

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE QUERCETINA NO DESEMPENHO MUSCULAR E NO ESTRESSE OXIDATIVO

EFFECTS OF QUERCETINE SUPPLEMENTATION ON MUSCLE PERFORMANCE AND OXIDATIVE STRESS

HEMERSON DOS SANTOS LUZ, CLÁUDIA VIEIRA DA COSTA, FABIANO INÁCIO DE SOUZA

RESUMO

Os flavonóides são um grupo compostos naturais, formados por moléculas polifenólicas contendo 15 átomos de carbono, solúveis em água e encontradas em uma variedade de frutas e vegetais. A quercetina é um flavonóide naturalmente consumido na dieta humana e associada a vários benefícios de saúde, pelas suas propriedades antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias e cardioprotetoras. Exercícios exaustivos cursam com danos musculares e respostas inflamatórias, relacionadas às excessivas contrações musculares excêntricas, que produzem substâncias denominadas "espécies reativas de oxigênio" (ERO), relacionadas a danos teciduais e precursoras de doenças.

Neste trabalho de revisão foi evidenciado que os efeitos da suplementação de quercetina observada em camundongos não devem ser generalizados para humanos, porém melhorias sensíveis no desempenho e na resistência associadas com biogênese mitocondrial, especialmente em indivíduos não treinados, demonstram possíveis benefícios no uso da quercetina em esportes ou na abordagem da sarcopenia. Novos estudos devem abranger períodos de suplementação mais longos em seres humanos e a ingestão combinada com outras substâncias antioxidantes ou ergogênicas buscando potencializar os benefícios nos esportes ou nas indicações terapêuticas da quercetina.

DESCRITORES: QUERCETINA; FLAVONÓIDES; FUNÇÃO MUSCULAR; SARCOPENIA.

ABSTRACT

Flavonoids are a natural group composed of polyphenolic molecules containing 15 carbon atoms, soluble in water and found in a variety of fruits and vegetables. Quercetin is a flavonoid naturally consumed in the human diet and associated with various health benefits, due to its antioxidant, anticancer, anti-inflammatory and cardioprotective properties. Exhaustive exercises include muscle damage and inflammatory responses related to excessive eccentric muscle contractions that produce substances called "reactive oxygen species" (ROS), related to tissue damage and precursors of diseases. In this review, it was shown that the effects of quercetin supplementation observed in mice should not be generalized to humans, but sensitive improvements in performance and resistance associated with mitochondrial biogenesis, especially in untrained individuals, demonstrate possible benefits in the use of quercetin in sports or in the approach of sarcopenia. Further studies should cover longer periods of supplementation in humans and intake combined with other antioxidant or ergogenic substances seeking to enhance the benefits in sports or therapeutic indications of quercetin.

KEYWORDS: QUERCETIN; FLAVONOIDS; MUSCLE FUNCTION; SARCOPENIA

INTRODUÇÃO

Diversas pesquisas estão sendo realizadas para relacionar a ação de antioxidantes, ingeridos na dieta ou suplementados com a prevenção de danos à fibra muscular, induzidos pelo exercício pelas ações anti-inflamatórias no estresse oxidativo, associado com a melhoria do desempenho muscular.

Os Radicais Livres produzidos durante o exercício possuem um papel preponderante na indução de lesões musculares, nos processos de propagação da inflamação pós-exercício que causam lesões celulares. As espécies reativas de oxigênio (ERO) alteram a estrutura e a função das células e contribuem com os danos musculares, na disfunção imunológica e na fadiga (1).

Os flavonóides são uma classe de compostos naturais de considerável interesse científico e terapêutico. São moléculas polifenólicas com uma estrutura variável, contendo 15 átomos de carbono e solúveis em água. A quercetina é o principal flavonóide presente na dieta humana e por possuir várias propriedades terapêuticas, têm sido amplamente estudada nas últimas décadas, com foco no potencial antioxidante, anticarcinogênico e em seus efeitos protetores do sistema cardiovascular e hepático. A quercetina (3,5,7,3'-4 - pentahidroxi flavona) (figura 1) é encontrada principalmente na casca de frutas, vegetais de folhas e frutas vermelhas, bem como em chá preto, vinho tinto e vários sucos de frutas, incluindo cebola roxa e maçãs (2, 3, 4, 5). (Figura 2).

