacodinâmicas, com a predição alvos biológicos, respectivamente. Utilizou-se as bases de dados Pubmed e Google Scholar para realização de uma pesquisa bibliográfica analítica sobre os potenciais terapêuticos da quercetina na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). **Resultados:** Evidenciou-se boa biodisponibilidade por via oral, cumprindo os parâmetros da Regra de Lapinsk. Demonstrou resultados promissores acerca dos parâmetros farmacocinéticos, entretanto apresentou efeito inibitório sobre as proteínas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4. Interagiu com cerca de 100 alvos-biológicos, sendo 33,3% do tipokinase, 6,7% liase, 6,7% protease, 6,7% citocromo P450, 13,3% receptor acoplado a proteína G, 13,3% enzima e 20% oxido redutase. **Conclusão:** Concluiu-se a potencialidade da quercetina para o desenvolvimento de novos fármacos hipoglicemiantes. Entretanto, há maiores necessidades de estudos para avaliar sua terapêutica e a segurança de sua utilização.

Palavras-chave: *In silico*, Quercetina, Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Objective: To simulate pharmacokinetic and pharmacodynamic analyzes of quercetin, using *in silico* methods and report its effect in combating hyperglycemia, through a literature review. **Methods:** This is a mixed study, descriptive-exploratory and cross-sectional in nature. The data was collected on the *Swiss ADME* and *Swiss Target Prediction* platforms, both available online and free of charge. Pharmacokinetic analyzes were carried out in them, including interaction with cytochrome P450 enzymes and pharmacodynamic properties were evaluated, with the prediction of biological targets, respectively. The Pubmed and Google Scholar databases were used to carry out an analytical bibliographic research on the therapeutic potential of quercetin in type 2 Diabetes Mellitus (DM2). **Results:** Good oral bioavailability was

¹ Universidade CEUMA (UNICEUMA), Imperatriz - MA.

demonstrated, complying with the parameters of the Lapinsk Rule. Demonstrated promising results regarding pharmacokinetic parameters, however it presented an inhibitory effect on CYP1A2, CYPD6 and CYP3A4 proteins. Interacted with around 100 biological targets, 33.3% of which were kinase, 6.7% lyase, 6.7% protease, 6.7% cytochrome P450, 13.3% G protein-coupled receptor, 13.3% enzyme and 20% oxidoreductase. **Conclusion:** The potential of quercetin for the development of new hypoglycemic drugs was concluded. However, there is a greater need for studies to evaluate its therapy and the safety of its use.

Keywords: *In silico*, Quercetin, Type 2 Diabetes Mellitus.

RESUMEN

Objetivo: Simular análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos de la quercetina, utilizando métodos *in silico* y reportar su efecto en el combate de la hiperglucemia, a través de una revisión de la literatura. **Métodos:** Estudio mixto, descriptivo-exploratorio y transversal. Los datos se recopilieron en las plataformas Swiss ADME y Swiss Target Prediction, ambas disponibles en línea y gratis. En ellos se realizaron análisis farmacocinéticos, incluida la interacción con las enzimas del citocromo P450 y se evaluaron las propiedades farmacodinámicas, con la predicción de dianas biológicas, respectivamente. Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Google Scholar para realizar una investigación bibliográfica analítica sobre el potencial terapéutico de la quercetina en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). **Resultados:** Se demostró buena biodisponibilidad oral, cumpliendo los parámetros de la Regla de Lapinsk. Mostró resultados prometedores en parámetros farmacocinéticos, aunque presentó un efecto inhibitorio sobre las proteínas CYP1A2, CYPD6 y CYP3A4. Interactuó con 100 objetivos biológicos: 33,3% quinasa, 6,7% liasa, 6,7% proteasa, 6,7% citocromo P450, 13,3% receptor acoplado a proteína G, 13,3% enzima y 20% oxidorreductasa. **Conclusión:** Se concluyó el potencial de la quercetina para el desarrollo de nuevos fármacos hipoglucemiantes, pero se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: *In silico*, Quercetina, Diabetes Mellitus tipo 2.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que afeta 387 milhões de pessoas em todo o mundo. A ocorrência da hiperglicemia, principal fator desencadeado pela diabetes, está associada a um prognóstico desfavorável e a um aumento da morbimortalidade (EL KHOURY G, et al., 2019). Análises experimentais sugerem que a glicose sérica aumentada pode contribuir para a ocorrência de infarto diretamente por meio de uma série de vias metabólicas mal adaptadas (GUYOMARD V e MYINT PK, 2009). Sendo evidenciado, portanto, a importância do controle glicêmico para diminuir o tempo de internação hospitalar e para reduzir complicações (EL KHOURY G, et al., 2019).

