

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

KARINA CIBELE ALENCAR SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DA QUERCETINA NA DETERMINAÇÃO
DA GLICEMIA PLASMÁTICA**

Juazeiro do Norte – CE
2022

KARINA CIBELE ALENCAR SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DA QUERCETINA NA DETERMINAÇÃO
DA GLICEMIA PLASMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin

Co-orientador: Esp. José Walber Gonçalves Castro

KARINA CIBELE ALENCAR SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DA QUERCETINA NA DETERMINAÇÃO
DA GLICEMIA PLASMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin

Co-orientador: Esp. José Walber Gonçalves Castro

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a: Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin
Orientador

Prof.^a: Ma. Helenicy Nogueira Holanda Veras
Examinador 1

Prof.^a: Ma. Amanda Karine de Sousa
Examinador 2

Dedico este trabalho a Karina Cibeles de 6 – 7 anos atrás, que tinha uma visão ainda bastante romantizada da vida acadêmica, mas foi ela quem me trouxe até aqui.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por nunca terem me desamparado, sempre me fortalecendo nos momentos de insegurança, quando achei que não conseguiria.

Agradeço também a Ana Paula e Daniel, meus amigos e colegas de estágio que me ajudaram muito ao longo do processo, fosse com a execução dos testes ou com palavras de encorajamento e compartilhando experiências. Sem eles eu teria enlouquecido! Agradeço a Maria, técnica do laboratório multidisciplinar que sempre estava pronta para oferecer auxílio ou conforto, com a maior boa vontade, compartilhou suas experiências e encorajou nunca permitindo o desânimo nos abater. Sem suas dicas para a monitoração do tempo, a execução teria sido muito mais demorada e trabalhosa.

À professora Ana Luiza, agradeço muito pela paciência e disponibilidade nos momentos mais inoportunos. Sempre confiante de que, não apenas a pesquisa daria certo, mas também no meu desempenho e discernimento. Ao professor Walber, o agradecimento é ainda mais especial pois antes mesmo de ser convidado formalmente para ser o co-orientador do trabalho, já estava ajudando na metodologia para desenvolvê-lo. Não apenas isso, sua solidariedade, empatia e doação são tocantes e eu espero levar isto comigo ao longo da vida. Professor, tentarei me espelhar no senhor!

Não poderia deixar de agradecer a minha família, cujo apoio, incentivo e ajuda (das mais diversas formas) tem me acompanhado desde o dia em que nasci. Destaco aqui o papel do meu primo, Filipe, que embora não tenha tido participação no processo de execução das pesquisas, foi quem mais me auxiliou durante o desenvolvimento do projeto. Meu pai, que me buscava na faculdade quando os testes terminavam tarde, ou mesmo quando sua garotinha caía aos prantos de estresse, medo e dúvidas. Embora não entendesse nada sobre o TCC ou suas implicações, seu consolo me permitiu seguir em frente. Minha mãe, que esteve sempre presente incentivando, acalmando, aconselhando, pegando no meu pé quando parecia que eu estava sendo displicente. Pelos momentos em que me ouvia ler e reler cada parágrafo, se esforçando ao máximo para entender do que se tratava e aconselhar corretamente, por ouvir minhas ideias, queixas e lamentações oferecendo todo o suporte que podia me oferecer.

Minha irmã, Lorena, que o tempo todo estava mais do que disposta e me doar parte do seu tempo para nossa programação semanal de irmãs. Compreensiva quando eu não podia lhe dar atenção, paciente com meu jeito e minhas crises, solidária às minhas angústias. Sempre com algum drama em mente para assistirmos juntas, até mesmo reassistindo episódios apenas para me fazer companhia. E se não fosse um drama, que fosse um vídeo sobre dramas. Graças a ela, pude ter um equilíbrio entre o dever e o lazer. Afinal, “devemos fazer o que gostamos tanto quanto fazemos o que não gostamos.”. Ri Eul, *The Sound of Magic*.

Por fim, quero agradecer a você, leitor, por acreditar no meu trabalho e por ter tido a sensibilidade de ler meus agradecimentos (eu mesma não costumo fazer isso). Obrigada!