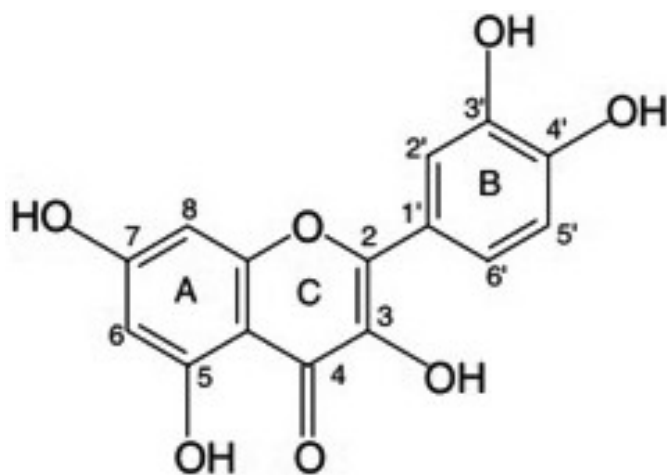


Figura 1: Estrutura química da quercetina.

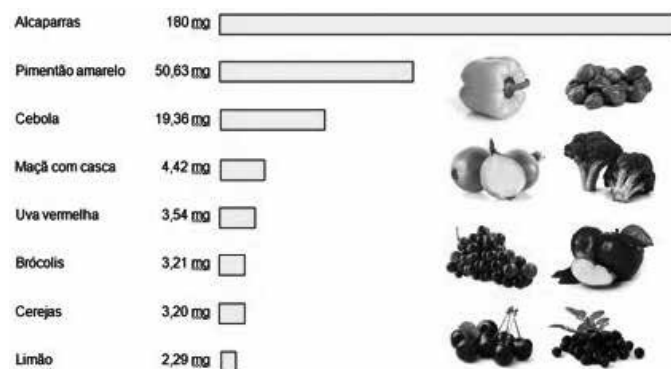


Figura 2 – Quantidade de quercetina por 100 g de alimentos.

Em testes de laboratório com camundongos a quercetina também se associa com a diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias / quimiocinas (TNF α e MCP-1) no músculo esquelético de ratos obesos, prevenindo diminuições na massa muscular relacionadas à obesidade nesses modelos animais (6).

Idosos fragilizados por acidente vascular cerebral ou fratura do quadril, em geral evoluem com sarcopenia, devido aos quadros limitantes de hemiparesia, disfagia e pela imobilização,

com a presença do catabolismo associado à inflamação aguda e pela desnutrição (7). A Sarcopenia, classificada como síndrome geriátrica, é um grande desafio para o envelhecimento saudável, pois os pacientes afetados apresentam piores resultados clínicos, e maior mortalidade em relação aos não sarcopênicos. Dentre os principais critérios diagnósticos, a massa muscular, a força e o desempenho físico, sofrem maior efeito pela idade e inclui a obesidade sarcopênica (8). A avaliação das causas multifatoriais da sarcopenia, primária e secundária, é importante, porque a reabilitação nutricional da sarcopenia difere, dependendo da sua etiologia (7).

Outro ponto de destaque são as situações de exercício de alta intensidade, que induzem ocorre ao estresse oxidativo (9). Estudos em humanos indicam que a suplementação com um antioxidante pode reduzir o estresse oxidativo e a fadiga (10).

Como os flavonóides possuem ações antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (11), o objetivo desta revisão é levantar dados na literatura sobre a ação da quercetina, no desempenho muscular e nos processos de estresse oxidativo em relação a sua utilização por atletas ou na abordagem terapêutica da sarcopenia.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática, considerando estudos clínicos, laboratoriais e trabalhos de revisão, por meio de uma análise crítica da literatura, a fim de se estabelecer uma relação entre a suplementação da quercetina, seus benefícios para desempenho muscular e para a saúde.

Foram selecionados 13 artigos, considerados com relevância para o tema, incluindo Estudos Clínicos Randomizados (ECR), Pesquisas Laboratoriais (PL) e Revisões Sistemáticas (RS), após revisão no MEDLINE, PUBMED E LILACS, nos últimos 20 anos.

