



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

BEATRIZ SUELLEN ARCENI

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE QUERCETINA
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS
E ESTADO REDOX EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN**

BEATRIZ SUELLEN ARCENI

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE QUERCETINA
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS
E ESTADO REDOX EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN**

Tese de Doutorado apresentada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

Orientador: Profa. Dra. Danielle Venturini

LONDRINA
2026

BEATRIZ SUELLEN ARCENI

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE QUERCETINA
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS
E ESTADO REDOX EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN**

Tese de Doutorado apresentada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Profa. Dra. Danielle Venturini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoy
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Marcia Regina Eches Perugini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Marla Karine Amarante
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Sayonara Rangel Oliveira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 18 de março de 2026.

*Dedico este trabalho ao meu filho, que
não pude conhecer e carregar nos braços, mas
carrego comigo em cada passo da minha jornada.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e amparo nos momentos mais desafiadores desta jornada. Mesmo diante das adversidades, foi a fé que me sustentou e me permitiu seguir adiante.

Agradeço profundamente ao meu esposo, Mateus, por caminhar ao meu lado durante uma das fases mais difíceis de nossas vidas. Além de compartilhar comigo a dor da perda do nosso filho, esteve presente de forma constante ao longo do doutorado, oferecendo apoio emocional e auxílio direto em diferentes etapas do processo, muitas vezes se dispondo a me ajudar para que este trabalho pudesse ser concluído. Seu amor, compreensão e dedicação foram fundamentais para que eu encontrasse forças para continuar.

Aos meus pais, minha eterna gratidão. Vocês sempre encontraram meios para que eu pudesse sonhar e realizar meus objetivos, oferecendo apoio incondicional, incentivo e confiança em todos os momentos da minha trajetória.

Agradeço ao meu irmão e à minha cunhada pelo carinho, apoio e presença constante, que tornaram essa caminhada mais leve.

Aos meus avós, por todo amor, ensinamentos e exemplos de vida que carregarei para sempre.

À família do Mateus, pelo acolhimento, apoio e compreensão ao longo desse percurso.

Aos meus amigos, que de diferentes formas contribuíram para que este trabalho fosse possível — seja com palavras de incentivo, ajuda prática ou simplesmente estando presentes nos momentos em que mais precisei.

Agradeço, de forma especial, à minha orientadora, pela orientação, dedicação, paciência e contribuições científicas ao longo de todo o doutorado. Sua postura ética, competência e compromisso com a formação acadêmica foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento como pesquisadora.

Por fim, agradeço à banca examinadora, pela disponibilidade, atenção e valiosas contribuições que enriqueceram este trabalho e minha formação acadêmica.

“Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e o mais Ele fará.”
Salmos 37:5

ARCENI, Beatriz Suellen. **Influência da suplementação de quercetina sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e estado redox em pacientes com doença de Crohn**. 2026. 108 folhas. Tese de Doutorado (Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2026

RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por inflamação persistente da mucosa intestinal, alterações metabólicas e aumento do estresse oxidativo, decorrente da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Apesar dos avanços terapêuticos, uma parcela significativa dos pacientes apresenta resposta inadequada ou perda de eficácia ao tratamento convencional, o que tem estimulado a investigação de estratégias terapêuticas complementares capazes de atuar em mecanismos adicionais da fisiopatologia da doença, como o estresse oxidativo (EO). Nesse contexto, a quercetina, um flavonoide amplamente presente em alimentos de origem vegetal, tem despertado interesse devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O objetivo geral desta tese foi de avaliar a influência da suplementação de quercetina na modulação dos marcadores metabólicos, inflamatórios e do estresse oxidativo em pacientes com doença de Crohn. Para isso, os resultados foram organizados em dois artigos científicos. O primeiro artigo consistiu em uma revisão sistemática que avaliou os efeitos da quercetina na DII, abordando estudos experimentais e clínicos disponíveis nos últimos 10 anos. O segundo artigo correspondeu a um ensaio clínico cego por conveniência e placebo-controlado, no qual 46 pacientes com DC foram alocados para receber suplementação com quercetina ($n = 22$) ou placebo ($n = 24$) por oito semanas, com análise de marcadores metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo (EO). A revisão sistemática demonstrou que a quercetina apresenta potencial efeito antioxidante e anti-inflamatório, evidenciado principalmente em estudos experimentais, com redução de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α ; IL-1 β ; IL-6 e INF- γ , atenuação do dano oxidativo e preservação da integridade da mucosa intestinal. Entretanto, a revisão também evidenciou a escassez de estudos clínicos em humanos e a heterogeneidade metodológica dos trabalhos disponíveis, reforçando a necessidade de ensaios clínicos bem delineados. No ensaio clínico, embora alterações tenham sido observadas em ambos os grupos, a análise de delta revelou diferenças significativas entre o grupo quercetina e o grupo placebo, com aumento de produtos avançados de oxidação proteica no grupo placebo ($p = 0,045$) e ativação de componentes do sistema antioxidante no grupo suplementado com quercetina, especialmente do sistema glutatona, evidenciada pelo aumento da glutatona total ($p = 0,008$) e da glutatona reduzida ($p = 0,002$). Adicionalmente, análises de correlação no grupo quercetina indicaram associações significativas entre marcadores metabólicos, inflamatórios e parâmetros antioxidantes, sugerindo modulação do equilíbrio redox sistêmico. Em conjunto, os resultados desta tese indicam que a quercetina pode contribuir para a modulação do EO em pacientes com DC, especialmente por meio do fortalecimento de sistemas antioxidantes endógenos, como o sistema glutatona. Embora não tenham sido observadas diferenças clínicas marcantes em curto prazo, os achados reforçam o potencial da quercetina como estratégia adjuvante no manejo da doença e apontam para a necessidade de estudos futuros com maior duração e amostras mais amplas para a consolidação de seus efeitos clínicos.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Quercetina; Estresse oxidativo; Inflamação intestinal.

ARCENI, Beatriz Suellen. **Influence of quercetin supplementation on metabolic and inflammatory parameters and redox status in patients with Crohn's disease.** 2026. 108 pages. Doctoral Thesis (Clinical and Laboratory Physiopathology) – State University of Londrina, Londrina 2026.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease characterized by persistent inflammation of the intestinal mucosa, metabolic alterations, and increased oxidative stress resulting from the excessive production of reactive oxygen species. Despite therapeutic advances, a significant portion of patients show an inadequate response or loss of efficacy to conventional treatment, which has stimulated the investigation of complementary therapeutic strategies capable of acting on additional mechanisms of the disease's pathophysiology, such as oxidative stress (OS). In this context, quercetin, a flavonoid widely present in plant-based foods, has aroused interest due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. The overall objective of this thesis was to evaluate the influence of quercetin supplementation on the modulation of metabolic, inflammatory, and oxidative stress markers in patients with Crohn's disease. To this end, the results were organized into two scientific articles. The first article consisted of a systematic review that evaluated the effects of quercetin in IBD, addressing experimental and clinical studies available in the last 10 years. The second article corresponded to a convenience-blinded, placebo-controlled clinical trial in which 46 patients with Crohn's disease were allocated to receive quercetin supplementation (n = 22) or placebo (n = 24) for eight weeks, with analysis of metabolic, inflammatory, and oxidative stress (OS) markers. The systematic review demonstrated that quercetin has potential antioxidant and anti-inflammatory effects, evidenced mainly in experimental studies, with a reduction in pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ , attenuation of oxidative damage, and preservation of intestinal mucosal integrity. However, the review also highlighted the scarcity of clinical studies in humans and the methodological heterogeneity of the available studies, reinforcing the need for well-designed clinical trials. In the clinical trial, although alterations were observed in both groups, delta analysis revealed significant differences between the quercetin group and the placebo group, with an increase in advanced oxidative protein products in the placebo group (p = 0.045) and activation of components of the antioxidant system in the quercetin-supplemented group, especially the glutathione system, evidenced by an increase in total glutathione (p = 0.008) and reduced glutathione (p = 0.002). Additionally, correlation analyses in the quercetin group indicated significant associations between metabolic and inflammatory markers and antioxidant parameters, suggesting modulation of systemic redox balance. Taken together, the results of this thesis indicate that quercetin may contribute to the modulation of oxidative stress in patients with Crohn's disease, especially by strengthening endogenous antioxidant systems, such as the glutathione system. Although no significant clinical differences were observed in the short term, the findings reinforce the potential of quercetin as an adjuvant strategy in the management of the disease and point to the need for future studies with longer duration and larger samples to consolidate its clinical effects.

Key words: Crohn's disease; Quercetin; Oxidative stress; Intestinal inflammation.

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1 - Fisiopatologia na doença de Crohn.....	19
Imagem 2 - Estrutura molecular da quercetina.....	31
Imagem 3 - Mecanismos de ação da quercetina.....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação de Montreal.....	21
Quadro 2 – Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) de acompanhamento da doença de Crohn.....	21
Quadro 3 - Índice Harvey-Bradshaw (IHB) para acompanhamento da doença de Crohn.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-LOX	5-lipoxigenases
ADA	Adalimumabe
AINE'S	Anti-inflamatórios não esteroides
AOPP	Produtos avançados de oxidação proteica
AST	Aspartato amino transferase
ATG16L1	<i>Autophagy-related gene 16-like 1</i>
AP-1	Proteína ativadora 1
AZA	Azatioprina
CAT	Catalase
CL-LOOH	Hidroperóxidos por quimioluminescência
CM	Classificação de Montreal
COX	Enzima cicloxygenase
CT	Colesterol total
CV	Classificação de Viena
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DTNB	Ácido 5,5-ditiobis 2-nitrobenzóico
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
EO	Estresse oxidativo
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GC	Grupo controle
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
GSSH	Glutathione oxidada
GT	Glutathione total
H2O2	Peroxido de hidrogênio
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HOMA-β	<i>Homeostasis Model Assessment of β-cell function</i>
IADC	Índice de atividade da Doença de Crohn
IFN-γ	Interferon gamma
IFX	Infliximabe
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
IL-1	Interleucina 1
IL-1β	Interleucina 1-Beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-23	Interleucina 23
IL23R	Receptor de interleucina 23
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOOH	Hidroperóxidos lipídicos
MAPKs	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
MP	6-Mercaptopurina
MPO	Mieloperoxidase
NF-kB	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOD2	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2</i>

NOx	Metabólitos do óxido nítrico
PCR	Proteína C reativa
QUE	Grupo quercetina
QL	Quimiluminescência
RCU	Retrocolite ulcerativa
SH	Grupamento sulfidríla
SOD	Superóxido dismutase
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TLR4	<i>Toll-like Receptor 4</i>
TNB	Ácido tionitrobenzóico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TNBS	<i>2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid</i>
TRAP	<i>Total Radical-Trapping Antioxidant Potential</i>
URL	Unidades relativas de luz
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	DESENVOLVIMENTO	16
2.1	DOENÇA DE CROHN	16
2.1.1	Fisiopatologia	16
2.1.2	Classificação e monitoramento	20
2.1.3	Manifestações clínicas	23
2.1.4	Diagnóstico	24
2.2	ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO E DOENÇA DE CROHN	25
2.3	ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA DOENÇA CROHN	27
2.4	TRATAMENTO	28
2.5	QUERCETINA	30
3	OBJETIVOS	34
3.1	OBJETIVO GERAL	34
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4	MÉTODOS	35
4.1	AMOSTRAGEM	35
4.2	QUERCETINA	35
4.3	BIOMARCADORES SANGUÍNEO	36
4.4	PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO	36
4.4.1	Capacidade antioxidante total plasmática (TRAP)	36
4.4.2	Determinação de grupamento sulfidril (SH)	37
4.4.3	Determinação da catalase (CAT)	37
4.4.4	Determinação da glutatona total (GT), glutatona reduzida (GSH) e glutatona oxidada (GSSH)	37
4.4.5	Metabólitos do óxido nítrico (NOx)	37
4.4.6	Determinação de produtos avançados de oxidação de proteínas (AOPP)	38
4.4.7	Determinação de hidroperóxidos por quimiluminescência (CL-LOOH)	38
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5	RESULTADOS	40
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
	REFERÊNCIAS	100
	ANEXOS	109

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	109
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	114

1.0 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória recorrente que afeta o trato gastrointestinal, e até o momento, não há uma cura por tratamento cirúrgico e clínico. A inflamação caracteriza-se por ser de forma progressiva, uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural. Pode comprometer todos os seguimentos do trato gastrointestinal, prejudicando o funcionamento do intestino. Além das manifestações intestinais, pode haver também manifestações extra intestinais, atingindo preferencialmente a pele, olhos, articulações, vasos sanguíneos, fígado e trato urinário (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017).

Dados epidemiológicos indicam que a prevalência da DC é mais comum em jovens adultos entre 20 e 40 anos e em mulheres (ARANTES et al., 2017). Uma meta análise traz informações sobre situações que poderiam diminuir o risco para adquirir a doença, fatores como parto normal, aleitamento materno, exposição a animais domésticos e rural, ter mais irmãos, quarto compartilhado, ingestão de alta quantidade de fibras, consumo de vegetais, exercício físico e sono regulado, se mostraram efetivos para a diminuição do risco para adquirir a doença (PIOVANI et al., 2019).

Os sintomas comuns incluem diarreia, dor abdominal, sangramento retal, febre, fadiga e perda de peso. Outras manifestações incluem desnutrição e anemia, o que em crianças, pode acarretar no retardo no desenvolvimento (SANTOLIN et al., 2023).

O diagnóstico é baseado em uma combinação de investigação clínica, laboratorial, endoscópica, histológica e radiológica. Exames endoscópicos com biópsias de tecidos são métodos fundamentais para o diagnóstico e para a diferenciação entre outras doenças inflamatórias intestinais (MAASER et al., 2019).

O tratamento da DC depende da intensidade e dos sintomas da doença, da localização anatômica e do estado geral do paciente, podendo ser classificada em leve, moderada ou severa. O tratamento é baseado principalmente no controle dos sintomas, indução e manutenção da remissão, visto que a DC não tem cura. O manejo do tratamento pode incluir terapia nutricional e tratamento cirúrgico, buscando a melhoria na qualidade de vida do paciente (SANTOLIN et al., 2023).

A inflamação é a principal característica da DC, afeta todo o intestino e apresenta períodos de crise e de remissão durante o curso da doença. Esse processo está ligado à produção de metabólitos ativos, como espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (ALEMANY-COSME et al., 2021). Células da imunidade inata, como neutrófilos e macrófagos, atingem a mucosa intestinal e estimulam a produção de EROs e ERNs promovendo maior inflamação e lesão tecidual. Na DC, mesmo em momentos de remissão da doença, a concentração de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está aumentada, demonstrando a inflamação crônica persistente da doença (TORRES et al., 2017).

A produção de antioxidantes é a primeira linha de defesa contra os agentes oxidantes nas células, porém, quando há estresse oxidativo crônico, a produção de antioxidantes pode estar

prejudicada (ALEMANY-COSME et al., 2021).

Na inflamação, as citocinas são componentes centrais, e na DC, citocinas como a interleucina 1-Beta (IL-1 β) estão aumentadas e atuam como potente mediadores de inflamação nos infiltrados celulares e quebra da barreira da mucosa intestinal. Entretanto, a interleucina 10 (IL-10) tem um papel anti-inflamatório, atuando também na manutenção da homeostase intestinal (AGGELETOPOULOU et al., 2024).