À medida que o diabetes continua a se transformar em uma grande preocupação fiscal e de saúde pública, a investigação sobre o potencial de novos agentes naturais de baixo custo que promovam a sensibilidade à insulina pode ser uma estratégia eficaz para prevenir o diabetes e melhorar a saúde geral daqueles que já sofrem da doença (ALKHALIDY H, et al., 2018).

Dentre os vários compostos orgânicos, destaca-se a quercetina que é um flavonoide amplamente distribuído nas plantas, sobretudo nas medicinais e em uma variedade de alimentos (LI Y, et al., 2016). Algumas atividades terapêuticas deste composto têm sido avaliadas, tais como antioxidante, anti-inflamatória e hipoglicemiante e se mostraram promissoras no tratamento e profilaxia contra doenças, abrangendo diabetes, câncer, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares (EID HM e HADDAD PS, 2017).

A bioinformática tem se mostrado um ramo promissor para acelerar a descoberta de possíveis fármacos, por meio da utilização de softwares que simulam o funcionamento do organismo *in vivo* (ZLOH M e KIRTON SB, 2018). Atualmente, a metodologia *in silico* é capaz de prever as vias metabólicas por meio da utilização de ferramentas computacionais, disponíveis online, sendo possibilitado o estudo molecular,

fisiológico e bioquímico do objeto em estudo (MIRZAEI M, 2020). Dentre as vantagens do uso dessa abordagem, podemos citar o alto grau de semelhança da simulação computacional com os sistemas orgânicos, o baixo investimento econômico, além da redução do uso de animais experimentais (VAN DE WATERBEEMDH e GIFFORD E, 2003).

Desta forma, a partir das análises *in silico*, este estudo reunirá dados que assegurem o uso da quercetina no consumo humano como potenciais hipoglicemiantes, uma vez que muitas pessoas já utilizam esse composto para fins antioxidantes e anti-inflamatórios.

MÉTODOS

Procedimentos

Primeiro, os bancos de dados das plataformas Swiss ADME e Swiss Target Prediction foram pesquisados. De início, deu-se preferência para análise farmacocinética na plataforma Swiss ADME, com ênfase na investigação da biodisponibilidade por via oral. Depois, na mesma ferramenta de pesquisa, foi analisado o mecanismo de metabolização pelo sistema citocromo P450. Em sequência, foi realizada a análise das propriedades farmacodinâmicas pela plataforma Swiss Target Prediction, utilizada para predizer os alvos biológicos. Concomitante com as etapas citadas acima, as bases de dados online Pubmed e Google Scholar foram pesquisadas, para realização de uma pesquisa bibliográfica analítica acerca de estudos pré-clínicos e clínicos já publicados sobre os potenciais terapêuticos da quercetina na DM2.

Análise da biodisponibilidade via oral da quercetina:

A análise da biodisponibilidade oral foi realizada por meio do software Swiss ADME, disponível online (<http://www.swissadme.ch/>). Essa plataforma permite a avaliação das propriedades farmacocinéticas de um composto necessárias para o desenvolvimento de uma nova droga, por meio da comparação com substâncias pré-existentes, levando-se em conta os parâmetros de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME). Dispondo-se da Regra de Lipinski (RO5), foram utilizados 5 parâmetros para avaliar os resultados obtidos, dos quais, pelo menos três devem ser obedecidos para que se tenha um resultado satisfatório, sendo eles:

- Peso molecular (PM): <500 daltons (Da)
- Grupos doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5
- Grupos aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10
- Consenso de $LopP \leq 5$
- Área de superfície polar total (ASPT) < 140 Å²

Mecanismos de absorção e interação com sistema mono-oxigenase P450:

Os mecanismos de absorção e interação da quercetina com o sistema mono-oxigenase P450 foram analisados por meio da plataforma Swiss ADME. Por meio de códigos SMILES gerados a partir da molécula desenhada na plataforma, é possível prever a interação da droga com os locais do metabolismo mediados pelo citocromo P450, bem como os padrões de absorção pelo trato gastrointestinal (TGI) e a passagem pela barreira hematoencefálica (CAIANA RRA e DE FREITAS JCR, 2019).