RESULTADOS

Os resultados estão dispostos na tabela 1.

DISCUSSÃO

As espécies reativas de oxigênio (ERO) são moléculas que contêm um ou mais elétrons não pareados em sua órbita externa, por isso são instáveis neste estado eletrônico, tornando-se altamente reativas com outras moléculas, gerando efeitos deletérios ao tecido. As contrações musculares durante o exercício levam a níveis elevados de ERO no músculo esquelético, cursando com uma redução na geração de força e aumento da atrofia muscular. Para combater os potenciais efeitos nocivos dos radicais livres, as células produzem alguns eliminadores de radicais livres, referidos como antioxidantes. Essencialmente, os antioxidantes ajudam a neutralizar as características destrutivas

dos radicais livres. Contudo, desde a descoberta do estresse oxidativo induzido pelo exercício, evidências também demonstram que as ERO produzidas durante o exercício, também têm efeitos positivos ao influenciar processos celulares que levam a uma maior expressão dos próprios antioxidantes. (24, 25).

O desequilíbrio entre a liberação de espécies reativas de oxigênio e a ação das substâncias antioxidantes promove o desequilíbrio ou estresse oxidativo, que está associado aos mecanismos de diversas injúrias ao organismo, como isquemias, processos inflamatórios, traumas e doenças degenerativas, cursando com a morte celular por ruptura da membrana e inativação enzimática. Assim como no exercício aeróbio, os exercícios de resistência que envolvem grandes grupos musculares também podem conduzir ao estresse oxidativo (26, 27).

Os testes de capacidade de exercício avaliam a absorção máxima de oxigênio (VO₂ máx.), considerada como o melhor indicador isolado para a capacidade aeróbica. Em geral o protocolo de Bruce para esteira rolante é o teste de exercício mais comumente usado para estudos diagnósticos e ou para simples avaliação da capacidade por meio do exercício (28).

Como as atividades biológicas da quercetina estão ligadas à capacidade antioxidante e anti-inflamatória, além de aumentar

a atividade de enzimas antioxidantes naturais como a superóxido dismutase e a catalase. Dentre os flavonóis, a quercetina, um composto polifenólico natural, é extensivamente estudado, principalmente porque está amplamente distribuída em fontes vegetais na dieta e pela capacidade ergogênica devido a melhora biogênese mitocondrial (20, 29, 30).

No entanto, estudos sobre a suplementação com substâncias antioxidantes têm apresentado resultados controversos em praticantes de exercícios físicos e os diferentes modos de administração da quercetina podem explicar as controvérsias dos resultados apresentados nos diversos estudos (27).

O aumento da biogênese das mitocôndrias justifica a realização de ensaios clínicos para estudar o efeito da quercetina na fadiga, podendo ser associada ao tratamento do câncer, tanto pela capacidade de aumentar a resistência nesses pacientes, como pela ação anticancerígena (23).

Os resultados até agora têm sido pouco promissores quanto os efeitos da quercetina nos indicadores de estresse fisiológico pós-exercício e de lesão muscular, mas demonstram uma tendência positiva na redução da morbidade em atletas treinados, numa sensível melhoria do desempenho e resistência, pela biogênese mitocondrial, especialmente em indivíduos não treinados (1, 4, 22).