Terapias não farmacológicas vêm sendo estudadas com o intuito de compor o tratamento de doenças inflamatórias. Os flavonóides são compostos que possuem diversas atividades biológicas, entre elas atividade antioxidante e anti-inflamatória. Em relação à atividade anti-inflamatória, os flavonóides atuam modulando células envolvidas com a inflamação, inibindo a proliferação de células e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e interleucina 1 (IL-1), modulando a atividade das enzimas da via do ácido araquidônico, tais como fosfolipase A2, ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, além de modularem a enzima óxido nítrico sintase do tipo endotelial (ENOs), responsável pela produção de óxido nítrico (AL-KHAYRI et al., 2022).

A Quercetina é um composto bioativo que pertence ao grupo dos flavonóides naturais, que vem despertando interesse nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e alimentícias. Contém um núcleo de flavona, um anel de pirona heterocíclico que, ligado a dois anéis de benzeno, forma um núcleo central. Foi denominada 3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxiavona pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) (AGHABABAEI; HADIDI, 2023). É encontrada em várias fontes alimentares, incluindo couves, cebolas, frutas vermelhas, uvas, brócolis, cerejas, sementes e nozes, chás e no vinho tinto. Possui várias atividades biológicas, como atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, gastroprotetora, imunomoduladora, bem como a capacidade de inibir a peroxidação lipídica (KAWABATA; MUKAI; ISHISAKA, 2015).

Considerando que a doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica que interfere no estado nutricional e na qualidade de vida dos pacientes, a utilização de substâncias com potencial anti-inflamatório e antioxidante pode contribuir para o manejo da doença. Além disso, a DC está frequentemente associada a alterações metabólicas sistêmicas, incluindo distúrbios no metabolismo energético, lipídico e proteico, decorrentes da inflamação crônica e do estresse oxidativo, o que pode agravar o comprometimento clínico desses pacientes. Nesse contexto, visto que a quercetina apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, este estudo se justifica pela possível contribuição desse composto na melhora de parâmetros inflamatórios, metabólicos e de estresse oxidativo (EO) em pacientes com DC, podendo, conseqüentemente, contribuir para a melhora da qualidade de vida desses indivíduos.

2.0 DESENVOLVIMENTO

2.1. DOENÇA DE CROHN

Doenças inflamatórias intestinais (DII), como a Doença de Crohn (DC), são condições inflamatórias crônicas e redicivantes do intestino de etiologia desconhecida. A DC ocorre principalmente em adultos, entretanto alguns casos são diagnosticados ainda na infância, sendo descritos como mais graves e mais agressivos nas crianças do que nos adultos (SOUZA et al., 2019).

A DC é uma condição inflamatória intestinal crônica, caracterizada pela inflamação que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. A DC, junto com colite ulcerativa, são as principais formas de DII. O conhecimento sobre a DC evoluiu ao longo do tempo, mostrando uma patogênese complexa com o envolvimento de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Essa condição não apenas interfere na saúde física, mas também afeta de forma significativa a qualidade de vida, com isso, para o tratamento e manejo da DC deve-se considerar uma abordagem multidisciplinar (LOPES et al., 2024).

A epidemiologia da DC demonstra um aumento significativo em sua prevalência, especialmente em países ocidentais. A incidência apresenta um aumento progressivo nos últimos anos, principalmente em países em desenvolvimento com industrialização e urbanização em curso (QUARESMA et al., 2022). A alimentação a partir de industrializados, condições sanitárias e de higiene precárias, estilo de vida inadequado e mudanças na microbiota intestinal, são apontados como os principais hábitos modificados pela globalização que favorecem o desenvolvimento da DC (RENUZZA et al., 2022). Estudos indicam que cerca de 1,6 a 3,1 milhões de pessoas nos Estados Unidos possuem DC, com uma taxa de incidência que varia de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes por ano. Uma combinação de fatores como ambientais, genéticos, dieta, tabagismo e estresse, podem estar associados ao aumento da incidência (CARON; HONAP; PEYRIN-BIROULET, 2024).

No Brasil, o perfil epidemiológico modificou-se com o tempo, passando a ser mais frequente, a taxa de incidência se assemelha ao cenário mundial, com mais casos registrados em áreas de grande desenvolvimento urbano. A notificação compulsória das DII no Brasil não é obrigatória, com isso, há uma dificuldade em manter dados confiáveis e atualizados do número de pessoas com DC, resultando em uma dificuldade em descrever a real incidência e prevalência da doença em cenário nacional (QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019).

2.1.1 Fisiopatologia

A DC é uma doença que apresenta reações inflamatórias por todo o tubo digestório, podendo comprometer todo o trato gastrointestinal. A primeira descrição foi feita pelo médico Burril Bernard Crohn em 1932, e desde a sua descoberta, a DC tem sido um grande desafio, pois trata-se de uma doença multifatorial, que possui uma grande variedade de sintomas, e que possui um diagnóstico difícil, pois pode ser facilmente confundida com outras DII (TORRES et al., 2017)

De forma geral, pode-se dividir em três fenótipos diferentes, e com isso, se manifesta de três formas diferentes. O fenótipo inflamatório, o fenótipo estenosante e o fenótipo penetrante (IMBRIZI et al., 2022). Inicia-se com o fenótipo inflamatório, causando lesões descontínuas e desiguais, atingindo toda a parede do intestino de forma transmural e ultrapassando as paredes intestinais (TORRES et al., 2017). A doença pode evoluir para o fenótipo estenosante ou penetrante, sendo que no primeiro pode causar estreitamento dos tubos digestórios, enquanto no fenótipo penetrante, acarreta a formação de fístulas digestórias, sendo esse o quadro mais grave e debilitante da DC (IMBRIZI et al., 2022).

Por atingir diferentes estruturas ao mesmo tempo, os pacientes com DC apresentam quadros clínicos diversos, de acordo com o seu fenótipo. No fenótipo inflamatório, o indivíduo apresenta dor na região do abdômen, diarreias recorrentes, perda de peso e febre leve. No fenótipo estenosante, devido ao estreitamento dos tubos digestórios, os sintomas são um pouco mais debilitantes, como dores depois de refeições, inchaço, náusea, vômitos e oclusões. Já no fenótipo penetrante, os sintomas variam de acordo com a localização das fístulas formadas, fístulas enterourinárias causam presença de fezes na urina (fecalúria) e presença de gases na urina (pneumatúria). Já fístulas retrovaginais provocam dor genital durante uma relação sexual e eliminação de fezes pela vagina (TORRES et al., 2017).

Por se tratar de uma doença multifatorial, pode se desenvolver a partir de diversos estímulos e pela inter-relação entre eles. Os fatores mais comuns seriam fatores genéticos, ambientais e fatores associados com a imunidade dos pacientes. Dessa forma pode-se afirmar que a DC é provocada por uma interação de estímulos que interagem uns com os outros, mas sem uma causa definitiva comprovada (CALVEZ et al., 2025).

Em relação aos fatores genéticos, pesquisas evidenciaram múltiplos loci de suscetibilidade ao longo de diversos cromossomos associados ao desenvolvimento da DC. Essas variantes genéticas, quando expostas a fatores ambientais, podem desencadear alterações na resposta imunológica, resultando em disfunções da imunidade inata e adaptativa, contribuindo para a inflamação intestinal crônica característica da doença (EL HADAD et al., 2024; GUAN, 2019). Entretanto, somente a presença de predisposição genética, não é capaz de desenvolver a doença, sendo necessário o envolvimento de outros fatores (PILAR et al., 2018). Estudos indicam a importância dos antecedentes familiares na DC e que existe uma maior suscetibilidade genética para se desenvolver em irmãos. Entretanto, a história familiar não está diretamente associada com a gravidade da doença, mas sim com o aumento do risco do seu desenvolvimento (OLIVERA et al., 2025). Os principais genes envolvidos são *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2)* e *Toll-like Receptor 4 (TLR4)*, os quais estão associados à imunidade inata por meio do reconhecimento de padrões moleculares. Além disso, esses genes relacionam-se à homeostasia da barreira epitelial, ao mimetismo molecular e à autofagia, bem como à diferenciação de linfócitos, à resposta imune secundária e aos processos de apoptose (MAUDUIT et al., 2025).

Em relação aos fatores ambientais, o tabagismo apresenta uma grande relação com o diagnóstico, podendo estar associado também com o desenvolvimento de quadros mais graves da doença, dieta rica em alimentos com alto teor de gorduras saturadas e carne vermelha aumentam o risco, enquanto o consumo adequado de vegetais e frutas contribuem para diminuição do risco de desenvolvimento da doença (CARON; HONAP; PEYRIN-BIROULET, 2024).

Outro fator ambiental importante associado ao desenvolvimento da DC é a exposição a antibióticos nos primeiros anos de vida. O uso de antibióticos nesse período crítico do desenvolvimento pode alterar de forma duradoura a composição e a diversidade da microbiota intestinal, interferindo nos processos de maturação do sistema imune da mucosa intestinal. A disbiose induzida por antibióticos pode comprometer a tolerância imunológica a antígenos luminais, favorecer o crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos e aumentar a permeabilidade da barreira intestinal. Esses efeitos, quando ocorridos precocemente, podem predispor a uma resposta inflamatória exacerbada e desregulada ao longo da vida, elevando o risco de desenvolvimento da DC, especialmente em crianças, cujo sistema imune e microbiota ainda estão em formação (DUAN et al., 2025).

A composição da microbiota intestinal também pode ser um fator importante, pois pacientes com DC podem apresentar um desequilíbrio na diversidade e na quantidade de bactérias intestinais (VEAUTHIER, 2018). Um estilo de vida estressante também é um fator associado com a piora dos sintomas, pois o estresse pode levar a crises da doença. O uso crônico de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE'S) pode estar associado a um risco aumentado de desenvolver a DC. AINE'S atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), com a COX bloqueada, uma quantidade maior de ácido araquidônico fica disponível para ser metabolizada por outra via enzimática, a das 5-lipoxigenases (5-LOX), que é responsável pela síntese de leucotrienos. São, portanto, fármacos capazes de aumentar a inflamação na mucosa intestinal, sendo sugerido como prováveis potenciadores da DC (TORRES et al., 2017).

O uso de contraceptivos orais também está associado a um risco aumentado de desenvolver a doença, o estrogênio age como um potencializador imunológico, podendo contribuir para o aumento da produção de TNF- α pelos macrófagos. Também pode induzir fenômenos micro trombolíticos no intestino, devido ao seu potencial trombogênico (CARON; HONAP; PEYRIN-BIROULET, 2024).

Existem também fatores protetores que podem diminuir o risco de desenvolvimento da DC, dentre eles, destacam-se a ingestão de fibras e frutas, prática regular de atividade física, compartilhamento de cama e quarto, ter irmãos e a exposição a animais de estimação e animais de fazenda (RIAHY et al., 2023).

Em relação aos fatores imunológicos, sabe-se que a homeostase intestinal é mantida por ações coordenadas entre o epitélio intestinal e células do sistema imune inato e adaptativo. A permeabilidade da barreira intestinal possibilita a incursão microbiana, que é reconhecida por componentes do sistema imune inato, desencadeando respostas de caráter tolerante, inflamatórias e reparadoras adequadas.

Essas respostas são mediadas pela secreção de mediadores extracelulares, os quais promovem o recrutamento de outros tipos celulares, incluindo células do sistema imune adaptativo. Alterações genéticas, microbiológicas e imunológicas podem afetar o equilíbrio desses sinais, de modo que perturbações no tecido intestinal contribuem para a fisiopatologia de diferentes desordens intestinais (PAPACOSTA et al., 2017).

Células citotóxicas sensibilizadas por alguns antígenos como algumas espécies de bactérias ou vírus desencadeiam um processo inflamatório da parede intestinal (PAPACOSTA et al., 2017). A resposta imune da mucosa gastrointestinal na DC é realizada por linfócitos T auxiliares do tipo Th1 principalmente, que ativam predominantemente linfócitos T citotóxicos e macrófagos, os quais produzem citocinas pró-inflamatórias como $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 (PAPACOSTA et al., 2017). Em pacientes com DC, a resposta inflamatória a qualquer estímulo antigênico, sendo ele patogênico ou não, acontece de forma exacerbada, perdendo o equilíbrio entre a resposta imune perante as agressões e tolerância, ou seja, um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, resultando em um sistema imunológico cronicamente ativado e uma mucosa intestinal inflamada. Essas citocinas estão envolvidas na produção de quimiocinas e moléculas de adesão e recrutamento de mais células inflamatórias, conforme apresentado na Figura 1 (NEURATH, 2019).

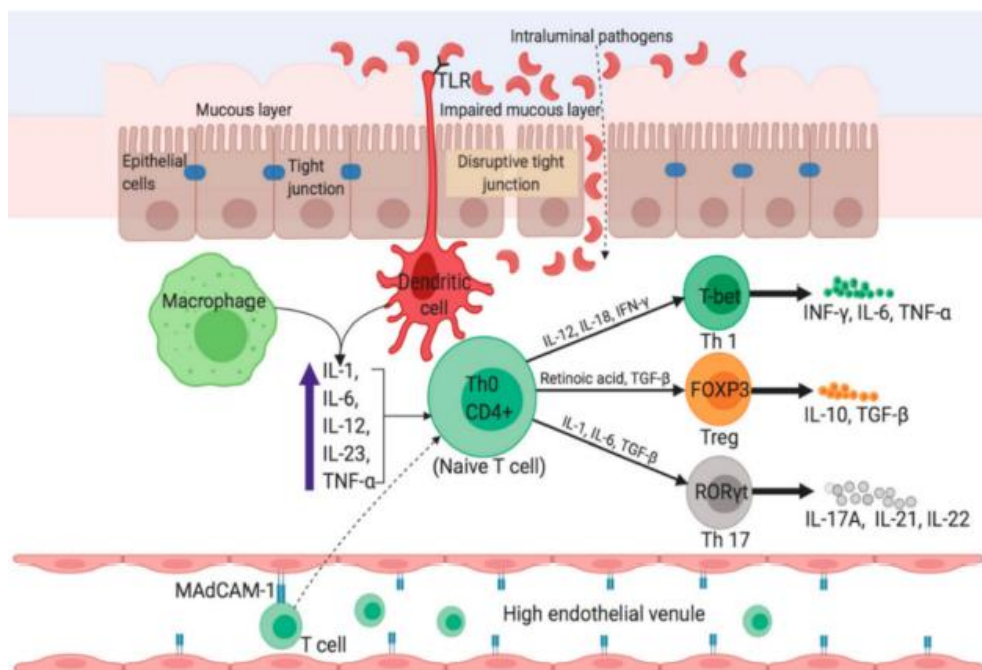


Figura 1: Fisiopatologia na doença de Crohn. A captação da microflora luminal estimula as APCs (por exemplo, células dendríticas e macrófagos) que, por sua vez, produzem citocinas pró-inflamatórias como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-23. As APCs ativadas facilitam a subsequente diferenciação de células T CD4^+ virgens em Th1 e Th17 por meio da expressão de fatores de transcrição mestres. Dentro da vênula endotelial alta, a ligação de linfócitos portadores de $\alpha 4\beta 7$ ao MAdCAM-1 causa a entrada de mais células T na lâmina própria. CD4^+ : linfócito T CD4^+ ; FOXP3: proteína forkhead box P3; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; IL-12: interleucina 12; IL-17 A: interleucina 17 A; IL-

18: interleucina 18; IL-21: interleucina 21; IL-22: interleucina 22; IL-23: interleucina 23; INF- γ : interferon gama; MAdCAM-1: molécula de adesão celular de endereçamento mucoso-1; ROR γ t: receptor órfão relacionado ao ácido retinoico gama t; Th0: células T auxiliar tipo 0; Th1: células T auxiliar tipo 1; Th17: células T auxiliar tipo 17; T cel: células T; TGF- β : fator de crescimento transformador beta; TLR: toll-like receptor; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; T-Reg: células T reguladoras. **Fonte:** Bilal et al., (2021)

A homeostase intestinal também depende do equilíbrio entre agentes oxidantes e/ou antioxidantes, como os mecanismos que envolvem as enzimas glutathione peroxidase e glutathione S-transferase. O estado redox interfere nas vias de transdução de sinais, modulando a sinalização intracelular e favorecendo a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6, permitindo a coordenação local da produção de quimiocinas (PIZZINO et al., 2017).