Análise da farmacodinâmica da quercetina:

Para análise da variedade de alvos biológicos possíveis de interação com a quercetina, utilizou-se a plataforma Swiss Target Prediction, disponível online (<http://www.swisstargetprediction.ch/>). A plataforma dispõe de uma variedade de alvos biológicos previamente testados e arranjados em um banco de dados, permitindo a comparação de moléculas já conhecidas com a substância em estudo. Nessa avaliação, foram listadas as 15 moléculas com maiores probabilidades de ligar-se à quercetina. Para calcular esta afinidade, foi desenvolvido um *score*, variado de 1 a 10, sendo que quanto maior o resultado, maior a probabilidade de a molécula apresentar sítio de ligação para a substância analisada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evidências da atividade hipoglicemiante da quercetina

Existem diversas literaturas que abordam as aplicações terapêuticas e medicinais da quercetina. A fim de abordar seu efeito hipoglicemiante, um experimento laboratorial foi realizado com camundongos portadores de DM2. Nesta pesquisa, os animais que receberam quercetina na sua dieta apresentaram níveis sanguíneos mais baixos de glicose quando comparados ao grupo controle, sem interferir nas taxas de insulina. Além disso, apresentaram melhorias no perfil lipídico, tais como aumento do HDL-colesterol e redução do colesterol total e triglicerídeos (CHEN S, et al., 2016).

Com objetivo de investigar o efeito que os compostos fenólicos possuem na secreção de insulina, um estudo foi realizado em células INS-1E (insulinoma de rato secretor de insulina). Nesse experimento, essas células foram expostas de forma aguda e crônica ao ácido cafeico, naringenina e quercetina e incubadas em estufa com temperatura de 37 °C e 5% de CO₂. Os resultados demonstraram que ambas as drogas testadas foram capazes de aumentar a secreção de insulina sob condições hiperglicêmicas e glicotóxicas (BHATTACHARYA S, et al., 2003).

Um outro estudo semelhante ao descrito anteriormente avaliou *in vitro* o potencial antidiabético da quercetina através da utilização de células NSI-1. Os resultados demonstraram que a quercetina aumentou a secreção de insulina induzida por glicose, além disso, também apresentou atividade antioxidante, portanto, é capaz de atenuar o estresse oxidativo, que é aumentado durante quadros de diabetes. Este mesmo estudo ainda publicou que a quercetina é capaz de potencializar a produção de insulina nas ilhotas pancreáticas, principalmente após dieta hiperglicêmica (YOUL E, et al., 2010).

Serra CA, et al. (2022), avaliou o potencial terapêutico da quercetina em ratos Wistar com hipertensão induzida pela técnica de Goldblatt. Também foram avaliados os níveis de peroxidação lipídica — um sinalizador de lesões celulares por radicais livres e/ou moléculas oxidantes — e resistência tecidual à insulina. Os animais foram divididos em três grupos: animais saudáveis, hipertensos e hipertensos tratados com quercetina. Os animais desenvolveram a doença por três meses antes do tratamento inicial, após este período, receberam quercetina por via oral a 50 mg/kg/dia por 30 dias. Os resultados mostraram que o tratamento com a quercetina foi capaz de reduzir a hipertensão arterial, além de diminuir as taxas de peroxidação lipídica. Nesse estudo, apesar dos níveis de glicose não serem afetados pelo tratamento, houve um aumento da sensibilidade à insulina no tecido adiposo.

Um experimento cruzado, randomizado, simples-cego realizado em Taiwan, com objetivo de analisar as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da quercetina em humanos, submeteu doze participantes saudáveis, jovens e fisicamente ativos à suplementação com quercetina (dose: 1000 mg/dia) durante sete dias e suplementação com placebo em paciente controles. O tratamento foi combinado com a prática de ciclismo com 70% VO₂máx por 60 minutos, seguido por 3 horas de recuperação e, em sequência, uma única sessão de ciclismo com 75% do VO₂máx até exaustão. Os resultados obtidos indicaram que a suplementação de quercetina aumentou o tempo de ciclismo de alta intensidade até a exaustão, devido, em parte, ao aumento da captação de glicose dependente de insulina e à redução do estresse oxidativo induzido pelo exercício (TSAO JP, et al., 2022).