AValiação DA INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DA QUERCETINA NA DETERMINAÇÃO DA GLICEMIA PLASMÁTICA

Karina CibeLe Alencar Sampaio¹; José Walber Gonçalves Castro²; Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin³

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a interferência *in vitro* do flavonoide quercetina no exame bioquímico de dosagem de glicose no plasma. Tratou-se de uma pesquisa experimental realizada na Unileão em Juazeiro do Norte, cujas amostras biológicas, plasma fluoretado, utilizadas para o preparo de um *pool* e a quercetina foram disponibilizadas pela instituição. As concentrações trabalhadas foram de 0,2 mg/dL, 0,4 mg/dL e 4,0 mg/dL dosadas em três intervalos de tempo (0min, 30min e 60min) juntamente com seus respectivos controles, *pool* de plasma sem quercetina. Todas as determinações de glicose foram realizadas em triplicata através do método glicose oxidase e os dados tabulados e expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP), submetidos a análise de variância, seguindo-se pós teste de Bonferroni, utilizando o programa *GraphPadPrism* 7.0. Foi observada uma interferência estatística significativa ($p < 0,0001$) da quercetina nas concentrações de 0,2 mg/dL e 0,4 mg/dL, reduzindo até 13,99% e 10,95%, respectivamente, a glicose dosada em relação ao controle. Observou-se ainda um aumento da glicose plasmática na concentração de 4,0 mg/dL. A pesquisa demonstrou interferência *in vitro*, no entanto esta não parece suficientemente relevante do ponto de vista clínico por não retirar o paciente de sua condição de normalidade, a não ser que o mesmo se encontre próximo aos limites de referência. O que poderia alterar a conduta terapêutica causando prejuízo a sua saúde.

Palavras-chave: Antioxidante. Flavonoides. Interferência Laboratorial. Quercetina. Reação de Trinder.

EVALUATION OF THE *IN VITRO* INTERFERENCE OF QUERCETIN IN THE DETERMINATION OF PLASMA GLUCOSE

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the *in vitro* interference of the flavonoid quercetin in the biochemical examination of glucose in plasma. It was an experimental research carried out at Unileão in Juazeiro do Norte, whose biological samples, fluoride plasma, used to prepare a pool and quercetin were made available by the institution. The concentrations worked were 0.2 mg/dL, 0.4 mg/dL and 4.0 mg/dL dosed at three time intervals (0min, 30min and 60min) along with their respective controls, plasma pool without quercetin. All glucose determinations were performed in triplicate using the glucose oxidase method and the data were tabulated and expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD), submitted to analysis of variance, followed by the Bonferroni post test, using the *GraphPadPrism* 7.0 program. A significant statistical interference ($p < 0.0001$) of quercetin was observed at concentrations of 0.2 mg/dL and 0.4 mg/dL, reducing up to 13.99% and 10.95%, respectively, of glucose measured in relation to the control. An increase in plasma glucose was also observed at a concentration of 4.0 mg/dL. The research showed interference *in vitro*, however this does not seem relevant enough from a clinical point of view because it does not remove the patient from his/her condition of normality,

unless he/she is close to the reference limits. Which could change the therapeutic approach causing harm to your health.

Keywords: Antioxidant. Flavonoids. Laboratory Interference. Quercetin. Trinder Reaction.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas para fins medicinais teve início a partir do empirismo de civilizações antigas e se perpetuou com o passar dos séculos através de registros escritos e pela tradição oral. No Brasil, existe um vasto costume difundido por diferentes maneiras em toda a sua extensão territorial de consumo de plantas e seus derivados como alternativa e/ou complemento do tratamento alopático. Tais costumes são favorecidos pela riqueza da flora nacional, sendo elencado como o país de maior diversidade genética vegetal. Um aspecto negativo dessa apropriação do conhecimento popular se dá pela crença equivocada de que não existem efeitos adversos ou prejudiciais no consumo de preparados por conta própria, o que vem provocando discussões relevantes entre os profissionais da saúde e em meio acadêmico (BARATA, 2005; FRANÇA et al., 2008).

Além do cuidado que se deve ter com o tratamento do paciente, considerando sua administração independente e uso indiscriminado de plantas medicinais e seus derivados, é importante considerar que o contexto laboratorial também é afetado podendo haver interferências *in vivo* e *in vitro* que provoquem um aumento ou redução dos analitos dosados. Em cada etapa dos processos laboratoriais (pré-analítica, analítica e pós analítica) protocolos e boas práticas devem ser seguidos a fim de minimizar erros na emissão de laudos (ANVISA, 2005; MOTTA, 2009).