Além dos marcadores inflamatórios, a avaliação de parâmetros metabólicos, como perfil lipídico, glicemia, ureia e creatinina tornam-se relevantes na DC, uma vez que a inflamação crônica, as alterações na absorção intestinal e o uso prolongado de terapias farmacológicas podem impactar no metabolismo sistêmico (HYUN; CHEON, 2025). Alterações no perfil lipídico, incluindo colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL); de densidade muito baixa (VLDL); de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, podem refletir tanto o estado inflamatório quando o estado nutricional do paciente, enquanto modificações na glicemia podem estar associadas à resposta inflamatória sistêmica e ao uso de corticosteroides (NI et al., 2025). A mensuração de ureia e creatinina, por sua vez, permite o monitoramento da função renal e do metabolismo proteico, sendo importantes para a avaliação da segurança metabólica, especialmente em pacientes com perda hídrica, desnutrição ou em uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Dessa forma, a análise desses parâmetros fornece informações complementares essenciais para uma avaliação global do estado clínico, metabólico e nutricional dos pacientes com DC, contribuindo para a interpretação dos efeitos da doença e das intervenções terapêuticas (DE SIRE et al., 2024).

2.1.2 Classificação e monitoramento

A correta classificação da doença e o acompanhamento da sua evolução são necessários para garantir a melhor escolha do tratamento. A classificação da DC é feita a partir dos fenótipos e, além de classificar a doença, também tem o objetivo de definir relação genótipo e fenótipo, avaliar as complicações da doença e prever a história natural da doença (PAPACOSTA et al., 2017).

Em 1998 foi descrita a primeira forma de classificar a DC realizada por um grupo internacional de trabalho em Viena e recebeu o nome de Classificação de Viena (CV). Em 2005, essa classificação foi atualizada, garantindo uma classificação mais precisa e com menores variabilidades passando a utilizar a Classificação de Montreal (CM) para a classificação da DC (SWAMINATHAN et al., 2024).

A CM considera fatores como a idade em que o paciente desenvolveu a doença, o local da inflamação e o comportamento da doença.

Quadro 1: Classificação de Montreal.

Categoria	Classificação	Descrição
Idade do diagnóstico (A)	A1	≤16 anos
	A2	17 – 40 anos
	A3	>40 anos
Localização (L)	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4	Trato gastrointestinal superior
	L4+	Trato gastrointestinal alto coexistindo com doença distal (L1 e L3 concomitantes)
Comportamento da doença (B)	B1	Inflamatória
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
	p	Doença perianal associada (B1 e B3 concomitantes)

Fonte: Adaptado de SILVERBERG et al., (2005).

O acompanhamento da doença é realizado através de índices numéricos, o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) é utilizado para acompanhamento de remissão ou período de manifestação da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, 2011). O IADC avalia parâmetros como o número de evacuações líquidas, dores abdominais, sensação de bem-estar nos últimos 7 dias, número de complicações, febre acima de 37,8° C, massa abdominal, peso, hematócrito e o uso de Difelonato ou Loperamida. Cada parâmetro recebe um valor, e posteriormente os valores são somados e o resultado da soma indica se a doença está em remissão ou em atividade clínica. Quando o somatório apresenta valores menores que 150, indica remissão da doença, valores entre 150 e 219 indica leve a moderada, 220 a 450 representa moderada a grave e quando > 450, representa grave a gravíssima (SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, 2011).

Quadro 2: Índice IADC de acompanhamento da doença de Crohn.

Variáveis	Classificação da variável	Fator multiplicador
Número de evacuações líquidas	Últimos 7 dias	2x
Dor abdominal	Nenhuma = 0 Leve = 1	5x

	Moderada = 2 Intensa = 3	
Sensação de bem-estar	Bem = 0 Desconfortável = 1 Ruim = 2 Péssimo = 3 Terrível = 4	7x
Número de complicações	• Artrite ou artralgia; • Irite ou uveíte; • Eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa; • Fissura, fístula ou abscesso anal; • Febre > 37,8 ° C 10x	20x
Massa abdominal	Não = 0 Questionável = 1 Definitiva = 5	10x
Uso de Difenolato ou Loperamida	Não = 0 Sim = 1	30x
Hematócrito	Homens = 47-Ht% Mulheres = 42-Ht%	6x
Peso	1-peso/ peso padrão x 1000	1x

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Coloproctologia, et al., (2011).

Outro índice que pode ser utilizado é o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), conforme descrito no quadro 3, esse é considerado uma simplificação do IADC, sendo mais resumido e menos complexo (BENNEBROEK EVERTSZ' et al., 2013). Pacientes sem uso de corticosteroides com índice ≤ 4 estão na fase de remissão, enquanto os pacientes com índice ≤ 4 e que utilizam corticosteroides são considerados corticodependentes. Índices de 5 a 7 representam pacientes com classificação leve a moderada, e índice > 8 indica DC moderada a grave (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE CROHN, 2014).

Quadro 3: Índice de Harvey-Bradshaw para acompanhamento da doença de Crohn.

Variável	Descrição	Escore
1	Bem estar-geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 para cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 para cada item:

		• Artralgia; • Uveíte; • Eritema nodoso; • Úlceras aftosas; • Pioderma gangrenoso; • Fissura anal; • Nova fistula; • Abscesso.
--	--	---

Fonte: Adaptado de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (2014).

2.1.3 Manifestações clínicas

Brandão et al., (2020) descrevem que os pacientes possuem várias manifestações clínicas diferentes, que vão desde sintomas intestinais, como diarreia crônica, sangramento retal, dor abdominal, perda de peso até manifestações extraintestinais como artralgia, artrite e colangite esclerosante, além de outras manifestações sistêmicas como febre e anemia. Sintomas como fadiga, anorexia, sangue nas fezes, oclusão intestinal e abdômen agudo, também podem estar presentes (PAPACOSTA et al., 2017).

A DC pode levar a complicações graves como a formação de fístulas em alças intestinais, bexiga, vagina ou região perianal, abscessos abdominais ou peritonite, além de estenose ou obstrução intestinal (WETWITTAYAKHLANG et al., 2022). Em um quadro inicial, pode apresentar úlceras aftoides sobre a placa de Peyer no intestino delgado, que evoluem em tamanho e passam a ser serpiginosas, que se unem formando úlceras longitudinais e fissuras (GAJENDRAN et al., 2018).

Os sintomas dependem da localização, extensão e da gravidade da inflamação, com isso, dependem do subtipo da DC. Quando a inflamação é restrita ao íleo, os sintomas manifestam-se como dor abdominal pós-prandial localizada na área periumbilical, além de cólica abdominal crônica e diarreia e aumento de proteína C reativa (PCR). Na inflamação localizada na região gastroduodenal, são descritos sintomas como, saciedade precoce, náuseas, vômito, dor epigástrica, ou disfagia, e retardo no esvaziamento gástrico. Na DC com pequena extensão do intestino, os sintomas são descritos como dor abdominal difusa, anorexia, diarreia e perda de peso. No subtipo perianal poderá ocorrer verrugas anais, fissuras anais e fístulas com aumento das cólicas e distensão abdominal e vômitos, em casos mais graves, pode evoluir para estenose localizada com obstrução parcial ou completa, e no subtipo colônica, os sintomas são parecidos com a retocolite ulcerativa (RCU), com diarreia muco sanguinolenta associada a dor abdominal inferior (GAJENDRAN et al., 2018).

Alguns sintomas extra intestinais podem surgir antes dos sintomas intestinais, ou de forma concomitante. O sintoma extra intestinal mais comum é a artrite, que apresenta melhora com o tratamento da inflamação intestinal, pois seus episódios refletem períodos de atividade inflamatória da doença intestinal. Outros sintomas extra intestinais associados, ocorrem no tecido hepático, como esteatoses, pericolangite, cirrose, fígado reacional, fibrose periductal, colangite esclerosante, abscesso hepático e hepatite crônica aguda. Manifestações dermatológicas como pioderma gangrenoso também

pode acontecer de forma agressiva, além desse, pode surgir também eritema nodoso e psoríase (ROGLER et al., 2021).

Como complicações, destacam-se a obstrução do intestino delgado, as fístulas em alças intestinais, bexiga, vagina, pele e região perineal, abscessos e peritonite (PAPACOSTA et al., 2017). Outras complicações comuns na DC são hemorragias, estenoses intestinais, aderências fibrosas, perfurações intestinais, mega cólon, fístulas, fissuras e abscesso perianais. Nas crianças ainda pode-se evidenciar manifestações como atraso do crescimento e do desenvolvimento físico (PAPACOSTA et al., 2017).

2.1.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico, é avaliado um somatório da análise de dados clínicos, endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos. Clinicamente, a DC pode ser avaliada através dos parâmetros de IHB, IADC e Diretrizes terapêuticas da Doença de Crohn, que indicam atividade ou remissão da doença e estadiamento do caso (TORRES et al., 2020) .

Os exames de imagem, endoscopia, raio-x contrastado, tomografia computadorizada, enteroscopia por tomografia computadorizada e por cápsula podem ser utilizados para colaborar com o diagnóstico (KUCHARZIK et al., 2022). Dentre os métodos endoscópicos, a colonoscopia é o exame de escolha, pois confirma a suspeita diagnóstica ao permitir a visualização direta da mucosa do cólon e do íleo terminal. Além disso, possibilita a avaliação da extensão ao longo do intestino, bem como a identificação de áreas de inflamação, úlceras, estenoses e sangramentos. A colonoscopia também é fundamental para a obtenção de amostras de biópsias, permitindo a análise histopatológica e a diferenciação da DC de outras DIIs (DAGCI, 2025). O raio-x é um exame complementar e oferece uma visão morfológica do intestino. A tomografia computadorizada é indicada na fase aguda da doença, pois permite avaliar presença de anormalidades como úlceras, fístulas, espessamento, estenoses e abscessos na parede do intestino, também pode ser útil para o planejamento pré-operatório (ASARE et al., 2025). A principal indicação para enteroscopia por tomografia computadorizada ou por cápsula é para o acompanhamento evolutivo da doença, quando exames endoscópicos e de imagem não são suficientes para sustentar o diagnóstico (OMORI et al., 2025).

Exames laboratoriais também são úteis, incluindo hemograma completo para avaliar leucocitose e anemia; velocidade de hemossedimentação (VHS) e PCR para indicar grau de inflamação (DEVI et al., 2025).

Em exames patológicos e histopatológicos, de forma macroscópica o intestino apresenta aparência espessa e edemaciada, devido ao edema, inflamação, fibrose e hipertrofia muscular intestinal. O lúmen se apresenta estreitado e com delimitação nítida dos segmentos intestinais afetados. Apresenta também uma característica denominada de “pedra de calçamento” oriundo da tumefação nodular, fibrose e ulceração na mucosa. Além de apresentar fissuras delgadas entre as pregas da mucosa (KELLERMANN; RIIS, 2021). Em exames histológicos é possível identificar inflamação com infiltrado neutrofílico na camada epitelial e no interior das criptas, abscessos, danos crônicos na

mucosa, atrofia e metaplasia. É possível identificar também a presença de agregados linfóides nodulares transmuralis, acompanhados por alterações proliferativas da mucosa, podendo estar presente granulomas na camada submucosa (OMORI et al., 2026).

2.2. ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO E DOENÇA DE CROHN

Estresse oxidativo (EO) é definido como o estado em que o equilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes é quebrado, ou seja, quando a homeostase redox é perturbada, devido ao aumento na produção de espécies reativas em relação às espécies antioxidantes. A produção de EROs e ERNs é parte integrante do metabolismo humano e é observada em diversas condições fisiológicas (SIES, 2020). EROs são produzidas principalmente pelas mitocôndrias durante o metabolismo celular, possuem diversas funções fisiológicas como a sinalização celular regulando crescimento e diferenciação, apoptose, e nos processos inflamatórios (PIZZINO et al., 2017). Um aumento na produção das EROs pode gerar danos aos componentes celulares, principalmente em lipídios de membrana, DNA e proteínas. Ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila, são as principais espécies pró-oxidantes (SIES, 2020).

Os produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) são considerados marcadores de dano oxidativo proteico e refletem tanto o EO quanto a atividade inflamatória crônica. Além de serem biomarcadores, os AOPP também apresentam atividade biológica, podendo atuar como mediadores pró-inflamatórios, ativando macrófagos, neutrófilos e vias de sinalização redox (KLOBUCAR et al., 2024). Na DC, níveis elevados de AOPP podem ser observados, refletindo o aumento do EO e da oxidação proteica associados a inflamação intestinal crônica (SENDANI et al., 2024). Na oxidação de proteínas, as EROs podem causar hidroxilação ou carbonilação de proteínas, alterando a função ou provocando a degradação de proteínas (ALEMANY-COSME et al., 2021). Dano oxidativo ao DNA, está relacionado ao acúmulo de lesões no DNA, que podem promover mutagênese. O dano oxidativo no DNA foi proposto como um fator importante na carcinogênese associada com a DC (MORET et al., 2014).

A peroxidação lipídica, por sua vez, constitui um importante mecanismo de dano oxidativo às membranas celulares, sendo os hidroperóxidos lipídicos (LOOH) considerados produtos primários desse processo (GIROTTI; KORYTOWSKI, 2023). Na DC, a inflamação intestinal crônica e a ativação de células inflamatórias favorecem a produção excessiva de espécies reativas, resultando no aumento na formação de LOOH. Esse processo compromete a integridade das membranas celulares, contribuindo para a disfunção da barreira intestinal e favorecendo a progressão da inflamação e da lesão tecidual (SENDANI et al., 2024). O ataque de EROs a lipídios promovem a peroxidação lipídica, alterando a atividade de enzimas transmembranas, transportadores de membrana e receptores e assim, interrompendo a homeostase e o metabolismo celular (ALEMANY-COSME et al., 2021). Os produtos da peroxidação lipídica, por sua vez, podem causar danos às proteínas (YING et al., 2025).

Dos agentes antioxidantes, fazem parte as enzimas antioxidantes endógenas como a catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), e não enzimáticos como a glutathione, ácido ascórbico e vitamina E (ALEMANY-COSME et al., 2021).