Análise da biodisponibilidade via oral da quercetina

Segundo Pardo MR, et al. (2021), a biodisponibilidade é a extensão e a velocidade com a qual uma substância ou seu componente ativo é liberado a partir de uma forma farmacêutica na circulação sistêmica. A biodisponibilidade dos fármacos depende da permeabilidade pelas membranas celulares, solubilização nos fluidos estomacais e absorção pela mucosa intestinal. Para isso, o método mais empregado para predição da absorção oral é a Regra de Lipinski (RO5) (RODRIGUES GS, et al., 2021). Seguindo essa regra, para avaliar a biodisponibilidade da quercetina por via oral foram analisados os seguintes parâmetros: fórmula, peso molecular, número de aceptores e doadores de hidrogênio, área de superfície polar total (ASPT) e o consenso LogPo/a. Tendo estes os seguintes valores de referência:

- Peso molecular (PM): <500 daltons (Da)
- Grupos doadores de ligação de hidrogênio: ≤ 5
- Grupos aceptores de ligação de hidrogênio: ≤ 10
- Consenso de LopP: ≤ 5
- Área de superfície polar total (ASPT): $< 140 \text{ \AA}^2$

Tabela 1 - Biodisponibilidade oral da quercetina

PARÂMETRO	RESULTADO
Fórmula química	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Peso molecular	302.24 g/mol
Nº de aceptores de hidrogênio	7
Nº de doadores de hidrogênio	5
Área de superfície polar total (ASPT)	131.36 Å ²
Consenso de LogP _{o/a}	1.23

Fonte: Moura Fé MSQ, et al., 2025.

Ao analisar o composto e os valores de referência, observou-se que a quercetina se enquadrou em todos os parâmetros apresentados, sendo assim, possui potencial para ser administrada por via oral (**Tabela 1**). Resultado esperado, uma vez que a literatura já demonstrou alguns mecanismos de sua absorção. De acordo com Patel R, et al. (2018), a absorção/biodisponibilidade da quercetina depende das características de carboidratos ligados à sua estrutura e da composição da matriz alimentar do paciente – tais como etanol, gorduras e emulsionantes – os quais podem interferir na solubilidade do composto. O padrão molecular da quercetina pura corresponde a uma aglicona não conjugada, isto é, não possui um açúcar na sua estrutura química. Quando presente em alimentos, como por exemplo, cebola, apresenta-se na forma glicosídica, que é mais bem absorvida se comparada ao tipo aglicona, entretanto, ambos são absorvidos no intestino delgado e no trato digestivo.

Ademais, GRAF AB, et al. (2006), realizou um experimento onde ratos foram submetidos a uma alimentação rica em quercetina por um período de 6 semanas. Posteriormente foram realizadas análises dos tecidos do trato gastrointestinal. Os resultados demonstraram que aproximadamente um terço da quercetina havia sido metabolizada e o restante absorvida, além disso, cerca de 87,7% da droga foi absorvida no intestino delgado.

De forma complementar, Li Y, et al. (2016), realizou a primeira investigação sobre o perfil farmacocinético deste composto em humanos. O estudo relatou baixa biodisponibilidade (aproximadamente 2%) após administração por via oral de uma única dose (100 mg) da forma glicosídica. Vale ressaltar que os glicosídeos de quercetina encontrados em alimentos como cebola e polpa de chalota possuem absorção superior aos rutinosídeos, que é a forma desta molécula encontrada em chás, como o preto e o verde. Além disso, o trabalho trouxe as primeiras evidências de que esta droga pode interagir com receptores de glicose (GLUT) presentes no epitélio da mucosa intestinal, contribuindo para uma melhor absorção.

A literatura também relata que, quando administrada quercetina marcada com carbono-14 em uma dose de 100 mg, a biodisponibilidade por via oral pode chegar a 44,8%, além disso, aproximadamente entre 3,3% e 5,7% da dose pode ser detectada na urina e entre 0,2 a 4,6% nas fezes (LUCA SV, et al., 2019). Ainda, OLTHOF MR, et al. (2000), submeteu cinco homens e quatro mulheres saudáveis à ingestão de uma dose única de dois tipos desta molécula, a quercetina-3-glicosídeo e a quercetina-4-glicosídeo. Ao mensurar a concentração no plasma, foi observado que ambos os compostos foram rapidamente absorvidos sem apresentar variação em decorrência da posição do açúcar conjugado. Os resultados apresentados neste trabalho são consistentes com o que é relatado na literatura, tanto em estudos pré-clínicos quanto em estudos clínicos.

Mecanismos de absorção e interação com sistema mono-oxigenase P450:

A absorção das drogas no organismo ocorre por diversos sítios biológicos, dependendo do local de administração. A via mais comum e segura é a oral, no entanto, as vias parenterais garantem maiores biodisponibilidades, uma vez que na absorção gastrointestinal ocorre o metabolismo hepático de primeira

passagem, comprometendo as concentrações de fármacos que chegam na corrente sanguínea. A maior parte dos medicamentos e drogas em geral são metabolizadas por enzimas principalmente hepáticas do sistema citocromo P450. De um modo geral, a absorção das drogas depende de características físico-químicas do composto e do estado fisiológico do paciente. Vale ressaltar que o citocromo P450 é uma superfamília de enzimas do tipo hemoproteínas, apresentando em torno de 450 diferentes moléculas, responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos em animais e humanos (PATEL RV, et al., 2020).