Em plantas medicinais e seus derivados, a principal classe de compostos fenólicos pesquisados são flavonoides, que consistem em pigmentos naturais exclusivos das plantas e podem apresentar diversas propriedades protetivas e terapêuticas, com destaque para sua atividade antioxidante. São moléculas constituídas por dois anéis aromáticos ligados por um terceiro anel condensado ao primeiro. A presença de radicais hidroxilas nos anéis exerce forte influência no potencial antioxidante da molécula (KU et al., 2020; STEVENS et al., 2019).

Dentre os flavonóis, a quercetina se destaca por ser amplamente distribuída, sua estrutura possui propriedades que se alteram conforme sua origem e metabolização. Possui em sua estrutura vários radicais hidroxilas (OH) o que confere um alto potencial antioxidante por diferentes mecanismos (como sequestro de radicais de oxigênio e inibição da xantina oxidase e da peroxidação lipídica) que atuam simultaneamente em velocidades distintas a depender do contexto molecular em que esteja envolvido. Sua concentração nos alimentos é bastante

variável e geralmente é encontrado na forma gliconada (ligado a um açúcar terminal), o tipo de açúcar ao qual está ligado influencia diretamente na sua absorção e consequentemente sua biodisponibilidade (BEHLING et al., 2004; ZHENG et al., 2017).

A suplementação da quercetina vem sendo utilizada para auxiliar no tratamento principalmente de doenças cardiovasculares e Diabetes *Mellitus* tipo II, mas ainda não há padronização quanto a dose e frequência. Estudos recentes evidenciam que a suplementação desse flavonoide pode afetar a biogênese mitocondrial bem como suas vias metabólicas e atravessa a barreira hemato-encefálica. Devido a suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardio e neuroprotetora, existem estudos em andamento avaliando a possibilidade de utilizar a suplementação de quercetina como medida terapêutica para tratamento da COVID-19, um ensaio clínico utilizando dois comprimidos de 500mg administrados diariamente (MARTINS et al., 2020; MATEUS, 2018; VIANNA, 2018; SAEEDI-BOROUJENI; MAHMOUDIAN-SANI, 2021).

A atividade antioxidante da quercetina favorece a qualidade de vida e bem-estar por combaterem situações indesejáveis como o estresse oxidativo e o envelhecimento celular. No entanto, substâncias antioxidantes podem atuar como interferentes *in vitro* em dosagens bioquímicas, especialmente as que utilizam a reação de trinder como princípio metodológico. Isto porque trata-se de uma reação de oxidorredução em que o produto do analito reage com a 4-aminoantipirina alterando a intensidade da cor do teste proporcionalmente a concentração do analito, permitindo a leitura de sua faixa de absorção pelo espectrofotômetro (LABTEST, 2011; WIEWIORKA; DASTYCH; ČERMÁKOVÁ, 2017).

Diante do exposto e considerando que o preparo do paciente para os exames, como o tempo de jejum, é algo que foge do controle laboratorial, estudos acerca da potencial interferência da quercetina são necessários, visto que tanto ela quanto seus metabólitos, ao serem ingeridos, podem provocar alterações fisiológicas benignas que combatem ou previnem afecções e, do mesmo modo, alterar o estado metabólico levando a equívocos ao serem realizadas dosagens laboratoriais. Para isso, deve-se a princípio estudar seus efeitos *in vitro* para então conhecer seu alcance e limitações. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar possível interferência *in vitro* da quercetina na dosagem de glicemia plasmática.

2 METODOLOGIA

O estudo se tratou de uma pesquisa experimental realizada no Laboratório Multidisciplinar do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (Unileão) — campus saúde,

localizado no município de Juazeiro do Norte, Ceará e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Unileão. Foram obtidas nove amostras de plasma fluoretado, cuja concentração de glicose estivesse abaixo do valor de referência ($<100\text{mg/dL}$) (SBD, 2022), para o preparo de um *pool* de 2mL através do Laboratório Escola da Unileão — campus Lagoa Seca, no mesmo município.