O *Total Radical-Trapping Antioxidant Potential* (TRAP) é um parâmetro que mede a capacidade antioxidante total, ele reflete a soma de todos os antioxidantes hidro e lipossolúveis presentes, e a sua capacidade conjunta de neutralizar radicais livres. Pacientes com DC parecem apresentar uma redução no TRAP, isso sugere que a capacidade antioxidante sistêmica está diminuída, refletindo um desequilíbrio entre a geração de EROs e ERNs e a capacidade em neutralizá-las (TRATENSEK et al., 2025).

A tolerância imunológica é essencial para a prevenção de respostas imunes prejudiciais, a perda dessa tolerância pode resultar em respostas imunes exacerbadas. No intestino, as células da mucosa intestinal desempenham papel central nesse processo, atuando como elementos cruciais na captação e no direcionamento de antígenos aos tecidos linfoides associados à mucosa. Essas células são fundamentais para a discriminação entre antígenos comensais e patogênicos, modulando o equilíbrio entre a indução da tolerância imunológica e a ativação da resposta imune efetora (WANG et al., 2025).

Na inflamação celular há uma grande quantidade de leucócitos ativados, contribuindo com uma produção aumentada de ERO ocasionando reações oxidativas (ALEMANY-COSME et al., 2021). Estudos relatam que o EO pode ser um fator importante na patogênese de DIIs, pois leva a danos celulares, moleculares e lesão tecidual (MURO et al., 2024).

A principal característica patológica da DC é a inflamação, sendo esse um processo ligado a produção de metabólitos reativos (ZHOU et al., 2017). Na resposta inflamatória da DC, observa-se na mucosa intestinal um infiltrado de células inflamatórias como neutrófilos, macrófagos e polimorfonucleares. Neutrófilos e macrófagos ativados que atingem a mucosa, são capazes de estimular a produção de espécies reativas, como EROs, levando ao EO causando mais inflamação e lesão tecidual (SENDANI et al., 2024).

Na DC, mesmo em momentos de remissão da doença, há um aumento na concentração mucosa da citocina pró-inflamatória TNF- α (NEURATH, 2024). Iborra et al., (2011) relataram que estimuladores de apoptose, semelhantes ao TNF- α , podem induzir a geração de EROs e que estes podem atuar como mediadores em vias apoptóticas.

ERNs, como o óxido nítrico (NO), desempenham papel relevante no dano tecidual associado aos processos inflamatórios. Em condições fisiológicas, o NO é produzido constitutivamente pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), contribuindo para a homeostase vascular e da mucosa intestinal. No entanto, em condições inflamatórias, como nas DIIs, ocorre a indução da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), expressa por células epiteliais intestinais e células do sistema imune, resultando em produção excessiva de NO (HUANG et al., 2024). Um aumento na formação de EROs e ERNs, bem como marcadores de dano oxidativo, foram encontrados na mucosa intestinal de pacientes com DC (SENDANI et al., 2024).

Em estados de EO, as EROs podem prejudicar componentes celulares, promovendo efeitos negativos sobre lipídios da membrana, proteínas e DNA mitocondrial e nuclear, e dessa forma, possuírem potencial para contribuir para a patogênese da DC (MORET et al., 2014).

Evidências sugerem que o EO está associado a uma resposta inflamatória crônica na DC. Ele está envolvido na regulação positiva de citocinas inflamatórias e no aumento da infiltração de células inflamatórias, principalmente por meio da ativação de vias de sinalização redox-sensíveis, como o Fator nuclear kappa B (NF- κ B) que regula TNF- α , IL-1 β e IL-6, as Proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) que amplificam a resposta inflamatória e recrutamento celular e a Proteína ativadora 1 (AP-1), que atua em genes inflamatórios e remodelação tecidual (MURO et al., 2024). Além disso, a inflamação aumenta o EO estimulando os sistemas geradores de EROs/ ERNs (SIES, 2020).

Manter um ambiente intestinal com substâncias antioxidantes reflete na resposta da mucosa intestinal, visando prevenir danos oxidativos. Uma ingestão dietética adequada de antioxidantes é, portanto, essencial para manter baixos níveis de espécies oxidativas (SENDANI et al., 2024). Vários métodos terapêuticos não convencionais com efeitos antioxidantes, como inibidores da geração de ERO/ERN, intervenções dietéticas funcionais e substâncias que ativam enzimas antioxidantes estão sendo investigadas como tratamentos complementares para DC (TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

2.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA DOENÇA DE CROHN

A DC, tradicionalmente descrita como uma enfermidade inflamatória intestinal crônica, apresenta repercussões sistêmicas que vão além do trato gastrointestinal, incluindo importantes alterações metabólicas. Essas alterações decorrem da interação complexa entre inflamação persistente, ativação imunológica, EO e comprometimento da absorção e do aproveitamento de nutrientes, resultando em disfunções metabólicas que podem impactar negativamente o estado nutricional, a homeostase energética e a qualidade de vida dos pacientes (FERNANDES et al., 2023).

A inflamação crônica característica da DC promove a liberação sustentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que exercem efeitos diretos sobre vias metabólicas centrais. Essas citocinas são capazes de interferir na sinalização da insulina, na captação e utilização de glicose pelos tecidos periféricos e na oxidação de ácidos graxos, favorecendo um estado de ineficiência metabólica. Como consequência, pacientes com DC podem apresentar alterações no metabolismo glicídico, incluindo resistência à insulina e alterações na homeostase da glicose, mesmo na ausência de diabetes mellitus estabelecido (CABALLERO-MATEOS; BRUNET-MAS; GROS, 2025).

No metabolismo lipídico, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo contribuem para modificações no perfil de lipídios circulantes e aumento da peroxidação lipídica, o que é refletido por níveis elevados de marcadores como malondialdeído (MDA) em pacientes com DC, mesmo em diferentes fases da atividade da doença (TRATENSEK et al., 2024a). A peroxidação lipídica e de membranas celulares pode comprometer a integridade estrutural das células e prejudicar a função de

organelas como as mitocôndrias, que desempenham papel central na produção de energia, gerando um ambiente propício para dano celular oxidativo persistente. Essa produção exacerbada de EROs e o consequente dano lipídico estão intimamente relacionados aos mecanismos de EO descritos na literatura, reforçando a ideia de que o desequilíbrio redox contribui para a disfunção metabólica e perpetuação dos processos inflamatórios na DC (MURO et al., 2024).

Além disso, a DC está associada a alterações no metabolismo de proteínas e aminoácidos. O estado inflamatório crônico pode induzir um balanço nitrogenado negativo, favorecendo o catabolismo proteico e a perda de massa muscular. Paralelamente, o EO pode levar à oxidação de proteínas estruturais e enzimas, comprometendo funções metabólicas essenciais e contribuindo para o aumento de marcadores de dano oxidativo proteico, frequentemente observados nesses pacientes (MENDES et al., 2023).

Outro aspecto relevante refere-se ao impacto das alterações metabólicas sobre o estado redox sistêmico. Vias metabólicas dependentes do equilíbrio entre processos oxidativos e antioxidantes tornam-se particularmente vulneráveis em condições de inflamação crônica. A redução da capacidade antioxidante endógena, associada ao aumento da produção de espécies reativas, compromete a regulação fina de processos metabólicos sensíveis ao estado redox, como a atividade enzimática, a sinalização celular e a produção de energia (BELLANTI et al., 2025).

Nesse cenário, a avaliação de marcadores metabólicos assume papel fundamental para a compreensão da fisiopatologia sistêmica da DC. Esses marcadores refletem não apenas o estado nutricional e metabólico dos pacientes, mas também a intensidade da inflamação e do EO, permitindo uma análise integrada dos efeitos da doença sobre o organismo como um todo (TRATENSEK et al., 2025).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da DC baseia-se na indução e na manutenção da remissão, terapia nutricional, controle de sintomas e tratamento cirúrgico. Depende da gravidade, do local de acometimento da doença e do estado geral do paciente (TELLI, 2025). Com o avanço crescente no entendimento da patogênese da DC, as opções de tratamento têm se expandido ao longo dos últimos vinte anos, com o surgimento de medicamentos imunobiológicos. Entretanto, ainda existe uma proporção significativa de pacientes que não respondem aos medicamentos disponíveis. Com isso, há uma necessidade de novas propostas terapêuticas, que visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DC (FANIZZI et al., 2025).

O tratamento primário da DC utiliza diferentes fármacos como aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores. Os aminossalicilatos como a Sulfalazina, Mesalazina, Olsalazina e a Balsalazina causam inibição das vias da cicloxigenase e lipoxigenase resultando na inibição da síntese de citocinas inflamatórias e da proliferação dos linfócitos T (TELLI, 2025). Os corticoides são medicamentos recomendados quando não há uma resposta efetiva ao uso dos aminossalicilatos e são

eficazes em induzir a remissão da doença, entretanto, não são indicados para manutenção devido aos efeitos adversos (MORAN et al., 2025).

Os imunossuppressores mais usuais são a Azatioprina (AZA), 6-Mercaptopurina (MP) e o Metotrexato. A AZA interfere na síntese de purinas e ácidos nucleicos e possui um efeito antiproliferativo sobre os linfócitos T ativados podendo causar linfopenia (BRASIL, 2014). A 6-mercaptopurina atua como imunossupressor ao inibir a síntese de purinas, reduzindo a proliferação de linfócitos e, consequentemente, a resposta inflamatória intestinal. O Metotrexato é um antagonista do ácido fólico e atua como inibidor da dihidrofolato redutase, bloqueando a síntese de DNA, sendo utilizado em pacientes com a forma moderada a grave da DC que não toleram a Azatioprina e são corticodependentes (BONNAUD et al., 2025). A AZA e MP são recomendadas para manutenção da remissão, sem a utilização de esteroides em crianças. Entretanto a AZA e MP têm sido associadas a um número de anormalidades hepáticas, como o desenvolvimento de hepatite, doença veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa e peliose hepática, sendo importante monitorar a função hepática nos pacientes que utilizam esses medicamentos (STRIGÁC et al., 2024).

No tratamento secundário há utilização de medicamentos biológicos, que estão associados à inibição da citocina TNF- α . Na DC os medicamentos biológicos mais usados são o Adalimumabe (ADA), Infliximabe (IFX) e Certulizumab (MORAN et al., 2025). O ADA é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a interação do TNF- α com as subunidades p55 e p75 do receptor de TNF- α . É um medicamento eficaz quando o paciente apresenta fistulas anais, sendo indicado em casos graves de DC que não tiveram respostas adequadas com as terapias convencionais (ABDELREHIM et al., 2025).

O IFX também é um anticorpo monoclonal, é indicado na indução e na manutenção da remissão da DC moderada a grave, ele se une ao TNF- α que está ligado a superfície das células T ativadas promovendo apoptose ou citotoxicidade dependente de anticorpo (ADEGBOLA et al., 2018). O Certulizumab é um anticorpo monoclonal anti TNF- α recomendado para DC moderada a grave, seu mecanismo de ação baseia-se na neutralização do TNF- α , impedindo sua ligação aos receptores celulares e, consequentemente, a ativação de vias pró-inflamatórias. Em alguns casos é necessário a associação com o Metotrexato, com o objetivo de potencializar a resposta terapêutica (ADEGBOLA et al., 2018).

Anticorpos contra o TNF- α são amplamente utilizados, o IFX e ADA são os medicamentos anti-TNF mais comumente utilizados para DC. A eficácia do ADA na manutenção da remissão em pacientes com DC pode diminuir ao longo do tempo, levando a perda secundária de resposta, levando a necessidade de aumento da dose. O IFX é usado cada vez mais como terapia de manutenção (ZENG et al., 2024).

A eficácia de IFX e ADA parece aumentar quando administrados associados com terapia imunomoduladora (ZENG et al., 2024). No estudo realizado por Nuti et al., (2016), foi encontrado que a combinação de produtos biológicos e imunomoduladores foi mais eficaz do que a monoterapia biológica na melhoria das lesões nas mucosas.

Terapias biológicas com a utilização de agentes que neutralizam o TNF- α revolucionaram o tratamento. Entretanto, a capacidade de resposta é de difícil previsão, podendo haver diferenças na eficácia e no modo de ação entre os diferentes agentes terapêuticos (WANG et al., 2025). As reações adversas relacionadas com os medicamentos biológicos estão diretamente associadas à inibição do TNF- α , havendo um risco aumentado de infecções oportunistas (ADEGBOLA et al., 2018).

Procedimento cirúrgico é recomendado para pacientes que não respondem muito bem ao tratamento medicamentoso, ou quando há retardo no crescimento em pacientes pediátricos e que possuem a doença de forma localizada (CARTER; LIM, 2024). A probabilidade de um paciente necessitar de procedimento cirúrgico está diretamente relacionada ao tempo de evolução da doença e falhas no tratamento clínico. As intervenções cirúrgicas podem levar a uma perda de uma parte do intestino, o que pode causar a Síndrome do intestino curto (SASSON et al., 2025).

A cirurgia pode ser uma alternativa em casos de instabilidade clínica, obstrução intestinal total ou parcial, fistulas entéricas, abscesso e massas inflamatórias, hemorragias, perfurações, neoplasia maligna confirmada e atraso no crescimento em crianças (CARTER; LIM, 2024). Quando o procedimento cirúrgico é necessário, a ressecção de um segmento intestinal tem sido a abordagem mais utilizada na DC, junto da retirada parcial do intestino delgado. As estemias são indicadas para resolver as complicações intraoperatórias ou com o intuito de que esse procedimento possa levar ao fechamento das fístulas ou resolver problemas da doença perianal extensa (RODRIGUES et al., 2025).

Pacientes com DC necessitarão de medicamentos anti-inflamatórios por longo período, e o tratamento é baseado em uso de esteroides e imunossupressores. Medicamentos anti-TNF são usados para indução da remissão e na doença ativa, sendo que a primeira administração de anti-TNF rapidamente normaliza os marcadores inflamatórios (ADEGBOLA et al., 2018).

O tratamento de DII visa combater uma resposta imune exacerbada, interferindo em múltiplos estágios da cascata de inflamação. Na atualidade estudos buscam por novas estratégias terapêuticas, que poderiam auxiliar o tratamento farmacológico e garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes, estudos têm sido propostos na investigação de terapias nutricionais com compostos bioativos com capacidade antioxidante e anti-inflamatória, como a quercetina (HU et al., 2022).

2.5 QUERCETINA

A quercetina pertence à classe dos flavonóides, a sua nomenclatura é 3,5,7,3'- 4'-pentahidroxi flavona. Na figura 2 observamos a estrutura molecular da quercetina. É amplamente distribuída nos vegetais, frutas, cereais, nozes, ervas, sementes e caules, sendo um dos principais flavonóides encontrados na dieta, seu consumo diário estimado tem grande variação, podendo variar entre 50 e 500mg (AL-KHAYRI et al., 2022).