As análises farmacocinéticas de absorção e interação com o citocromo P450 da quercetina estão expostas na **Tabela 2**, onde pode ser observado que é altamente absorvida pelo trato gastrointestinal, apesar de haver uma significativa perda por causa do metabolismo hepático. Estudos prévios já demonstraram que o TGI apresenta um papel central na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de 20 flavonoides, como o composto aqui estudado, definindo os efeitos desses bioativos na saúde (OTEIZA PI, et al., 2018).

Tabela 2 -Parâmetros farmaco cinéticos da quercetina

Parâmetro avaliado	RESULTADO
Absorção pelo trato gastrointestinal	Alta
Permeável a barreira hemato encefálica	Não
Substrato da glicoproteína P	Não
Inibidor da CYP1A2	Sim
Inibidor da CYP2C19	Não
Inibidor da CYP2C9	Não
Inibidor da CYPD6	Sim
Inibidor da CYP3A4	Sim
Absorção na pele	Não

Fonte: Moura Fé MSQ, et al., 2025.

Entretanto, embora a quercetina tenha apresentado alta absorção pelo TGI, não apresentou permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE) (Tabela 2) devido, sobretudo, à solubilidade em água. Isso porque a passagem de medicamentos através da BHE, que determina sua capacidade de ação no sistema nervoso central, depende de inúmeros fatores, sendo os mais relevantes o tamanho molecular, hidrofiliabilidade e grau de dissociação. Em estudos recentes foi relatado que grande parte dos medicamentos de pequeno peso molecular e quase todos os medicamentos macromoleculares não são capazes de penetrar a BHE, portanto, não podem agir no sistema nervoso central (XIE J, et al., 2019).

Além disso, substâncias hidrofílicas também apresentam limitações na passagem para o cérebro, visto que na BHE existe o endotélio vascular mais “apertado” por conta de proteínas de junções de oclusão, que reduz os espaços paracelulares das células endoteliais, onde ocorre a maior parte da passagem de moléculas solúveis em água (HAWKINS BT e DAVIS TP, 2005).

Ainda, as análises deste trabalho demonstraram que a quercetina também não é absorvida pela pele (Tabela 2), o que confere um grau de segurança a mais para este composto, uma vez que a penetração percutânea, segundo a literatura, é um fator altamente ligado à toxicidade de compostos químicos, podendo, inclusive, causar dermatite de contato irritante e dermatite de contato alérgica, além de toxicidade sistêmica e pouco controle da quantidade de fármaco que chega na corrente sanguínea (POET TS e MCDUGAL JN, 2002).

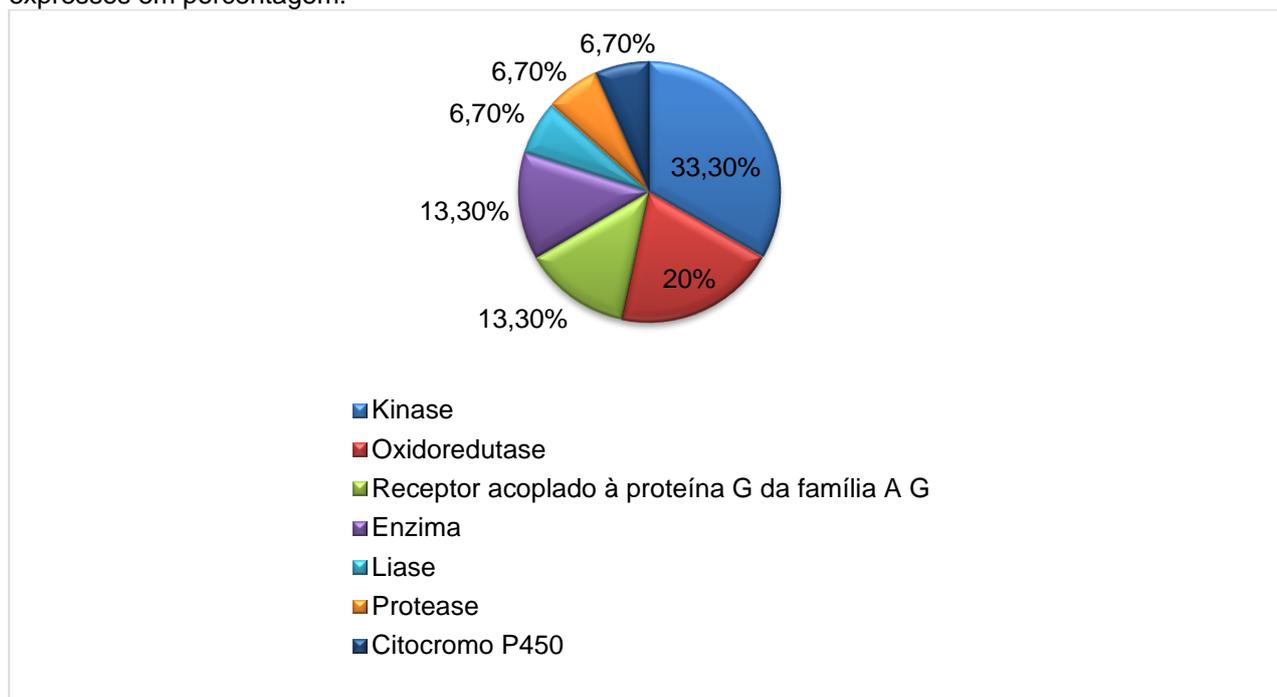
Também foram analisadas as principais enzimas do sistema mono-oxigenase P450 responsáveis pelo metabolismo e excreção de xenobióticos, a fim de evitar o acúmulo de compostos nocivos no organismo. De acordo com os métodos *in silico* aqui performados, a quercetina apresenta atividade inibidora sobre as enzimas CYP1A2, CYPD6 e CYP3A4 (Tabela 2). Este resultado é de suma importância para um novo fármaco, uma vez que o bloqueio dessas enzimas resulta no acúmulo de outros xenobióticos no corpo, podendo desenvolver toxicidade grave; além disso, esses dados também contribuem para o estudo de interações medicamentosas e reações adversas.