As concentrações de quercetina (marca Sigma) adotadas foram calculadas a partir da dose utilizada para suplementação que é 1g/dia e pela biodisponibilidade de aproximadamente 24% (ANDRES et al., 2017; BEHLING et al., 2004; HOLLMAN et al., 1997; KASIKCI; BAGDATLIOGLU, 2016), sendo assim, foram utilizadas concentrações de 0,2 mg/dL (sub terapêutica), 0,4 mg/dL (terapêutica) e 4 mg/dL (supra terapêutica). Para a execução do teste, foi preparada uma solução mãe contendo 0,2 g de quercetina, 1 ml de TWEEN-20 e 19 ml de água destilada. Desta solução utilizou-se respectivamente 4 μL , 8 μL e 80 μL para as concentrações.

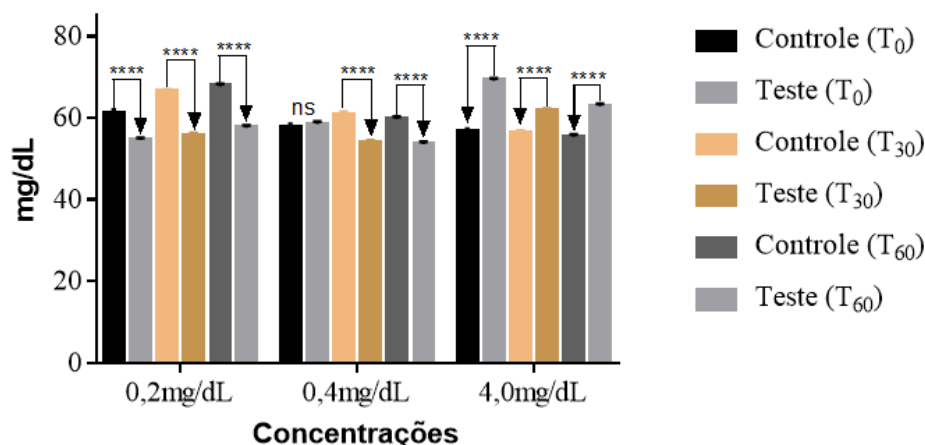
As dosagens da glicemia foram obtidas utilizando dois aparelhos espectrofotômetros no filtro de 505nm para a leitura dos controles e do teste, antes e após adição das diferentes concentrações de quercetina, no tempo zero (logo após retirada do banho maria) e nos intervalos de 30min e 60min, todos em triplicata. O controle constituiu-se do *pool* de plasma preparado, sem a presença da quercetina. Para essas dosagens, utilizou-se 2000 μL do reagente 1 e 20 μL do reagente padrão e amostra. A concentração da amostra foi obtida por meio da fórmula $(\text{Teste}/\text{Padrão}) \times 100$ (LABTEST, 2011), sendo que para o cálculo dos testes foi utilizado um padrão de quercetina para cada concentração, preparado na proporção 1:1 (20 μL do reagente padrão, 20 μL da solução mãe de quercetina, em cada concentração, e 2000 μL do reagente 1).

Os resultados obtidos foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP) e submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, seguindo-se pós teste de Bonferroni, utilizando o programa *GraphPadPrism* 7.0 para determinar o percentual de interferência.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da glicemia plasmática, foi observado uma interferência significativa ($p < 0,0001$) em todas as concentrações avaliadas. As amostras contendo quercetina nas concentrações de 0,2mg/dL e 0,4mg/dL, respectivamente, promoveram redução máxima de 13,99% e 10,95% da concentração de glicose, enquanto as que continham o flavonóide na concentração de 4,0mg/dL provocaram um aumento do analito dosado. As interferências foram observadas em todos os intervalos de tempo, com exceção da quercetina na concentração de 0,4mg/dL tempo zero, que não apresentou diferença estatística significativa (Gráfico 1).

Gráfico 1: Relação entre a concentração de glicose medida com e sem quercetina nos intervalos de 0min, 30min e 60min.



Os resultados foram expressos como média geométrica e a análise destes foi realizada por ANOVA bidirecional seguida pelo pós-teste de Bonferroni, usando o software GraphPad Prism 7.0 quando * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,001$ e **** = $p < 0,0001$.