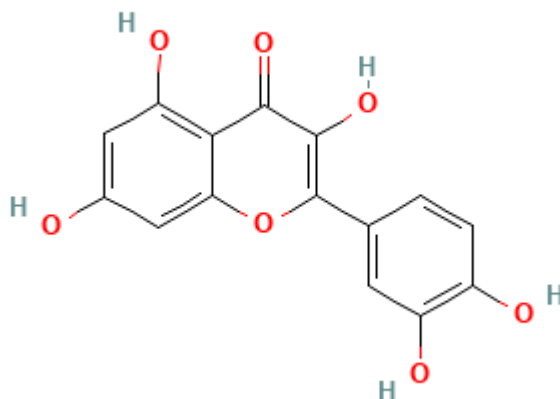


Figura 2: Estrutura molecular da quercetina. Estrutura química da quercetina, um flavonol pertencente ao grupo dos flavonoides naturais, caracterizado por um núcleo de flavona formado por dois anéis benzênicos ligados por um anel heterocíclico de pirona, com cinco grupos hidroxila nas posições 3, 5, 7, 3' e 4'. **Fonte:** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>

O consumo de alimentos ricos em polifenóis, incluindo os flavonóides, bem como sua biodisponibilidade e os fatores que interferem nesse processo, têm sido amplamente investigados. Acredita-se que os flavonóides na forma glicosilada atravessem o intestino delgado sem sofrer absorção significativa, sendo posteriormente hidrolisados pela microbiota intestinal no ceco e no cólon, com liberação da aglicona correspondente. Essa forma aglicona é mais facilmente absorvida pelas células epiteliais do intestino grosso, em função de sua maior lipofilicidade, que favorece a difusão através da camada fosfolipídica da membrana celular. Após a absorção, esses compostos alcançam a circulação sistêmica e são metabolizados no fígado por reações de metilação, glucuronidação e/ou sulfatação. Uma parcela significativa desses metabólitos pode ser excretada pela bile e retornar ao lúmen intestinal, onde pode ser novamente hidrolisada e reabsorvida pelas células intestinais ou, alternativamente, eliminada nas fezes (SCOTT; STYRING; MCCULLAGH, 2022)

A quercetina pode ter inúmeras funções no organismo, como a capacidade de ligar-se em algumas enzimas, quelar íons metálicos, transportar hormônios, catalisar o transporte de elétrons e combater radicais livres. É considerada um dos antioxidantes mais efetivos entre os flavonóides ao desenvolver um efeito protetor das células. A presença de um grupo catecol e de insaturações conjugadas, são importantes para a sua propriedade antioxidante (AL-KHAYRI et al., 2022).

Estudos evidenciam vários efeitos da quercetina, como atividade antioxidante, antitumoral, antiviral, antiinflamatória, imunológica, supressão da proliferação celular desordenada, prevenção de agregação plaquetária, entre outros (ALHARBI et al., 2025).

Entre as várias ações da quercetina, destaca-se o seu potencial antioxidante, que remove radicais livres, exercendo um papel citoprotetor em situações de risco de dano celular (SCOTT; STYRING; MCCULLAGH, 2022).

A quercetina também apresenta a capacidade de atenuar processos inflamatórios agudos, crônicos e subclínicos, uma vez que reduz a produção de mediadores, como o TNF- α e o leucotrieno B4, envolvidos na ativação e no recrutamento de células inflamatórias. Além disso, essa substância

suprime a produção de TNF- α e de NO em macrófagos e mastócitos, bem como inibe a formação de importantes agentes pró-inflamatórios, contribuindo para a diminuição da ativação e do recrutamento de células inflamatórias (FRENT et al., 2024).

A quercetina diminui a infiltração de macrófagos, neutrófilos e células Th17, enquanto aumenta a proporção de linfócitos T reguladores. Além disso, restringe a inflamação intestinal crônica através de modificações do meio local. Fornece um efeito benéfico através da remodelação da microbiota intestinal, estimula a produção de mucina aproximando as junções da barreira intestinal e restaura o equilíbrio imunológico no microambiente colônico (LIN et al., 2022).

A atividade antioxidante da quercetina manifesta-se principalmente pela modulação da homeostase redox celular, uma vez que este flavonóide é capaz de aumentar os níveis intracelulares de glutathione reduzida (GSH), estimular a atividade de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT e GPx, além de inibir enzimas pró-oxidantes (XU et al., 2019). Pode reduzir a peroxidação lipídica e consequentemente, o EO por meio da regulação de nitritos e nitratos, aumento da GSH e redução da atividade da mieloperoxidase (MPO) na mucosa colônica (LYU et al., 2022).

Promove uma ação direta através do sequestro de radicais, dessa forma, é capaz de exercer um efeito protetor em danos teciduais. Além de reduzir a peroxidação lipídica, promove também ação inibitória da eNOS, promovendo a produção de NO por meio da redução de nitrito dietético. O nitrito gerado pode modular as funções fisiológicas dos tecidos direta e indiretamente, enquanto o alto poder redutor da quercetina pode causar uma diminuição da biodisponibilidade do nitrito (LYU et al., 2022).

A quercetina aumenta a capacidade antioxidante do organismo ao regular os níveis de GSH, isso ocorre porque, uma vez geradas as EROs, principalmente o ânio superóxido, a SOD captura rapidamente essas espécies, transformando em peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Di Giacomo et al., (2023) avaliaram a indução da síntese de glutathione reduzida (GSH) pela quercetina, demonstrando que esse flavonoide pode estimular a produção endógena de GSH, a qual atua como doador de hidrogênio em reações antioxidantes essenciais para a neutralização de EROs.

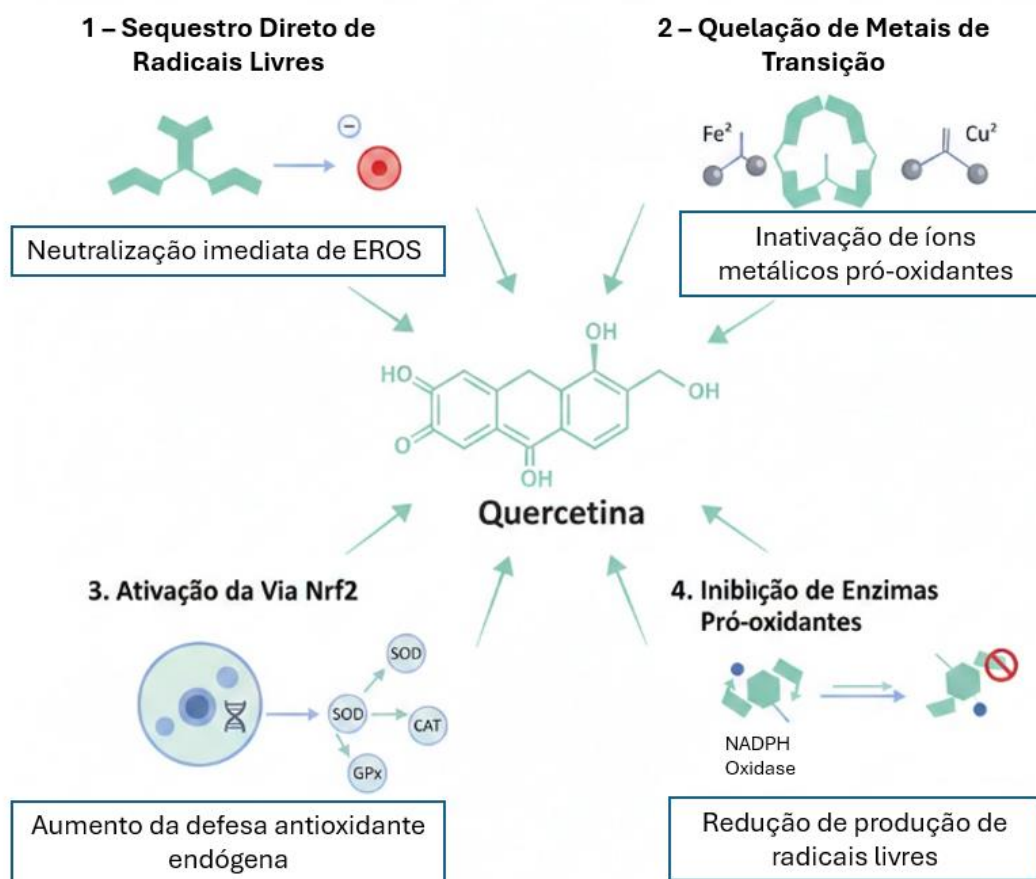


Figura 3: Mecanismos de ação da quercetina. CAT: catalase; Cu^{2+} : íon cobre; Fe^{2+} : íon ferro; GPx: glutathione peroxidase; NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido; Nrf2: fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2; SOD: superóxido dismutase. **Fonte:** próprio autor.

Considerando a relevância clínica do dano oxidativo na fisiopatologia de diversas doenças inflamatórias crônicas, como a DC, o uso de antioxidante tem sido amplamente investigado como estratégia terapêutica. Nesse contexto, a quercetina destaca-se como um composto promissor na área medicinal, em virtude de suas propriedades antioxidantes (XU et al., 2019).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da suplementação de quercetina na modulação dos marcadores metabólicos, inflamatórios e do estresse oxidativo em pacientes com doença de Crohn.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática acerca das ações biológicas da quercetina em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais;
- Verificar se a quercetina administrada por 8 semanas é capaz de melhorar o risco cardiovascular dos indivíduos com DC, mediante análise de marcadores metabólicos;
- Analisar parâmetros inflamatórios antes e após 8 semanas de suplementação com quercetina;
- Avaliar se a suplementação de quercetina promove melhora da capacidade antioxidante dos indivíduos com DC, por meio da determinação de TRAP, SH, SOD, CAT e Glutathione após 8 semanas de intervenção;
- Quantificar os parâmetros oxidantes (NOx, AOPP e LOOH) antes e após 8 semanas de intervenção com quercetina.

4. MÉTODOS

4.1 AMOSTRAGEM

Trata-se de um estudo clínico duplo cego placebo controlado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina – CAAE 75022023.9.0000.5231 (ANEXO 1) - com uma amostra de 46 pacientes com DC provenientes do Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, com dados clínicos associados a exames de imagem por via endoscópica e achados histopatológicos.

Foram recrutados pacientes com idades entre 18 e 72 anos, de ambos os sexos, no período de julho de 2024 a novembro de 2024. Informações referentes ao histórico médico foram coletadas a partir do prontuário eletrônico (Medview).

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de DC confirmados por colonoscopia. Os critérios de exclusão foram pacientes com presença de outras doenças inflamatórias crônicas graves, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas e neoplásicas. O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que é a norma fundamental que rege as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Dessa forma, todos os voluntários foram informados sobre a proposta do estudo e os procedimentos aos quais seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de sua inclusão na pesquisa.

Os pacientes foram alocados em dois grupos, o grupo quercetina (QUE), n=22 que ingeriram diariamente 2 cápsulas contendo 500 mg de quercetina cada, totalizando 1g por dia, e o grupo controle (GC), n=24, que ingeriram 1 cápsula de placebo. Os dois grupos foram suplementados por 8 semanas.

As coletas de sangue foram realizadas antes do início da ingestão de cápsulas de quercetina ou placebo e após 8 semanas da utilização diária deles, para a avaliação de EO, parâmetros bioquímicos e inflamatórios. Foram coletados 20 mL de sangue por punção venosa, de todos os participantes em jejum de, no mínimo 8 horas e no máximo 12 horas, sendo: 10 mL de sangue em tubos com vácuo (vacutainer®) contendo Ácido Etilenodiaminotetracético (EDTA) para determinação das atividades da CAT, GSH, 5mL de sangue em tubos com vácuo (vacutainer®) contendo fluoreto para a dosagem de glicose e 5mL de sangue tubos com vácuo (vacutainer®) sem anticoagulante para a realização dos testes para análise dos parâmetros bioquímicos e de EO/EN. As amostras foram centrifugadas durante 10 minutos a 8.568xg (*g force*) e o soro foi imediatamente armazenado a -80 °C (Kendro®, Asheville, NC, EUA). Os ensaios de EO/EN foram realizados em triplicata e o coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 10%.

4.2 QUERCETINA

As cápsulas de quercetina foram preparadas no laboratório de tecnologia farmacêutica na Farmácia Universitária da UEL. Para a encapsulação foi utilizada uma encapsuladora semiautomática

Capsutec (EMA 2000E) com capacidade para 240 cápsulas. Para a formulação foram adicionados 120g de quercetina e 2,4g (2%) de talco, após a adição dos componentes, foi realizada a mistura em saco homogeneizador por 10 minutos. Após a mistura, o pó foi destinado a encapsulação.

Cada capsula de quercetina possuía a dose de 500mg de quercetina, dessa forma, a dose diária era de 2 cápsulas ao dia, totalizando a ingestão de 1g de quercetina. Para as cápsulas de placebo, foi utilizado 400 mg de talco por cápsula.

Após a encapsulação as cápsulas foram separadas em embalagens individuais que possuíam a quantidade de cápsulas necessária para compor o tratamento de 8 semanas, sendo para as cápsulas de quercetina 120 cápsulas por recipiente e para o placebo, 60 cápsulas. Nos recipientes, foram adicionados também uma etiqueta identificadora do projeto quercetina com as devidas orientações sobre a utilização do produto.

4.3 BIOMARCADORES SANGUÍNEOS

Coletas de sangue foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Londrina, nos dois momentos do estudo, nas primeiras horas da manhã, com os participantes respeitando um período de jejum de 8 a 12 h. Amostras de 20 ml de sangue venoso foram obtidas na veia antecubital. O sangue venoso foi aspirado em tubos de coleta a vácuo e as agulhas foram descartadas de forma segura, assim como todos os outros materiais descartáveis contaminados, tanto nos procedimentos de coleta, quanto nas análises sanguíneas, conforme procedimento padrão do laboratório.

As amostras foram depositadas em tubos a vácuo específicos para cada finalidade analítica, incluindo tubos com gel separador para obtenção de soro e tubos apropriados para obtenção de plasma. As amostras foram centrifugadas por 10 min a 3000 rpm para separação do soro e plasma. Posteriormente foram determinadas as concentrações de glicose, ureia, creatinina, perfil lipídico, Aspartato amino transferase (AST) e ferro sérico. Os testes foram determinados em um sistema auto-analisador bioquímico Siemens Dimension EXL (Siemens Inc., Newark, DE, USA), de acordo com métodos consagrados na literatura especializada, seguindo os protocolos recomendados pelos fabricantes. A PCR, Ferritina, Insulina, Ácido fólico, Vitamina D, Vitamina B12 e Homocisteína foram determinadas por um método imunológico automatizado (Cobas® e801, Roche).

4.4 PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO

4.4.1 Capacidade antioxidante total plasmática (TRAP)

O TRAP foi avaliado por quimiluminescência (QL) em uma adaptação do método da técnica descrita por Repetto *et al.* (1996). Esta metodologia detecta antioxidantes hidro e/ou lipossolúveis presentes no soro. Este experimento foi conduzido em um leitor de microplaca Victor X-3, Perkin Elmer®, (Waltham, MA, EUA) em um modo de contagem não coincidente por 25 minutos e uma

faixa de resposta entre 300 a 620 nm. Resultados expressos em μM Trolox.

4.4.2 Determinação de grupamento sulfidril (SH)

O grupamento SH de proteínas foi avaliado pelo método descrito previamente por Hu (1994) e adaptado para microplaca por Taylan e Resmi (2010). O método de análise foi baseado na reação do ácido 5,5-ditiobis 2-nitrobenzóico (DTNB) com o grupo sulfidril de proteínas. A leitura da reação foi feita em uma leitora de microplaca marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) com o comprimento de onda de 412 nm. Os resultados foram expressos em μM .

4.4.3 Determinação da catalase (CAT)

A análise da CAT foi avaliada através da medida do decaimento na concentração de H_2O_2 e da geração do oxigênio, utilizando a técnica descrita por Aebi (1984). A leitura da reação da CAT foi feita em leitora de microplacas, marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de 240 nm. Resultados expressos em U/mgHb.