Identificação do Estudo (Autoria e Ano)	Tipo de Estudo	Amostra	Método	Conclusões
Askari G, Ghiasvand R, Paknahad Z, Karimian J, Rabiee K, Sharifirad G, Feizi A. (2013)	ECR	60	Análise da suplementação de quercetina, vitamina C e placebo, durante 8 semanas.	A quercetina em atletas pode melhorar alguns índices de desempenho.
O'Fallon KS, Kaushik D, Michniak-Kohn B, Dunne CP, Zambraski EJ, Clarkson PM. (2012)	ECR	30	Avaliação da suplementação de quercetina ou placebo e avaliação de marcadores de lesão muscular, após sessões de contrações excêntricas de membros superiores.	Nenhum efeito da quercetina foi observado em quaisquer índices de dano muscular ou inflamação.
Scholten SD, Sergeev IN, Song Q, Birger CB. (2015)	ECR	40	Avaliação dos efeitos da suplementação de Vitamina, quercetina ou placebo, por oito semanas, em adultos submetidos a treinamento de intensidade moderada a vigorosa.	A suplementação de vitamina D e quercetina a longo prazo, isolada ou em combinação, não melhora o desempenho físico em homens adultos.
Carlström J, Vener JM, Matthews JL, Raub A. (2015)	ECR	14	Efeitos da quercetina no desempenho de resistência durante a exposição simulada de altitude em ciclistas masculinos, durante duas semanas.	A suplementação de quercetina apresenta efeitos benéficos relevantes para o desempenho de resistência em altitude, por mudanças estruturais na célula muscular e a nível vascular.
Bigelman KA, Chapman DP, Freese EC, Trilk JL, Cureton KJ. (2011)	ECR	58	Os efeitos da suplementação de quercetina por 6 semanas em homens e mulheres submetidos a treinamento físico militar.	A suplementação de quercetina em homens e mulheres jovens submetidos a treinamento físico militar regular não melhorou VO ₂ , o desempenho físico ou tempo de reação simples.
Curenton KJ, Tomporowski PD, Singhal A, Pasley JD, Bigelman KA, Lambourne K, Trilk JL, McCully KK, Arnaud MJ, Zhao Q. (2009)	ECR	30	Analisar a suplementação de quercetina após 7 a 16 dias, na capacidade oxidativa do músculo esquelético e desempenho no exercício prolongado, em homens não treinados.	A suplementação de quercetina, de curta duração não melhora a capacidade oxidativa muscular em exercício prolongado, em homens não treinados.

Identificação do Estudo (Autoria e Ano)	Tipo de Estudo	Amostra	Método	Conclusões
Daneshvar P, Hariri M, Ghiasvand G, Askari G, Darvishi L, Mashhadi NS, Khosravi-boroujeni H. (2013)	ECR	26	Avaliar se a suplementação de quercetina melhora o desempenho VO ₂ , o tempo de exaustão e a porcentagem de gordura corporal.	Houve melhora no desempenho do exercício de resistência, mas não na porcentagem de gordura corporal.
Le NH, Kim CS, Park T, Park JHY, Sung MK, Lee DG, Hong SM, Choe SY, Goto T, Kawada T, Yu R. (2014)	PL	Camundongos	Pesquisa sobre o efeito da suplementação de quercetina sobre a inflamação e atrofia do músculo esquelético, induzido pela obesidade, em camundongos com dieta supergordurosa, por nove semanas.	A quercetina pode prevenir a atrofia muscular induzida pela obesidade e a sarcopenia, pela supressão de respostas inflamatórias nas cobaias.
Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. (2009)	PL	Camundongos	Pesquisa sobre os efeitos, nos marcadores de biogênese mitocondrial no músculo esquelético e no cérebro e na tolerância ao exercício de resistência, após sete dias de suplementação com quercetina de fontes alimentares em camundongos.	A suplementação de curto prazo com quercetina de fontes alimentares aumenta a biogênese mitocondrial no músculo e no cérebro nos modelos animais estudados.
Leelayuwat N, Laddawan S, Kanpetta Y, Benja M, Wongpan D, Tunkamnerdthai O, Wattanathorn J, Muchimapura S, Yamauchi J. (2012)	PL	Camundongos	Pesquisa sobre os efeitos na resistência muscular da suplementação de vitamina C e quercetina em camundongos.	A ingestão de quercetina melhorou a resistência muscular e o tamanho da fibra muscular tipo 1 nas cobaias.
Hoek-van den Hil EF, van Schothorst EM, van der Stelt I, Swarts HJM, Venema B, Sailer M, Vervoort JJM, Hollman PCH, Rietjens IMCM, Keijer J. (2014)	PL		Pesquisa sobre os efeitos e os mecanismos moleculares subjacentes da quercetina no metabolismo dos lipídios hepáticos em camundongos com ganho de peso corporal induzido por dieta rica em gordura.	Suplementação de quercetina reduziu a acumulação de lipídio hepático.
Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL. (2011)	RS		Revisão da literatura usando as palavras-chave quercetina, performance, exercício, resistência e capacidade aeróbica.	A quercetina proporciona um benefício estatisticamente significativo na capacidade de exercício da resistência humana (VO ₂ max) e no desempenho ao exercício de resistência, porém de caráter entre trivial e pequeno.
Nieman DC. (2010)	RS		Levantamento na bibliografia especializada sobre os efeitos relacionados à quercetina no desempenho e na biogênese mitocondrial em seres humanos.	Foram evidenciados efeitos positivos da quercetina na redução da morbidade em atletas e na melhoria do desempenho de resistência, especialmente em indivíduos não treinados.
J Schor. (2010)	RS		Levantamento na literatura especializada sobre os efeitos da quercetina sobre atletas e na prevenção de doenças.	A quercetina pode ser uma ferramenta significativa para a prevenção de infecções e no aumento da resistência em atletas.