O presente estudo traz resultados específicos de enzimas do citocromo P450, no entanto, a literatura já demonstra, em termos gerais, que a quercetina interage com esse sistema de enzimas, possuindo efeito inibitório e de supressão (MOHOS V, et al., 2020).

Análise da farmacodinâmica da quercetina

A exatidão da dose segura e eficaz para a ação terapêutica depende do estudo farmacocinético e farmacodinâmico da droga em desenvolvimento. Dentre os diversos objetos de estudo, a farmacodinâmica descreve a relação entre a concentração do fármaco e a extensão de uma resposta terapêutica específica (ANKER JVD, et al., 2018). Diversos estudos *in vivo* já demonstraram inúmeras propriedades farmacológicas da quercetina, no entanto, poucos deles descreveram as moléculas biológicas que servem como sítios de ligação para este composto. Assim, neste estudo, também buscamos, através de método *in silico*, possíveis alvos biológicos da quercetina com o uso da plataforma Swiss Target Prediction. Após análise, foram encontrados 100 proteínas-alvos para a quercetina, estas, por sua vez, foram agrupadas em 7 categorias, sendo 33,3% do tipo kinase, 20% do tipo oxidoreductase, 13,3% do tipo receptor acoplado à proteína G da família A G, 13,3% do tipo enzima, 6,7% do tipo liase, 6,7% do tipo protease, e 6,7% do tipo citocromo P450. Esses dados podem ser observados no **Gráfico 1**.

Gráfico 1 - Categoria de moléculas que são potencialmente alvos biológicos para a quercetina. Valores expressos em porcentagem.



Fonte: Moura Fé MSQ, et al., 2025.

As proteínas quinases apresentaram-se como os principais alvos para a quercetina (**Gráfico 1**), consistem em uma família de enzimas que participam ativamente do metabolismo celular, atuando em reações químicas de fosforilação e ativação de moléculas em transduções de sinais celulares, como por exemplo, em receptores relacionados e ligados à quinase. A ligação com essas moléculas pode exercer uma infinidade de efeitos biológicos, como por exemplo, o crescimento e diferenciação de células. Evidências clínicas observadas nas últimas décadas demonstram que as proteínas quinases representam alguns dos alvos terapêuticos mais eficazes contra uma variedade de câncer, tornando-se uma das classes de alvos medicamentosos mais procuradas (WANG Y e MA H, 2015). Além dos mais, estudos prévios já demonstraram que as proteínas quinases participam diretamente da fisiopatologia da diabetes tipo II (GUPTA P, et al., 2021; PAN D, et al., 2022), portanto, esse resultado é sugerido como um dos mecanismos

de ação da quercetina no combate à hiperglicemia. A segunda classe de moléculas com maiores probabilidades de ligação são as enzimas oxidoredutoras (**Gráfico 1**), que abrangem diversas classes de proteínas responsáveis pela homeostase redox e da cascata de sinalização celular. A expressão desse tipo de enzima, incluído tioredoxina redutase, azoredutase, citocromo oxidoredutase, tirosinase e monoamina oxidase, pode dar início a inúmeros distúrbios. Essas enzimas também atuam como biomarcadores de células danificadas e sua detecção exata e precoce constitui uma ferramenta importante para o diagnóstico clínico de várias doenças.