4.4.4 Determinação de Glutathiona Total (GT), Glutathiona Reduzida (GSH) e Glutathiona Oxidada (GSSG)

A formação do ácido tionitrobenzóico (TNB) pode ser monitorada espectrofotometricamente em 412 nm através do sobrenadante adicionado em microplacas de fundo plano, resultante da reação de duas moléculas de GSH e uma do ácido ditio-bis-nitrobenzóico. Na presença da glutathiona redutase e de NADPH, a GSSG resultante da primeira reação (ou aquele que já estava presente na amostra) é reconvertido em GSH que é re-oxidado a GSSG formando mais TNB, e obtendo-se as quantidades de GT presente na amostra. A quantidade de GSSG é obtida por cálculo através da subtração da GT-GSH/2, de acordo com (TIETZE et al., 1969; ANDERSON, 1985).

4.4.5 Metabólitos do óxido nítrico (NO_x)

A determinação da concentração de subprodutos do NO_x foi realizada pela técnica descrita por (NAVARRO-GONZÁLEZ; GARCÍA-NENAYAS; ARENAS, 1998). Óxido nítrico é um gás muito instável e rapidamente se degrada nos subprodutos nitratos e nitritos, que podem ser detectados no soro. O método de detecção baseia-se na redução de nitrato a nitrito, mediada por reações de oxido-redução ocorridas entre o nitrato presente na amostra e o sistema cádmio-cobre dos reagentes, com posterior diazotação e detecção colorimétrica do azocomposto formado pela adição do reagente de Griess. A quantificação de NO_x foi feita em leitora de microplaca marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) sendo as leituras feitas em 540 nm. A concentração de NO_x foi expressa em μM .

4.4.6 Determinação de Produtos Avançados de Oxidação de Proteínas (AOPP)

Para a quantificação do nível de oxidação proteica no soro utilizou-se o método descrito por (HANASAND et al., 2012; WITKO-SARSAT et al., 1996). A reação foi realizada em meio ácido (ácido acético), e na presença de proteínas oxidadas na amostra ocorre a reação com o iodeto de potássio dos reagentes que absorvem em 340 nm. A leitura da reação foi feita em uma leitora de microplaca marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de 340 nm. A concentração de AOPP foi expressa em $\mu\text{moles/L}$ de equivalente de cloramina T.

4.4.7 Determinação de Hidroperóxidos por Quimiluminescência (CL-LOOH)

A avaliação da formação de hidroperóxidos por quimiluminescência foi efetuada em uma adaptação da técnica descrita por (FLECHA; LLESUY; BOVERIS, 1991). A quimiluminescência estimulada por t-butil foi empregada para analisar os níveis de hidroperóxidos presentes no soro. Este teste baseia-se no consumo das defesas antioxidantes e a formação de hidroperóxidos resultando em um aumento da emissão de fótons, ou seja, em um aumento de quimiluminescência que está relacionado com o EO.

Este experimento foi realizado em luminômetro Glomax (TD 20/20) ao abrigo da luz para evitar a fosforescência, a 30°C, durante 60 minutos. Os resultados foram expressos em unidades relativas de luz (URL) e a curva obtida foi utilizada como um indicador qualitativo da lipoperoxidação. Os resultados quantitativos foram obtidos após a integração da área sobre a curva utilizando o OriginLab 7.5 software.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi conduzida utilizando o software IBM SPSS Statistics (versão 28.0.1.1 (15)). Inicialmente, procedeu-se à avaliação da normalidade e homogeneidade das distribuições das variáveis contínuas por meio do teste de Shapiro–Wilk e do teste de Levene. Com base nesses resultados, as variáveis foram classificadas como paramétricas ou não paramétricas para a escolha dos testes inferenciais.

As variáveis contínuas foram apresentadas preferencialmente como medianas e intervalos interquartis [P25–P75], e comparadas entre os grupos por meio do teste t para amostras independentes ou do teste de Mann–Whitney, conforme a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas (n (%)) e comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

Para avaliar o efeito da intervenção dentro de cada grupo (análise intra-grupo), foram comparados os valores pré e pós-intervenção. Para as variáveis com distribuição aproximadamente normal, utilizou-se o teste t pareado. Para as variáveis com distribuição não normal, empregou-se o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas. Essa etapa permitiu verificar se, em cada grupo (Placebo e Quercetina), ocorreram alterações significativas ao longo do tempo.

Com o objetivo de comparar a magnitude da resposta entre os grupos (análise entre-grupos), foi calculado, para cada desfecho contínuo, o delta (Δ), definido como a diferença entre o valor pós e o valor pré-intervenção ($\Delta = \text{pós} - \text{pré}$). Esses deltas foram então comparados entre os grupos Quercetina e Placebo. Quando o delta apresentou distribuição aproximadamente normal, utilizou-se o teste t para amostras independentes; na ausência de normalidade, empregou-se o teste de Mann–Whitney. Dessa forma, foi possível avaliar se a variação observada ao longo do tempo diferiu entre as intervenções. Por fim, foi investigada a associação entre as variáveis bioquímicas, inflamatórias e de estresse oxidativo usando o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Os resultados desta tese estão apresentados na forma de dois artigos científicos que abordam de maneira complementar o papel da quercetina no contexto da DII, com ênfase na DC. O primeiro artigo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, enquanto o segundo apresenta os achados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

O primeiro artigo, intitulado “Therapeutic potential of quercetin as an adjunct in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review”, corresponde a uma revisão sistemática que teve como objetivo sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso da quercetina na DII. Os resultados dessa revisão indicaram que a quercetina apresenta potencial efeito antioxidante e anti-inflamatório, demonstrado principalmente em estudos experimentais, com redução de marcadores de EO, modulação de citocinas pró-inflamatórias e preservação da integridade da mucosa intestinal. Entretanto, a revisão também evidenciou a escassez de estudos clínicos em humanos, bem como a heterogeneidade metodológica entre os trabalhos disponíveis, destacando a necessidade de ensaios clínicos bem delineados para a confirmação desses efeitos no contexto clínico.

O segundo artigo, intitulado “Effect of quercetin supplementation on metabolic, inflammatory, and oxidative stress markers in patients with Crohn's disease: placebo-controlled clinical trial”, apresenta os resultados de um ensaio clínico realizado com pacientes com DC, no qual foi avaliada a influência da suplementação com quercetina sobre marcadores metabólicos, inflamatórios e de EO. Os resultados demonstraram que, embora alterações tenham sido observadas tanto no grupo quercetina quanto no grupo placebo, a análise de delta revelou diferenças relevantes entre os grupos, com aumento de produtos avançados de oxidação proteica no grupo placebo e ativação de componentes do sistema antioxidante, especialmente do sistema glutatona, no grupo suplementado com quercetina. Além disso, análises de correlação indicaram associações entre marcadores metabólicos, inflamatórios e parâmetros antioxidantes no grupo quercetina, sugerindo um efeito modulador da quercetina sobre o equilíbrio redox sistêmico em pacientes com DC.

Therapeutic potential of quercetin as an adjunct in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review.

Beatriz Suellen Arceni ¹; Danielle Venturini ²

¹ Postgraduate Program in Clinical and Laboratory Physiopathology, State University of Londrina, Brazil.

² Postgraduate Program in Clinical and Laboratory Physiopathology, Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analyses, State University of Londrina, Londrina, Brazil

Name: Beatriz Suellen Arceni

Address: Robert Koch Avenue, 60.

Phone: (43) 999584514

Email: beatrizarceni17@gmail.com

Abstract:

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract, associated with oxidative stress, epithelial barrier dysfunction, and dysregulation of the immune response. Quercetin, a flavonoid widely present in the diet, has been investigated as a possible adjuvant strategy in the management of IBD due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. The objective of this study was to conduct a systematic literature review to evaluate the effects of quercetin in inflammatory bowel disease, based on experimental and observational evidence. This systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines. Searches were performed in scientific databases to identify original studies that investigated the use of quercetin in the context of IBD. Preclinical experimental studies using animal and cellular models, as well as observational studies in humans were included. Most of the included studies consisted of preclinical experimental investigations, mainly using chemically induced colitis models, such as sodium dextran sulfate, oxazolone, and TNBS. Consistently, quercetin masks the clinical and histopathological severity of colitis, promotes the expression of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ), impairs myeloperoxidase activity, and attenuates oxidative stress, reducing reactive oxygen species and lipid peroxidation, in addition to restoring the endogenous antioxidant system. Several studies have also demonstrated improved intestinal barrier integrity, evidenced by increased expression of epithelial and mucin-specific proteins, as well as reduced intestinal permeability. Pharmacotechnological strategies, such as water-soluble complexes and nanoformulations, have enhanced the bioavailability and therapeutic effects of quercetin. Furthermore, two prospective observational studies in humans suggested that higher dietary quercetin intake was associated with a lower risk or a more beneficial inflammatory profile in ulcerative colitis. Available evidence indicates that quercetin exerts anti-inflammatory, antioxidant, and intestinal barrier-protective effects in experimental models of inflammatory bowel disease, with limited but suggestive observational data in humans, especially in the context of ulcerative colitis. The predominance of preclinical studies, methodological heterogeneity, and the scarcity of controlled clinical trials limit the application of findings in clinical practice, reinforcing the need for well-designed clinical studies to confirm the efficacy, safety, and ideal pharmaceutical form of quercetin as adjunctive therapy in IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Quercetin; Oxidative stress; Inflammation; Intestinal barrier.

1 Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD) constitute a group of idiopathic pathologies that encompass three main subtypes: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and unclassified IBD (NC-IBD), the latter being the least frequent (SHANKAR et al., 2024). Among them, UC is the most common form, corresponding to approximately 50% of IBD cases, while CD represents about 46% of cases in industrialized countries (CHAPARRO et al., 2021). These conditions share some clinical manifestations, but constitute distinct entities, resulting from a complex interaction between genetic, environmental, and immunological factors (BRUNER; WHITE; PROKSELL, 2023). Most IBD patients are diagnosed at a young age and require ongoing follow-up, with appropriate guidance for clinical treatment, management of possible complications, and strategies aimed at maintaining health throughout life (CARON; HONAP; PEYRIN-BIROULET, 2024).

In patients with IBD, quality of life is frequently compromised due to the chronic and recurrent nature of these conditions. The most common clinical manifestations include diarrhea, abdominal pain, and fever, in addition to complications related to nutrient malabsorption, such as anemia, reduced bone mineral density, and impaired growth in pediatric patients (AGRAWAL et al., 2021).

Several factors have been associated with the development of IBD, notably genetic predisposition, with alterations in genes such as Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2), Autophagy-related gene 16-like 1 (ATG16L1), and Interleukin-23 receptor (IL23R) (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019); environmental factors, particularly associated with industrialized countries, such as dietary patterns, smoking, and stress (CHAPARRO et al., 2021); and alterations in the immune system. The latter include a reduction in the intestinal mucus layer, infiltration of T and B lymphocytes, and exacerbated production of inflammatory mediators, such as Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), Interferon gamma (IFN- γ), Interleukin-1 (IL-1) and Interleukin-23 (IL-23), culminating in dysfunctions in the activity of immune cells, such as macrophages, neutrophils, and T and NK lymphocytes (GUAN, 2019). Additionally, the gut microbiota plays a central role in the pathogenesis of IBD, since affected individuals present an imbalance in the composition of intestinal commensal species, a phenomenon known as dysbiosis (GUAN, 2019; NISHIDA et al., 2018).

Growing evidence indicates that oxidative stress (OS) plays a central role in the pathophysiology of IBD, contributing to both the onset and perpetuation of intestinal

inflammation (MURO et al., 2024). OS results from an imbalance between the production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS), such as superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, nitric oxide, and peroxynitrite, and the ability of endogenous antioxidant systems to neutralize them. In patients with IBD, an increase in the production of these reactive species is observed, mainly by inflammatory cells infiltrated in the intestinal mucosa, such as neutrophils and macrophages, leading to lipid peroxidation, protein oxidation, and DNA damage (SAHOO et al., 2023). In parallel, impairment of antioxidant mechanisms is observed, including enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx). The reduction in the activity of these antioxidant systems contributes to the loss of intestinal barrier integrity and to the sustained activation of redox-sensitive pro-inflammatory pathways, such as Nuclear factor kappa B (NF- κ B) and Mitogen-activated protein kinases (MAPKs), establishing a vicious cycle between inflammation and eosinophilic endocrine that favors the progression of IBD (ESWORTHY, 2025).

The treatment of IBD is complex and individualized, with the main objectives being the induction and maintenance of clinical remission, the prevention of complications, and the improvement of patients' quality of life. Therapeutic strategies include pharmacological, nutritional, and, in special cases, surgical approaches, with the choice of treatment depending on the type of IBD, the extent and severity of the disease, the inflammatory genotype, and the previous response to therapies (CAI; WANG; LI, 2021). Among the traditional pharmacological options, aminosalicylates stand out, widely used especially in ulcerative colitis, and corticosteroids, indicated for the control of inflammatory flares. Immunomodulators, such as azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate, are mainly used for maintaining remission and reducing dependence on corticosteroids (SEBASTIAN et al., 2024). In recent decades, biological therapies have revolutionized the management of IBD, with the use of monoclonal antibodies targeting specific inflammatory response targets, such as TNF- α (anti-TNF), integrins and interleukins (IL-12/23), and the use of JAK inhibitors (CAI; WANG; LI, 2021).

Despite therapeutic advances, a substantial proportion of patients exhibit an inadequate response, loss of response over time, or experience adverse effects, highlighting the need for complementary therapeutic strategies, including approaches that target the inflammatory and OS pathways involved in the pathophysiology of IBD (REVÉS; UNGARO; TORRES, 2021).

Bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties have attracted increasing interest as complementary therapeutic strategies in the management of IBD.

Quercetin, a flavonoid widely distributed in fruits and vegetables, stands out for its ability to modulate multiple pathways involved in the pathophysiology of IBD. Quercetin acts as a potent antioxidant, capable of neutralizing ROS and RNS, reducing lipid peroxidation, and preserving the activity of endogenous antioxidant systems such as SOD, CAT, GPx (BLAGOV et al., 2023). In addition, quercetin exerts relevant anti-inflammatory effects through the inhibition of redox-sensitive pro-inflammatory pathways, including NF- κ B and MAPKs, resulting in decreased production of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-23 (AGGARWAL et al., 2025). Additional evidence suggests that this flavonoid contributes to the maintenance of intestinal epithelial barrier integrity by modulating tight junction proteins and reducing intestinal permeability, as well as exerting beneficial effects on the gut microbiota. Taken together, quercetin emerges as a promising compound in the context of IBD, particularly as an adjuvant agent capable of simultaneously targeting OS and intestinal inflammation (LYU et al., 2022).