Fonte: Próprio autor

Um estudo comparou as propriedades antioxidantes da quercetina com relação a curcumina, polifenol também antioxidante. O potencial redutor da quercetina se mostrou superior ao da curcumina em pH fisiológico através do método voltamétrico. Outras evidências demonstram superioridade antioxidante da quercetina em relação a vitamina C, uma vez que o flavonóide apresentou uma CE_{50} aproximadamente 3 vezes menor que a vitamina avaliada pelo método DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) (MENDES et al., 2021; ZHANG et al., 2011). Isso mostra que em termos moleculares, a quercetina teria capacidade de exercer atividade antioxidante, influenciando outras moléculas presentes na reação de oxidorredução (Trinder).

Outro estudo sugere que a atividade antioxidante da quercetina acontece em cascata, iniciando pela desprotonação da molécula seguindo-se de doações de elétrons, principal mecanismo, através de radicais hidroxilas presentes nos anéis (BRETT; GHICA, 2003).

Evidências *in cito* sugerem um efeito protetivo da quercetina ao DNA frente a danos induzidos por H_2O_2 através do sequestro desse radical. Essa informação permite supor que o efeito hipoglicemiante observado nas concentrações 0,2mg/dL e 0,4mg/dL testadas podem ter sido provocados pelo mesmo mecanismo, já que durante a reação de Trinder há formação de peróxido de hidrogênio resultando, proporcionalmente, na formação de um composto cromóforo lido na espectrofotometria (BOOTS et al., 2007).

Por outro lado, não é possível descartar a possibilidade de que a interferência provocada pela quercetina seja pela interação com as enzimas presentes no reagente utilizado no estudo,

glicose oxidase e peroxidase. Ou seja, a atividade antioxidante dos flavonoides na interferência em exames ocorra em virtude da interação da molécula com alvos enzimáticos específicos (PEREZ-VIZCAINO; FRAGA, 2018).

No que se refere a elevação de glicose percebida na concentração teste de 4,0mg/dL de quercetina, estudos perceberam aumento na determinação da glicemia plasmática em amostras expostas ao extrato de *Lippia sidoides*, quando utilizada a maior concentração (10 mg/dL) (SANTOS et al., 2018), no entanto, para este estudo foi utilizada uma substância isolada. Neste estudo, uma possibilidade é que o aumento da concentração da quercetina (dose supra terapêutica) tenha induzido a molécula a se auto oxidar, formando radicais cromóforos lidos pela espectrofotometria (VEIKO; LAPSHINA; ZAVODNIK, 2021). Outra possibilidade, é que em altas concentrações, a quercetina apresente capacidade pró oxidante, apresentando baixa solubilidade em meio aquosos e gerando peróxido de hidrogênio através de sua auto oxidação, condição influenciada pela temperatura e pH como é visto em outras moléculas antioxidantes como o ácido ascórbico em altas concentrações (KAŮMIERCZAK-BARAŃSKA et al, 2020; MAESTRI, 2011; MORE, 2020; PUTCHALA et al., 2013).

Outro estudo observou que quando a quercetina é exposta a uma temperatura de 37°C por longo tempo (entre 0h e 6h), a intensidade da absorbância lida, em uma faixa de 368nm, é reduzida, indicando uma degradação da molécula. Esta degradação por sua vez, seria resultado de reações de oxidação, hidroxilação e clivagem do anel, o que possivelmente forma espécies reativas como o peróxido de hidrogênio. Relataram ainda, que quando em pH neutro, proteínas presentes no plasma, atuam estabilizando a molécula, protegendo-a de sua degradação. Pois a velocidade de degradação é maior nesse pH quando na ausência das mesmas (WANG; ZHAO, 2016).

Dito isto, é pertinente supor que a auto oxidação da quercetina pode ter sido responsável pelo aumento da concentração de glicose lida pela espectrofotometria, em decorrência da produção de peróxido de hidrogênio. E, para este experimento, o processo descrito foi influenciado pelo aumento da concentração, dado que a exposição a temperatura de 37°C foi por um curto período de apenas dez minutos e que o *pool* utilizado não foi submetido a lavagens, preservando suas proteínas plasmáticas.