Tabela 1 – Estudos da Revisão Sistemática sobre a ação da Quercetina na função muscular, desempenho físico em atletas e na sarcopenia.

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

PL – Pesquisa em Laboratório

RS – Revisão Sistemática

CONCLUSÃO

Os efeitos da suplementação de quercetina observada em camundongos não devem ser generalizados para humanos, mesmo assim, os benefícios nos exercícios cardiovasculares, de intensidade moderada, em conjunto com uma dieta rica em alimentos antioxidantes são percebidos, pois parece haver

um limite de intensidade para o melhor aproveitamento das propriedades antioxidantes da quercetina.

Os achados que indicam melhorias sensíveis no desempenho e na resistência associadas com biogênese mitocondrial, especialmente em indivíduos não treinados, podem contribuir para um melhor desempenho muscular e na abordagem tera-

pêutica da sarcopenia, pois o uso da quercetina pode contribuir para manter um maior nível de atividade física, compatível com a prevenção e tratamento, diminuindo assim o grau de inatividade, um fator de alta morbidade na sarcopenia.

Pesquisas futuras devem abranger períodos de suplementação mais longos em seres humanos e a ingestão combinada com outras substâncias antioxidantes ou ergogênicas, podendo assim evidenciar um sinergismo nos efeitos bioativos da quercetina, na biogênese mitocondrial, na inflamação pós-exercício, no estresse oxidativo, no desempenho muscular e no metabolismo lipídico, podendo potencializar os benefícios nos esportes ou nas indicações terapêuticas da quercetina.