Além disso, também atuam no combate de excessos de radicais livres, em processos infecciosos e inflamatórios, além do próprio envelhecimento (SIDHU JS, et al., 2021). Na diabetes, há uma exacerbada produção sistêmica de espécies reativas de oxigênio (radicais livres e não radicais), contribuindo para danos teciduais e amplificação da resposta inflamatória, nesse contexto, essas enzimas são de extrema importância para a proteção biológica das células do paciente (DARENSKAYA MA, et al., 2021). Ainda, a terceira classe com maiores afinidades pela quercetina são os receptores acoplados à proteína G (**Gráfico 1**), que correspondem à maior família de receptores de proteínas de membrana do corpo e medeiam grande parte das respostas celulares diante de estímulos externos (WEIS WI e KOBILKA BK, 2018), participando do processo de transdução de sinais, além disso, possuem interação com uma ampla variedade de ligantes essenciais para os processos biológicos.

Destaca-se ainda que a fisiopatologia de inúmeras doenças, tanto do sistema nervoso central quanto da periferia do corpo ocorrem pela sinalização dessas proteínas de membrana (ZHANG M, et al., 2020). Por não apresentar uma atividade específica, a ligação com esses receptores pode desencadear uma infinidade de ações biológicas, por isso, sugerimos como um dos mecanismos de ação da quercetina, quando exercendo seus efeitos terapêuticos já demonstrados. De forma complementar, diversos estudos na literatura já demonstram a importância dessa classe de receptores para a progressão e tratamento da diabetes I e II (OHDY e OLEFSKY JM, 2016). Outras enzimas não classificadas nos grupos representam o quarto lugar em questões de afinidade com a droga estudada (**Gráfico 1**). Enzimas são importantes catalisadores de funções biológicas, sendo essenciais em todos os tecidos do corpo. A ação biológica exercida pela quercetina, nesse caso, depende do tipo de enzima e em qual tecido ela se liga (LIN K, et al., 2022). Além da descrição das classes moleculares, as análises farmacodinâmicas também mostraram especificamente as 15 proteínas com maiores probabilidades de ligação, todas apresentando o mesmo nível de afinidade (score 10) (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Lista das proteínas com maior probabilidade de apresentar sítios de ligação para a quercetina.

Alvo Biológico	Classe Biológica	Score (01-10)
NADPH oxidase 4	Enzima	10
Receptor V2 de vasopressina	Receptor acoplado à proteína G da família A G	10
Aldose redutase	Enzima	10
Xanthine desidrogenase	Oxidoredutase	10
Monoamina oxidase A	Oxidoredutase	10
Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1	Quinase	10
Receptor tirosina-proteína quinase FLT3	Quinase	10
Citocromo P450 19 A1	Citocromo P450	10
Receptor do fator de crescimento epidérmico ErbB1	Quinase	10
Trombina	Protease	10
Anidrase carbônica II	Liase	10
Serina/treonina-proteína quinase PIM1	Quinase	10
Araquidonato 5 lipoxigenase	Oxidoredutase	10
Serina/treonina-proteína quinase Aurora-B	Quinase	10
Receptor D4 de dopamina	Receptor acoplado à proteína G da família A G	10

Fonte: Moura Fé MSQ, et al., 2025.

CONCLUSÃO

Por meio desta análise *in silico* e, ainda, sustentados por pesquisas já referidas na literatura, é possível evidenciar a potencialidade da quercetina para o desenvolvimento de novos fármacos hipoglicemiantes passíveis no auxílio da DM2. Esta droga apresentou boa disponibilidade por via oral, cumprindo os 5 parâmetros da Regra de Lapinsk, além disso demonstrou interação com diversos alvos biológicos no organismo, no qual foi dado destaque a 15 proteínas com maior probabilidade de ligação. Evidenciou-se boa metabolização pelas enzimas do citocromo P450, não ocasionando, portanto, o acúmulo de substâncias químicas no organismo. Ainda que se tenha obtido resultados satisfatórios, há maiores necessidades de evidências para testar a terapêutica da quercetina e garantir a eficácia e segurança na sua utilização.