A atividade pró oxidante da quercetina é de interesse acadêmico tanto quanto sua atividade antioxidante, visto que algumas pesquisas abordam esse mecanismo para fins terapêuticos. A ação oxidante da quercetina parece ser favorável para o tratamento contra células tumorais cuja apoptose está comprometida. A auto oxidação e a indução do processo oxidativo de outras moléculas celulares resultariam a formação de espécies reativas de oxigênio

(EROS) (MATEUS, 2017). Embora sejam necessários mais estudos, o aumento da glicose dosada na concentração de 4,0 mg/dL de quercetina, possivelmente evidencia o efeito pró oxidante da molécula *in vitro* chamando atenção para interferências laboratoriais e sua repercussão consequente na terapêutica de um paciente, submetido a um tratamento baseado nesse mecanismo.

Tabela 1: Percentual de interferência negativa da quercetina no tempo zero e nos intervalos de 30min e 60min.

	0,2mg/dL	0,4mg/dL
Tempo (min.)		
0 min	7,90 ± 2,63	—
30 min	13,99 ± 1,96	10,95 ± 1,42
60 min	13,58 ± 1,67	7,51 ± 2,90

Os ensaios foram realizados em diferentes períodos de tempo, utilizando-se o reagente da Labtest sem (controle) e com adição da quercetina ao plasma. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão de três ensaios realizados em um mesmo *pool* de plasma.

Fonte: Próprio autor

O maior percentual de redução ocorreu na concentração de 0,2 mg/dL no intervalo de 30 min, com 13,99%. No tempo zero, não foi calculado o percentual da concentração de 0,4 mg/dL pois dois ensaios apresentaram uma elevação da glicemia teste em relação ao controle (dados não divulgados). Avaliando a interferência do ácido ascórbico em exames bioquímicos, Martinello e Silva (2003), obtiveram uma redução de até aproximadamente 54% da glicose para a concentração de 40mg/dL. No entanto, as dosagens foram realizadas em um *pool* de soro e o tempo avaliado em horas. Sabe-se que para a dosagem de glicose, o anticoagulante fluoreto de sódio + EDTA é considerado padrão ouro e, caso a dosagem seja realizada em soro, deve ser realizada em até 1 hora do momento de coleta (BARRETO, 2021).

Compostos fenólicos, como os flavonoides, têm conhecida capacidade antioxidante superior ao ácido ascórbico (MAESTRI, 2011; MENDES et al., 2021), mas não é possível traçar uma comparação efetiva entre os experimentos a menos que estes sejam realizados sob as mesmas circunstâncias.

O termo antioxidante vem sendo empregado na literatura de diferentes maneiras, não fazendo distinção entre mecanismos termoquímicos ou cinéticos. No entanto, refere-se à capacidade de reduzir ou inibir direta ou indiretamente um dano oxidativo à uma molécula alvo (BRAININA; STOZHKO; VIDREVICH, 2019). Gulcin (2020) discute os diferentes mecanismos pelos quais as moléculas atuam como espécies reativas/radicais livres e antioxidantes. Radicais livres são altamente instáveis e, com o objetivo de estabilizarem (seguindo a regra do octeto) reagem com quaisquer moléculas em torno de maneira

independente, seja através da doação ou aceitação de elétrons, reduzindo ou oxidando radicais, por auto aniquilação ou pelo mecanismo de desprotonação, descrito anteriormente por Brett e Ghica (2003) como principal mecanismo de reação da quercetina.

Durante a realização de exames laboratoriais, boas práticas devem ser empregadas para a liberação de resultados seguros e fidedignos. Dentre elas, o conhecimento de potenciais interferentes (ANVISA, 2005; MOTTA, 2009). A quercetina, por sua atividade antioxidante e oxidante apresentou interferências diminuindo e aumentando a glicemia plasmática determinada com significância estatística de $p < 0,0001$. Entretanto, o grau de interferência parece não ser clinicamente relevante sendo, portanto, insuficientes para retirar o paciente da normalidade ou contraindicar a realização do exame, principalmente se levado em consideração o período de jejum.

Ao que parece, a presença da quercetina nas amostras, promoveria uma interferência relevante apenas se a concentração de glicose plasmática do paciente estivesse próxima dos limites de referência. Neste caso, algumas situações críticas poderiam ocorrer como, por exemplo, um paciente diabético apresentando resultados de pré-diabético, um paciente normoglicêmico, com resultado caracterizando-o como pré-diabético ou ainda, o paciente pré-diabético com resultados compatíveis a diabético. Tais situações devem ser evitadas a todo custo, pois afeta diretamente a saúde e bem-estar do paciente, ao induzir um diagnóstico não condizente com o quadro do mesmo.