REFERÊNCIAS

- 1- Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training, *Sports Medicine*. 2006, 36 (4): 327-58.
- 2- Behling EB, Sendão MC, Francescato HDC, Antunes LMG, Bianchi MLP. Flavonoide Quercetina: Aspectos Gerais e Ações Biológicas, Alimentos e Nutrição - Araraquara, Brazilian Journal of Food and Nutrition, V.15, n.3, p. 285-92, 2004.
- 3- Robertson S. What are Flavonoids? <https://www.news-medical.net/health/What-are-Flavonoids.aspx>, acessado em 29 de junho de 2017.
- 4- Curenton KJ, Tomporowski PD, Singhal A, Pasley JD, Bigelman KA, Lambourne K, Trilk JL, McCully KK, Arnaud MJ, Zhao Q. Dietary quercetin supplementation is not ergogenic in untrained men, *Journal of Applied Physiology*, 2009. 107: 1095-104.
- 5- Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic / carcinogenic properties, *Food and Chemical Toxicology*. 2007, 45: 2179-205.
- 6- Le NH, Kim CS, Park T, Park JHY, Sung MK, Lee DG, Hong SM, Choe SY, Goto T, Kawada T, Yu R. Quercetin Protects against Obesity-Induced Skeletal Muscle Inflammation and Atrophy, *Mediators of Inflammation*, 2014, Article ID 834294.
- 7- Wakabayashi H & Sakuma K. Rehabilitation nutrition for sarcopenia with disability: a combination of both rehabilitation and nutrition care management, *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*, 2014. 5: 269-77.
- 8- Chen LK, Lee WJ, Peng LN, Liu LK, Arai H, Akishita M. Recent Advances in Sarcopenia Research in Asia: 2016 Update From the Asian Working Group for Sarcopenia, *Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine - JAMDA*, 2016. 1525-8610.
- 9- Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2001. 30 (2) 280-5.
- 10- Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC, *Free Radical Biology and Medicine*, V. 44, Issue 2, pages 169-79, 2008.
- 11- Almeida CAN & Filho DR. Dicionário Brasileiro de Nutrologia, São Paulo, Atheneu, página 272, 2009.
- 12- Askari G, Ghiasvand R, Paknahad Z, Karimian J, Rabiee K, Sharifrad G, Feizi A. The Effects of Quercetin Supplementation on Body Composition, Exercise Performance and Muscle Damage Indices in Athletes, *International Journal of Preventive Medicine*, Vol 4, N°1, página 100, 2013.
- 13- O'Fallon KS, Kaushik D, Michniak-Kohn B, Dunne CP, Zambraski EJ, Clarkson PM. Effects of Quercetin Supplementation on Markers of Muscle Damage and Inflammation After Eccentric Exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2012. 22: 430 -7.
- 14- Scholten SD, Sergeev IN, Song Q, Birger CB. Effects of vitamin D and quercetin, alone and in combination, on cardiorespiratory fitness and muscle function in physically active male adults. *Journal of Sports Medicine*, 2015. 6: 229-39.
- 15- Carlström J, Vener JM, Matthews JL, Raub A. The Influence of Short-term Quercetin Supplementation on Peak Oxygen Uptake during Simulated Altitude Exposure in Trained Cyclists. *IJES*, 2015.
- 16- Bigelman KA, Chapman DP, Freese EC, Trilk JL, Curenton KJ. Effects of 6 Weeks of Quercetin Supplementation on Energy, Fatigue, and Sleep in ROTC Cadets, *Military Medicine*, 2011. 5: 565.
- 17- Daneshvar P, Hariri M, Ghiasvand G, Askari G, Darvishi L, Mashhadi NS, Khosravi-boroujeni H. Effect of Eight Weeks of Quercetin Supplementation on Exercise Performance, Muscle Damage and Body Muscle in Male Badminton Players, *International Journal of Preventive Medicine*; 2013, 4(Suppl 1): S53-S57.
- 18- Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD. Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. *Current Sports Medicine Reports*. 2009, 8(4), 206- 13.
- 19- Leelayuwat N, Laddawan S, Kanpetta Y, Benja M, Wongpan D, Tunkamnerdthai O, Wattanathorn J, Muchimapura S, Yamauchi J. Quercetin Enhances Endurance Capacity via Antioxidant Activity and Size of Muscle Fibre Type I. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 2012, 160-4.
- 20- Hoek-van den Hil EF, van Schothorst EM, van der Stelt I, Swarts HJM, Venema B, Sailer M, Vervoort JJM, Hollman PCH, Rietjens IMCM, Keijer J. Quercetin decreases high-fat diet induced body weight gain and accumulation of hepatic and circulating lipids in mice. *Genes and Nutrition*. 2014, 9:418.
- 21- Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL. Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011, 43(12): 2396-404.
- 22- Nieman DC. Quercetin's Bioactive Effects In Human Athletes. *Current Topics in Nutritional Research* V8, N°1, 2010.
- 23- Schor J. The Influence of Quercetin on Exercise Performance and Muscle Mitochondria. *Natural Medicine Journal*. 2010, 05.
- 24- Steinbacher P & Eckl P. Impact of Oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. *Biomolecules*. 2015, 5: 356-77.
- 25- Kravitz L. Is Exercise the Best Antioxidant Supplement? <https://www.unm.edu/~lkravitz/Article%20folder/Antioxidants.pdf>, 2017.
- 26- Viña J, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Miñana JB, Pallardó FV, Sastre J. Free Radicals in Exhaustive Physical Exercise: Mechanism of Production, and Protection by Antioxidants. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/713803729/pdf>, 2001.
- 27- Biesek S, Alves LA, Guerra I. Estratégias de Nutrição e Suplementação no Esporte - 3ª Ed. 2015, São Paulo, 454 p.
- 28- Safran MR, McKeag DB, Van Camp SP. Manual de Medicina Esportiva, 1ª Ed., São Paulo, 2002, 881p.
- 29- Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005, 81: 2305-2425.
- 30- Casuso RA, Martínez-Amat A, Martínez-López EJ, Camiletti-Moirón D, Porres JM, Aranda P. Ergogenic effects of quercetin supplementation in trained rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2015.
- 31- Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance, *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296: R1071-R1077. 2009.