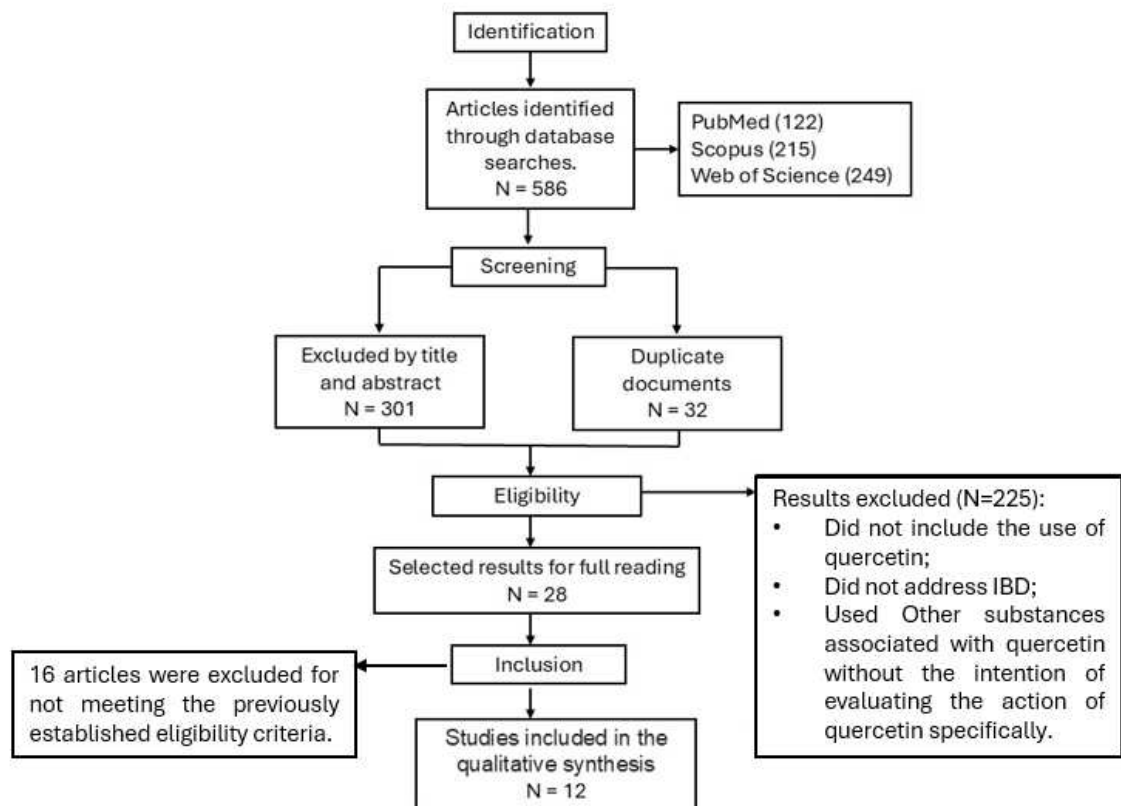
Given the limitations of currently available therapies for IBD and the need for complementary therapeutic strategies, it is relevant to investigate the role of bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, such as quercetin, in the management of these conditions. Considering the evidence suggesting beneficial effects of quercetin on OS, intestinal inflammation, epithelial barrier integrity, and the gut microbiota, a systematic synthesis of the available knowledge is warranted. In this context, the present study aimed to conduct a systematic review to synthesize the scientific evidence currently available on the use of quercetin in IBD, as well as to analyze its potential effects on clinical, inflammatory, and oxidative outcomes, thereby evaluating its applicability as an adjuvant therapy in the treatment of patients with IBD.

2 Materials and methods

2.1 Design and sources of information

This systematic review was conducted in accordance with the guidelines established by the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement (PAGE et al., 2021). Details of the study identification and selection process are presented in Figure 1.

To identify relevant studies, searches were conducted in the following databases: PubMed, Scopus, and Web of Science.

Figure 1: PRISMA flowchart

Source: own author

2.2 Search strategy

The searches were conducted in selected databases, encompassing studies published in the last ten years. Controlled descriptors and free terms were used, combined using Boolean operators (AND and OR), including “quercetin”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease”, “ulcerative colitis”, “oxidative stress”, and “inflammation”. The search strategies were adapted according to the specificities of each database.

2.3 Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria adopted for the selection of studies in this systematic review were: (i) observational studies; (ii) clinical trials; (iii) experimental studies conducted in animal models; and (iv) studies that investigated the use of quercetin in experimental or clinical models of inflammatory bowel diseases.

The following were excluded: (i) studies that evaluated other flavonoids or bioactive compounds without the use of quercetin; (ii) studies that did not address inflammatory bowel

diseases; and (iii) studies that did not include quercetin as an intervention or object of analysis.

2.4 Study Selection

The selection of studies was initially carried out by a principal investigator, based on previously defined inclusion criteria. Searches in databases resulted in a total of studies. The Mendeley software was used to identify and remove duplicate studies. The selection process followed the steps recommended by the PRISMA statement. After removing duplicates, the titles and abstracts of the remaining studies were evaluated to verify their eligibility in relation to the objectives of the review. Potentially relevant studies were then analyzed in full to ensure their suitability to the established criteria. At the end of this process, 12 studies were included in this systematic review. In cases of doubt or disagreement during the selection, a second author was consulted for consensus.

2.5 Evaluation of the Quality of Studies

The methodological quality assessment of the included studies was performed descriptively, considering previously defined methodological criteria. Aspects such as study design, clarity in the description of the experimental model or population evaluated, the presence of control groups, the characterization of the quercetin intervention, the outcomes evaluated, and the adequacy of the statistical analysis were analyzed. This assessment aimed to identify possible methodological limitations and assist in the critical interpretation of the results presented.

2.6 Data extraction

Data extraction was performed by the principal investigator in a standardized manner. From each included study, the following information was collected: (i) title and authors; (ii) year of publication and country of origin; (iii) study design; (iv) sample characteristics, including sample size, selection criteria, and age of human participants or characteristics of animal models; (iv) study objective; and (vi) main results.

For data interpretation, quercetin was considered effective when the intervention was associated with improvement in parameters related to IBD, such as reduction of inflammation, oxidative stress, or histopathological changes. The intervention was considered safe when no adverse effects were observed.

2.7 Data analysis

The data analysis was conducted in a qualitative and descriptive manner, taking into account the heterogeneity of the study designs included, the populations evaluated, and the outcomes investigated. Thus, the results were interpreted through a narrative synthesis, with emphasis on evaluating the effects related to the efficacy and safety of quercetin as adjuvant therapy in the context of IBD.

3 Results

The searches conducted in the three databases resulted in a total of 586 results. The Mendeley software was used for reference management and duplicate removal, resulting in 554 results. After initial screening, based on reading titles and abstracts and previously established inclusion criteria, 542 results were excluded. At the end of the eligibility process, 12 studies met the inclusion criteria and were included in this systematic review. The flowchart detailing the steps of identification, screening, eligibility, and inclusion of studies is presented in Figure 1, according to the PRISMA statement recommendations.

The studies included in this systematic review consisted predominantly of preclinical experimental models, with an *in vivo* design, frequently associated with complementary *in vitro* approaches. Most used murine rat models of chemically induced colitis, mainly by dextran sodium sulfate (DSS) (DONG; LEI; ZHANG, 2020; GAO et al., 2024; HONG; PIAO, 2018; LEI et al., 2025; WANG et al., 2025), oxazolone (OXA) (WANG et al., 2025) or 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) (ROMERO et al., 2017), representing different pathophysiological profiles of IBD. The interventions involved free quercetin, quercetin derivatives, dietary supplementation, and pharmaceutical formulations, including water-soluble complexes (KOTTAKIS et al., 2023) and nanoformulations (KHATER et al., 2022; PARK; PARJ, 2025; WANG et al., 2025). In addition to the experimental studies, two observational studies in humans were included, both with a prospective design, which investigated the association between dietary quercetin intake and IBD-related outcomes (LU et al., 2024; WANG et al., 2024). These studies provide complementary epidemiological evidence, allowing for the evaluation of the potential role of quercetin in the risk and modulation of IBD. The characteristics of the included studies are presented in Table 1.

Regarding clinical and macroscopic parameters such as colon shortening, presence of visible bleeding, thickening, edema or friability of the tissue, and general appearance of the mucosa. The results consistently demonstrated that quercetin administration resulted in attenuation of the clinical severity of colitis, evidenced by less body weight loss, lower

disease activity index (DAI), decreased intestinal bleeding, and preservation of colon length, when compared to groups with non-cultured colitis. (DONG; LEI; ZHANG, 2020; GAO et al., 2024; KHARTER et al., 2022; KOTTAKIS et al., 2023; LEI et al., 2025; WANG et al., 2025). These effects were observed with both free quercetin and modified formulations, being more pronounced in nanoformulations or at higher doses (KHARTER et al., 2022; WANG et al., 2025).

Regarding the histopathological evaluation of colonic tissue, it was revealed that animals subjected to colitis presented intense inflammatory infiltrate, edema, destruction of the crypts, mucosal ulceration, and loss of epithelial architecture (GAO et al., 2024; HONG; PIAO, 2018; ROMERO et al., 2017). Treatment with quercetin led to a significant reduction in histological damage, with less inflammatory infiltrate and better preservation of the intestinal mucosa (DONG; LEI; ZHANG, 2020; LEI et al., 2025; WANG et al., 2025). In the study by Kottakis et al., (2023), the histological effects were moderate or partial, mainly due to the acute and short-duration model of colitis.

Regarding the modulation of the inflammatory response, several studies have demonstrated that quercetin exerted a consistent anti-inflammatory effect in experimental models of IBD, evidenced by a significant reduction in the expression of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ , both in colonic tissue and in cell models stimulated by inflammatory agents (DONG; LEI; ZHANG, 2020; GAO et al., 2024; KHATER et al., 2022; LEI et al., 2025). This reduction was observed in different colitis models and with different forms of quercetin administration, suggesting a relatively consistent effect regardless of the experimental design.

In addition to cytokine modulation, several studies have reported a significant reduction in myeloperoxidase (MPO) activity in colonic tissue after quercetin treatment, indicating less neutrophil infiltration and activation in the intestinal mucosa. This finding reinforces the impact of quercetin not only on the production of inflammatory mediators, but also on cell recruitment associated with acute inflammation (HONG; PIAO, 2018; KHATER et al., 2022; WANG et al., 2025).

Table 1: Results table

Author/Year	Design	Sampling	Intervention/Observation	Results	Conclusion
Hong; Piao, (2018)	Controlled preclinical experiment	32 animals distributed into 4 experimental groups (control, DSS, DSS + quercetin aglycone and DSS + quercetin associated with monoglycosides).	Dietary supplementation with quercetin aglycone or quercetin associated with monoglycosides (0.1% w/w)	Quercetin aglycone and monoglycosides preserved mucosal architecture, reduced inflammatory lesions, decreased MPO, MDA, and NO, and increased GSH, attenuating colitis by reducing OS.	Dietary supplementation with quercetin reduced OS, modulated the gut microbiota, and attenuated DSS-induced colitis, suggesting potential as an adjuvant in IBD.
Dong; Lei; Zhang, (2020)	Controlled preclinical experiment	36 animals divided into 3 groups: healthy control, DSS colitis, and DSS + quercetin colitis.	Dietary supplementation with quercetin (500 ppm) in mice with DSS-induced colitis.	It attenuated weight loss and colonic shortening, reduced epithelial damage, inflammation, and colonic permeability, increased SOD, and restored CAT, with a reduction in inflammatory markers and the severity of DSS-induced colitis.	Dietary quercetin (500 ppm) attenuated DSS-induced colitis, improving the intestinal barrier and antioxidant status.
Riemschneider et al., (2021)	Controlled preclinical experiment	153 animals were studied, 15 were in the control group and 138 were subjected to an induced murine model of chronic colitis with DSS.	Oral administration of quercetin (50 mg/kg) or indole-3-carbinol (20 mg/kg) in mice with chronic colitis.	Reduction in clinical score and mucosal lesions, with decreased intestinal permeability and preservation of colonic length.	Quercetin has shown efficacy in DSS-induced chronic colitis, especially in cases of moderate severity.
Khater et al., (2022)	Controlled preclinical experiment	42 animals distributed into 6 groups, with	Administration of quercetin nanoencapsulated (QT-NPs)	It reduced DAI in a dose-dependent	Nanoquercetin was more effective than

		different concentrations of nanoparticles loaded with quercetin.	orally at doses of 5 to 20 mg/kg for 7 days.	manner, decreased TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-10 and MPO activity, reduced ROS, NO, MDA and H ₂ O ₂ , increased SOD, CAT and GPx, preserved the mucosa and reduced inflammatory infiltrate, attenuating colitis by reducing inflammation and OS	conventional quercetin in DSS colitis, with a reduction in inflammation/EO and restoration of the intestinal barrier
Kottakis et al., (2023)	Controlled preclinical experiment	24 animals were distributed into 3 experimental groups (control, DSS, and DSS + quercetin 50 mg/kg/day).	Oral administration of quercetin 50 mg/kg/day in the form of a water-soluble complex.	Slower progression of DAI; no significant difference in colonic inflammation or immunological markers.	Oral water-soluble quercetin attenuated clinical progression and colonic shortening in DSS colitis.
Zhang et al., (2023)	Controlled preclinical experiment (in vivo and in vitro)	24 animals were divided into 3 groups (healthy control, DSS, and DSS + quercetin 100 mg/kg/day), in addition to peritoneal macrophages and intestinal epithelial cells.	Oral quercetin (100 mg/kg/day) for 7 days in DSS colitis; in vitro assays with inflammatory macrophages and intestinal epithelial cells	It reduced weight loss and disease activity index, prevented colonic shortening, decreased tissue damage, inflammatory infiltration and edema, reduced IL-1 β , IL-6 and TNF- α , inhibited the PI3K/AKT pathway and increased occludin expression, improving the epithelial barrier and mucosal repair.	Quercetin exerted a protective effect in acute DSS colitis, reducing intestinal inflammation, associated with inhibition of the PI3K/AKT pathway and restoration of the epithelial barrier.
Gao et al., (2024)	Controlled preclinical	32 animals were	Intraperitoneal	It attenuated DAI,	Quercetin attenuated

	experiment (in vivo and in vitro)	divided into 4 groups (control, DSS, DSS + quercetin 30 mg/kg and DSS + cGAS inhibitor), in addition to macrophage cell models.	administration of quercetin (30 mg/kg) for 7 days during DSS-induced colitis; in vitro studies in RAW264.7 macrophages and bone marrow derivatives.	histological damage, and colonic shortening; reduced TNF- α /IFN- β ; and modulated macrophages ($\downarrow$ M1, $\uparrow$ M2).	DSS colitis, improving clinical and histopathological parameters and intestinal barrier integrity, associated with modulation of innate immunity ($\downarrow$ M1, $\uparrow$ M2).
Lu et al., (2024)	Observational prospective cohort study, supplemented with a preclinical experimental study.	Cohort with 187,709 participants and animal experiment with 48 animals, distributed into control, DSS, DSS + quercetin (15 mg/kg/day), TNBS and TNBS + quercetin (15 mg/kg/day) groups.	Dietary exposure to quercetin with prospective monitoring of IBD incidence; in the experimental component, oral quercetin (15 mg/kg/day) as pretreatment in mice.	An inverse association was found between quercetin intake and the risk of IBD (excluding CD); in animals, it attenuated IBD, colonic damage, and inflammation, while protecting the barrier.	Dietary quercetin intake was associated with a lower risk of IBD, especially UC; pretreatment attenuated colitis, indicating a protective effect on the intestinal mucosa.
Wang et al., (2024)	Cohort observation	2293 individuals with IBD	Exposure was the daily intake of quercetin from the diet. (average dietary quercetin intake was 17.4 mg/day)	Inverse association between higher quercetin intake and risk of adverse outcomes in individuals with IBD.	Higher quercetin intake was associated with a better prognosis in patients with IBD.
Park; Park, (2025)	Pre-clinical experimentation (in vivo and in vitro)	18 animals in 4 experimental groups in a murine model of acute DSS colitis, in addition to in vitro assays with macrophages and	TFQ nanocomplexes (5 or 20 mg/kg) administered every 2 days during acute DSS colitis; in vitro assays in macrophages and Caco-2 cells under inflammatory and OS conditions.	It reduced DAI, weight loss, IL-6/IL-1 β , and inflammation; prevented colonic shortening; achieved high ROS removal and mucosal protection.	TFQ nanocomplexes have shown efficacy in acute DSS colitis, reducing OS and intestinal inflammation, with clinical and

		Caco-2 cells.			histopathological improvement.
Lei et al., (2025)	Pre-clinical experimentation (in vivo and in vitro)	48 animals were distributed into 4 experimental groups (control, untreated DSS, DSS + quercetin, and DSS + quercetin + antibiotics).	Oral administration of quercetin (100 mg/kg/day) during DSS-induced colitis, with additional microbiota depletion experiments, isovanilic acid studies, and in vitro studies in Caco-2 cells.	Quercetin attenuated DSS-induced colitis by modulating the gut microbiota, increasing isovanilic acid production, restoring the intestinal barrier, and reducing inflammation, with effects dependent on the microbiota.	Microbiota-dependent protective effect in DSS colitis, mediated by isovanilic acid, with improvement of the intestinal barrier.
Wang et al., (2025)	Pre-clinical experimentation (in vivo and in vitro)	72 animals in 6 experimental groups were evaluated in two colitis models (DSS and OXA), in addition to in vitro studies with Caco-2 cells.	The animals received free or nanoencapsulated quercetin orally, at doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg, during the induction of colitis by DSS or OXA.	Nanoencapsulated quercetin was more effective than free quercetin in DSS and oxazolone-induced colitis, reducing inflammation, histological damage, and intestinal barrier dysfunction, with model-dependent effects.	Nanoquercetin was superior to free quercetin in DSS/OXA colitis, with model-dependent effects.