Este estudo preliminar traz a luz importantes pontos a serem melhor investigados e elucidados. Sendo importante mais pesquisas acerca da temática, com estudos de biocatálise, para melhor compreensão do mecanismo molecular e estudos *in vivo* aumentando as variáveis que podem influenciar o comportamento da molécula como sua absorção e distribuição.

4 CONCLUSÃO

Com base no exposto, a redução da glicemia plasmática dosada por interferência *in vitro* da quercetina embora perceptível, não é suficiente para apresentar relevância clínica, a não ser que o paciente apresente concentração plasmática próxima aos limites de referência. A concentração de glicose dosada nos tempos zero, com 30 min e 60 min tanto para o controle quanto para os testes se apresentaram dentro do intervalo de referência adotado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2022, apresentando redução máxima de aproximadamente 14%.

Na concentração de 4,0 mg/dL (supra terapêutica) embora tenha se observado um aumento da glicose dosada, ainda se manteve dentro do limite de referência. É importante ressaltar que o *pool* utilizado para os experimentos, apresentava glicose plasmática menor que 100 mg/dL, e que o grau de interferência, para mais ou para menos, poderia ter sido maior, se as amostras utilizadas para o preparo tivessem concentração elevada de glicose.

REFERÊNCIAS

- ANDRES, S. et al. **Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement.** *Molecular Nutrition & Food Research*, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 1700447-1700461, dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201700447>.
- ANVISA, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **RDC 302: Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 302, de 13 de outubro de 2005.** [S.L.]: Diário Oficial da União, 2005.
- BARATA, L. E. S.. **Empirismo e ciência: fonte de novos fitomedicamentos.** *Cienc. Cult.*, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 4-5, dez. 2005. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000967252005000400002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 nov. 2021.
- BARRETO, M. E. N. **Influência do Tipo de Tubo de Coleta de Sangue na Determinação da Glicose: Possível Interferência da Glicólise *In Vitro*.** 2021. 27 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.
- BEHLING, E. B. et al. **Flavonoide Quercetina: Aspectos Gerais e Aplicações Biológicas.** *Alim. Nutr.*, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.
- BOOTS, A. W. et al. **The quercetin paradox.** *Toxicology And Applied Pharmacology*, [S.L.], v. 222, n. 1, p. 89-96, jul. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2007.04.004>.
- BRAININA, K.; STOZHKO, N.; VIDREVICH, M. **Antioxidants: terminology, methods, and future considerations.** *Antioxidants*, [S.L.], v. 8, n. 8, p. 297-305, ago. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox8080297>.
- BRETT, A. M. O.; GHICA, M. E. **Electrochemical Oxidation of Quercetin.** *Electroanalysis*, Coimbra, v. 15, n. 22, p. 1745-1750, nov. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/elan.200302800>.
- FRANÇA, I. S. X. et al. **Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais.** *Revista Brasileira de Enfermagem* [S.L.], v. 61, p. 201-208, mai. 2008. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672008000200009>.
- GULCIN, I. **Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview.** *Archives Of Toxicology*, [S.L.], v. 94, n. 3, p. 651-715, mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.

HOLLMANAY, P.C.H. et al. **Bioavailability of the Dietary Antioxidant Flavonol Quercetin in Man.** Cancer Letters, [S. L.], v. 114, n. 1, p. 139-140, 1997.

KASIKCI, M. B.; BAGDATLIOGLU, N. **Bioavailability of Quercetin.** Current Research In Nutrition And Food Science, [S. L.], v. 4, n. 2, p. 146-151, set. 2016.

KAŰMIERCZAK-BARAŃSKA, J. et al. **Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent.** Nutrients, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1501-1519, 21 mai. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12051501>.

KU, Y. S. et al. **Understanding the Composition, Biosynthesis, Accumulation and Transport of Flavonoids in Crops for the Promotion of Crops as Healthy Sources of Flavonoids for Human Consumption.** Nutrients, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1717-1739, 8 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061717>.

LABTESTE, **Glicose Liquiform: Instruções de Uso.** LABtest. Diagnóstica S. A., Lagoa Santa, MG, 2011.