REFERÊNCIAS

1. ALKHALIDY H, et al. Kaempferol meliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obesity mice. *J Nutr Biochem*, 2018; 90-101.
2. ANKER JVD, et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*, 2018; S10-S25.
3. BHATTACHARYA S, et al. Caffeic acid, naringenin and quercetin enhance glucose-stimulated insulin secretion and glucose sensitivity in INS-1E cells. *Diabetes Obes Metab*, 2003; 602-612.
4. CAIA NARRA e DE FREITAS JCR. Avaliação das propriedades farmacocinéticas de um candidato a fármaco derivado da D-glicose. *CONIMAS*, 2019.
5. CHEN S, et al. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Inflammatory mediators*, 2016; 1-5.
6. DARENSKAYA MA, et al. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2021; 171(2): 179-189.
7. EID HM e HADDAD PS. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms. *Current medicinal chemistry*, 2017; 24(4): 355-364.
8. EL KHOURY G, et al. Prevalence, Correlates and Management of Hyperglycemia in Diabetic Non-critically Ill Patients at a Tertiary Care Center in Lebanon. *Current diabetes reviews*, 2019; 15(2): 133-140.
9. GRAF AB, et al. Rat Gastrointestinal Tissues Metabolize Quercetin. *The Journal of Nutrition*, 2006; 39-44.
10. GUPTA P, et al. Emerging role of protein kinases in diabetes mellitus: From mechanism to therapy. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 2021; 124: 47-85.
11. GUYOMARD V, MYINT PK. Optimum control of blood glucose for prevention and treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2009; 11(3): 201-11.
12. HAWKINS BT e DAVIS TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological reviews*, 2005; 173-185.
13. LI Y, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 2016; 8(3): 167.
14. LIN K, et al. An Interpretable Double-Scale Attention Model for Enzyme Protein Class Prediction Based on Transformer Encoders and Multi-Scale Convolutions. *Frontiers in genetics*, 2022; 1-20.
15. LUCAS V, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019; 1-35.
16. MIRZAEI M. Ciência e engenharia *in silico*. *Adv J Sci Eng*, 2020; 1(1): 1-2.
17. MOHO SV, et al. Inhibitory effects of quercetin and its main methyl, sulfate, and glucuronic acid conjugates on cytochrome P450 enzymes, and on OATP, BCRP and MRP2 transporters. *Nutrients*, 2020; 12(8): 2306.

18. OHDY e OLEFSKY JM. G protein-coupled receptors as targets for antidiabetic therapeutics. *Nature reviews Drug discovery*, 2016; 15(3): 161-172.
19. OLTHOF MR, et al. Bioavailabilities of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside do not differ in humans. *Human Nutrition and Metabolism—Research Communication*, 2000; 1200-1203.
20. OTEIZA PI, et al. Flavonoids and the gastrointestinal tract: Local and systemic effects. *Molecular Aspects of Medicine*, 2018; 41-49.
21. PAN D, et al. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 973058.
22. PARDO MR, et al. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*, 2021; 111294.
23. PATEL RV, et al. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018; 889-904.
24. PATEL R, et al. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*, 2020; 1-21.
25. POET TS e MCDUGAL JN. Skin absorption and human risk assessment. *Chem Biol Interact*, 2002; 19–34.
26. RODRIGUES GS, et al. Uso de softwares livres em aula prática sobre filtros moleculares de biodisponibilidade oral de fármacos. *Química Nova*, 2021; 44: 1036-1044.
27. SERRA CA, et al. Quercetin prevents insulin dysfunction in hypertensive animals. *J Diabetes Metab Disord.*, 2022, 408-417.
28. SIDHU JS, et al. Trends in small organic fluorescent scaffolds for detection of oxidoreductase. *Biosens Bioelectron*, 2021; 113441.
29. TSAO JP, et al. Short-Term Oral Quercetin Supplementation Improves Post-exercise Insulin Sensitivity, Antioxidant Capacity and Enhances Subsequent Cycling Time to Exhaustion in Healthy Adults: A Pilot Study. *Front Nutr*, 2022; 9: 1-5.
30. VAN DE WATERBEEMDH e GIFFORDE. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov.*, 2003; 2(3): 192-204.
31. WANG Y e MA H. Protein kinase profiling assays: a technology review. *Drug Discov Today Technol*, 2015; 1-8.
32. WEIS WI e KOBILKA BK. The Molecular Basis of G Protein–Coupled Receptor Activation. *Annu Rev Biochem*, 2018; 897-919.
33. XIE J, et al. Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies. *Biomaterials*, 2019; 1-20.