MAESTRI, J. S. **Efeitos dos flavonoides naringina e neohesperidina sobre células BRIN-BD11 secretoras de insulina submetidas ao estresse oxidativo induzido pelo H2O2.** 2011. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Evolutiva, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2011.

MARTINELLO, F.; SILVA, E. L. **Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos in vivo e in vitro.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, p. 323-334. 2003.

MARTINS, A. P. et al. **Efeito da Quercetina nos Níveis de Glicose Sanguínea e no Peso Corporal em Ratos Wistar.** Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo, v. 14, n. 84, p. 119-124, jan/fev 2020.

MATEUS, N C. **A Importância de uma Dieta Rica em Polifenóis no Controle de Doenças Cardiovasculares.** 2018. 16 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Centro Universitário de Brasília – Uniceub, Brasília, 2018.

MATEUS, P. G. **Relevância da ação pró-oxidante da quercetina no seu mecanismo de ação como fármaco promissor no tratamento de câncer.** 2017. 82 f. TCC (Graduação) - Curso de Licenciatura em Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bauru, 2017.

MENDES, F. E. T. et al. **Avaliação da atividade antimicrobiana, antioxidante e citoprotetora da quercetina contra a ação tóxica do cloreto de bário.** Research, Society And Development, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1-8, maio 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15632>.

MORÉ, G. P. D. **Estudio farmacocinético de quercetina-3-O-rutinósido a partir de un extracto estandarizado de cálices de Physalis peruviana en dos modelos animales.** 2020.

181 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2020.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório - Princípios e Interpretações**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009.

PEREZ-VIZCAINO, F.; FRAGA, C. G. **Research trends in flavonoids and health**. Archives Of Biochemistry And Biophysics, [S.L.], v. 646, p. 107-112, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2018.03.022>.

PUTCHALA, M. C. et al. **Ascorbic acid and its pro-oxidant activity as a therapy for tumours of oral cavity – A systematic review**. Archives Of Oral Biology, [S.L.], v. 58, n. 6, p. 563-574, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.01.016>.

SAEEDI-BOROUJENI, A.; MAHMOUDIAN-SANI, M. R.. **Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment**. Journal Of Inflammation, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-9, 28 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12950-021-00268-6>.

SANTOS, H. G. et al. **Avaliação da interferência in vitro do extrato aquoso de Lippia sidoides Cham. na determinação da glicemia plasmática**. Infarma - Ciências Farmacêuticas, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 152-157, 2018. Conselho Federal de Farmacia. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312>.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2022-2023**. São Paulo: Clannad; 2022. DOI: 10.29327/557753 | ISBN: 978-65-5941-622-6

STEVENS, Y. et al. **The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health**. Nutrients, [S. L.], v. 11, n. 7, p. 1464-1470, jun. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11071464>.

VEIKO, A. G.; LAPSHINA, E. A.; ZAVODNIK, I. B. **Comparative analysis of molecular properties and reactions with oxidants for quercetin, catechin, and naringenin**. Molecular And Cellular Biochemistry, [S.L.], v. 476, n. 12, p. 4287-4299, ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-021-04243-w>.

VIANNA, G. P. **O uso da Quercetina como coadjuvante no tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2**. 2018. 15 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Centro Universitário de Brasília – Uniceub, Brasília, 2018.

WANG, J; ZHAO, X. H. **Degradation kinetics of fisetin and quercetin in solutions affected by medium pH, temperature and co-existed proteins**. Journal Of The Serbian Chemical Society, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 243-253, 2016. National Library of Serbia. <http://dx.doi.org/10.2298/jsc150706092w>.

WIEWIORKA, O.; DASTYCH, M.; ČERMÁKOVÁ, Z. **TRINDEROVA REAKCE V KLINICKÉ BIOCHEMII – pŤýnosy a limity**. Chem. Listy, [S.L.], v. 111, n. 1, p. 186-191, 2017. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/319334159_Trinder_reaction_in_clinical_biochemi.

ZHANG, M. et al. **Antioxidant Properties of Quercetin**. Oxygen Transport To Tissue Xxxii, [S.L.], n. 701, p. 283-289, 2011. Springer US. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38.

ZHENG, Y. Z. et al. **Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: a theoretical study**. Scientific Reports, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-11, ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08024-8>.