CAT: catalase; cGAS: cyclic GMP–AMP synthase; DAI: disease Activity Index DSS: dextran sodium sulfate; GSH: reduced glutathione; GPx: glutathione peroxidase; H₂O₂: hydrogen peroxide; IBD: Inflammatory Bowel Disease; IFN- γ : interferon-gamma; IL-6: interleukin-6; IL-10: interleukin-10; MDA: malondialdehyde; MPO: myeloperoxidase; NO: nitric oxide; OS: oxidative stress; OXA: oxazolone; QT-NPs: quercetin nanoparticles; ROS: reactive oxygen species; SOD: superoxide dismutase; TNBS: 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid; TFQ: total flavonoid quantification; TNF- α : tumor necrosis factor-alpha; UC: ulcerative colitis; OXA: oxazolone.

Additionally, some studies have shown that quercetin promotes increased expression of anti-inflammatory cytokines, particularly IL-10, suggesting a complementary immunomodulatory effect (KHATER et al., 2022; WANG et al., 2025). In certain models, this modulation was accompanied by a reduction in the expression of markers associated with immune activation, such as TLR-4 and lymphocyte markers, indicating a broader impact on the intestinal immune response (KHATER et al., 2022). Overall, the findings suggest that quercetin acts to attenuate the intestinal inflammatory response at multiple levels, involving both the reduction of soluble pro-inflammatory mediators and the decrease in inflammatory cell recruitment.

Regarding OS and the antioxidant system, the included studies demonstrated that induced colitis was associated with a marked redox imbalance, characterized by a significant increase in OS markers in colonic tissue, including ROS, malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and hydrogen peroxide (H₂O₂), as well as a reduction in endogenous antioxidant defenses, reflecting oxidative damage to the intestinal mucosa (HONG; PIAO, 2018; KHATER et al., 2022; PARK; PARK, 2025). These findings were consistent across different models of chemical colitis and were frequently associated with greater histological and clinical severity of intestinal inflammation. Treatment with quercetin promoted a significant reduction in OS markers, with decreased levels of ROS, MDA, NO, and H₂O₂ in colonic tissue, indicating attenuation of oxidative damage induced by inflammation (DONG; LEI; ZHANG, 2020; PARK; PARK, 2025; ROMERO et al., 2017).

In parallel, studies have also reported restoration of the endogenous antioxidant system, evidenced by a significant increase in reduced glutathione (GSH) levels, total antioxidant capacity, and the activity of antioxidant enzymes such as SOD, CAT, and GPx, compared to groups with untreated colitis. These effects suggest that quercetin contributes to the reconstitution of cellular antioxidant defenses (HONG; PIAO, 2018; KHATER et al., 2022).

Furthermore, some studies have demonstrated that the antioxidant effects of quercetin are associated with the activation of specific antioxidant pathways, particularly the Nrf2/HO-1 axis, assessed by increased gene and protein expression of these markers in colonic tissue (GAO et al., 2024; KHATER et al., 2022). Taken together, the results indicate that quercetin exerts a robust antioxidant effect in the context of IBD, characterized by a reduction in OS, restoration of endogenous antioxidant defenses, and activation of cellular antioxidant protection mechanisms.

Some studies have also shown that quercetin promotes the restoration of intestinal barrier integrity, characterized by increased expression of epithelial junction proteins (occludin, claudins, JAM, and E-cadherin) and MUC2, as well as an increase in goblet cells (GAO et al., 2024; LEI et al., 2025; WANG et al., 2025). These effects were accompanied by a reduction in intestinal permeability, evidenced by lower serum LPS levels and reduced passage of FITC-dextran (LEI et al., 2025).

Regarding the gut microbiota, some studies have specifically investigated the interaction between quercetin and the gut microbiota, demonstrating that treatment promoted modulation of microbial composition and increased bacterial diversity (DONG; LEI; ZHANG, 2020; HONG; PIAO, 2018; LEI et al., 2025). In particular, quercetin was associated with increased production of bioactive microbial metabolites, such as isovanillic acid, identified as a functional mediator of anti-inflammatory effects and restoration of the intestinal barrier (LEI et al., 2025). Depletion of the microbiota abolished the beneficial effects of quercetin, confirming the microbiota's dependence for its therapeutic action in certain models (LEI et al., 2025).

In prospective cohort studies conducted by Wang et al. (2024) and Lu et al. (2024), dietary quercetin intake was estimated using validated food frequency questionnaires, and participants were followed longitudinally to assess the effect of quercetin on IBD complications and to identify new cases of inflammatory bowel disease. The results demonstrated that higher levels of quercetin intake were significantly associated with a lower risk of developing complications such as stomatitis (WANG et al., 2024) and a lower risk of developing ulcerative colitis, even after adjusting for potential confounding factors such as age, sex, body mass index, smoking, and other dietary components (LU et al., 2024). However, no statistically significant association was observed between quercetin intake and the risk of CD, indicating possible specificity of the effect in relation to the disease phenotype (LU et al., 2024).

Taken together, the included studies demonstrate that quercetin and its derivatives exert consistent beneficial effects in experimental models of inflammatory bowel disease, acting to reduce inflammation, attenuate OS, restore the intestinal barrier and, in some cases, through modulation of the gut microbiota and its metabolites. The magnitude of the effects varied according to the experimental model, dose, route of administration and formulation used, with pharmacotechnological strategies associated with the most robust results.

4 Discussion

Based on the results obtained, quercetin exerts anti-inflammatory, antioxidant, and intestinal barrier-protective effects. These findings are largely consistent with previous literature describing the role of flavonoids in modulating intestinal inflammation and their antioxidant potential (LI et al., 2024).

The consistent reduction of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ , in addition to decreased MPO activity, indicates less neutrophil infiltration. These results corroborate previous evidence pointing to quercetin as a modulator of the intestinal inflammatory response through the inhibition of central pro-inflammatory pathways, especially those associated with NF- κ B activation and TLR4-mediated signaling, widely described in the pathophysiology of IBD (AGGARWAL et al. 2025; KHATER et al., 2022; LEI et al., 2025; WANG et al., 2025).

The increase in IL-10 reported in some studies suggests that quercetin may exert not only a direct anti-inflammatory effect but also an immunomodulatory effect, favoring mechanisms for resolving inflammation. This profile is particularly relevant in the context of IBD, where chronic inflammation results from an imbalance between pro- and anti-inflammatory responses (KHATER et al., 2022; SENDANI et al., 2024; SHI; LIU; YANG, 2025; WANG et al., 2025).

The study by Riemschneider et al. (2021), conducted in an experimental colitis model, demonstrated that quercetin administration was able to modulate inflammatory and oxidative parameters, resulting in improved histological outcomes and reduced intestinal inflammation. Although the design was preclinical and limited to an animal model, these findings reinforce the consistency of the anti-inflammatory and antioxidant effects of quercetin observed in other studies included in this review, particularly regarding the attenuation of tissue damage associated with colitis. In this context, OS is recognized as a central component of IBD pathogenesis, contributing to epithelial damage, persistent inflammatory activation, and intestinal barrier dysfunction. The included studies demonstrated that quercetin consistently reduced markers of OS, such as ROS, MDA, NO, and H₂O₂, in addition to restoring the endogenous antioxidant system, with increased GSH, SOD, CAT, and GPx. These findings are consistent with previous studies that describe quercetin as a potent antioxidant, capable of acting both as a direct scavenger of free radicals and as a modulator of cellular antioxidant pathways (LU et al., 2024; LYU et al., 2022; PARK; PARK, 2025).

Intestinal barrier dysfunction is a key event in IBD, favoring the translocation of luminal antigens and perpetuating inflammation. The studies analyzed demonstrated that quercetin promoted restoration of epithelial barrier integrity, evidenced by increased expression of cell junction proteins (occludin, claudins, JAM, and E-cadherin) and MUC2, in addition to reduced intestinal permeability (GAO et al., 2024; KHATER et al., 2022; LEI et al., 2025). These findings corroborate previous evidence indicating that quercetin can strengthen the intestinal barrier, interrupting the inflammation-permeability-inflammation cycle characteristic of IBD (XIONG et al., 2025; ZHANG et al., 2023).

Another important finding from the studies included in this review was the demonstration that the effects of quercetin may be dependent on the gut microbiota, especially in studies that identified bioactive microbial metabolites, such as isovanillic acid (LEI et al., 2025). These findings are aligned with recent literature describing the microbiota as a critical mediator of the biological effects of polyphenols, converting poorly bioavailable compounds into metabolites with greater biological activity (CALABRISO et al., 2023). The observation that microbiota depletion abolished the effects of quercetin reinforces the notion that diet and microbiota interactions are determinants of the observed outcomes, which may have important implications for the variability of response in humans (MAHDI et al., 2025).

One important finding was that a higher dietary intake of quercetin is associated with a lower risk of ulcerative colitis, but not CD (LU et al., 2024). This difference may reflect pathophysiological particularities between the two diseases, including distinct patterns of inflammation, microbiota involvement, and lesion location (JAMIESON; CARBONERO; STEVENS, 2023).

Complementarily, the study by Kottakis et al. (2023) explored an alternative pharmacotechnological strategy, using a water-soluble quercetin complex, with the aim of overcoming known limitations of the compound, such as low solubility and reduced bioavailability. The authors observed that this formulation showed beneficial effects on inflammatory and structural parameters of the intestine, indicating that modifications in the presentation form of quercetin can significantly influence its biological efficacy. These findings directly relate to studies that used nanoformulations, reinforcing that bioavailability and intestinal targeting are determining factors for the therapeutic effect of quercetin in IBD (BAI et al., 2025; TOMOU et al., 2023).

4.1 Limitations

Among the limitations of this review are the small number of studies conducted in humans evaluating the use of quercetin in IBD; most human studies are observational studies with dietary associations of different compounds that include quercetin. The two observational studies included (LU et al., 2024; WANG et al., 2024), although relevant for clinical translation, have limitations inherent to their design. Quercetin intake was estimated using food frequency questionnaires, which are subject to recall bias and measurement error, as well as possible residual confounding by other components of diet and lifestyle. Furthermore, these studies do not allow for inferences of causality and assessed distinct outcomes (risk/incidence and inflammatory markers), which limits direct comparisons.

Another important limitation is the predominance of preclinical experimental studies, mostly conducted in murine or rat models, with chemically induced colitis using DSS, TNBS, or OXA (DONG; LEI; ZHANG, 2020; HONG; PIAO, 2018; ROMERO et al., 2017; WANG et al., 2025). Although these models are widely used and useful for investigating pathophysiological mechanisms, they do not fully reproduce the complexity, chronicity, and clinical heterogeneity of IBD in humans, especially regarding the interaction between genetic, environmental, and immunological factors.

Furthermore, most studies used acute or subacute models, with short durations of colitis induction and quercetin treatment (GAO et al., 2024; KHATER et al., 2022), which limits the extrapolation of results to the chronic phase of the disease, a central characteristic of human IBD.

Most studies have evaluated the effects of quercetin over relatively short periods, generally between 5 and 14 days, focusing mainly on the active phase of inflammation (DONG; LEI; ZHANG, 2020; KHATER et al., 2022; LEI et al., 2025). The lack of prolonged follow-up prevents the evaluation of relevant outcomes, such as maintenance of remission, recurrence of inflammation, progression of tissue damage, and long-term safety, essential aspects for clinical applicability.

Considerable heterogeneity was observed in quercetin doses, which varied widely among studies, as well as in the forms of administration, including free quercetin, dietary supplementation, water-soluble complexes, and nanoformulations (KHATER et al., 2022; KOTTAKIS et al., 2023; WANG et al., 2025). This variability makes direct comparison between studies difficult and prevents the definition of an ideal dose or therapeutic range.

Finally, the absence of randomized controlled clinical trials evaluating quercetin as a therapeutic intervention in IBD stands out. This gap represents a central limitation of the available evidence and prevents definitive conclusions regarding clinical efficacy, safety, ideal dose, and the most appropriate pharmaceutical form for use in humans.

5 Conclusion

This systematic review demonstrated that quercetin exhibits anti-inflammatory, antioxidant, and intestinal barrier-protective effects in experimental models of inflammatory bowel disease, with observational evidence suggesting a potential benefit in ulcerative colitis. Despite the promising findings, the predominance of preclinical studies and the absence of clinical trials limit extrapolation to clinical practice, highlighting the need for future clinical studies.

Funding: This work received no funding.

Ethics Committee Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this review are available in this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

ABDELREHIM, Karim Magdy Mahmoud *et al.* **Efficacy of Adalimumab Biosimilars in Managing Perianal Fistula in Moderate to Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Clinica Terapeutica* Societa Editrice Universo, , 20 nov. 2025.

ADEGBOLA, Samuel O. *et al.* **Anti-TNF therapy in Crohn's disease.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 ago. 2018.

AGGELETOPOULOU, Ioanna *et al.* **Exploring the role of IL-1 β in inflammatory bowel disease pathogenesis.** *Frontiers in Medicine* Frontiers Media SA, , 2024.

AGHABABAEI, Fatemeh; HADIDI, Milad. **Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin.** *Pharmaceuticals* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

ALEMANY-COSME, Ester *et al.* **antioxidants Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics.** 2021.

ALHARBI, Hajed Obaid A. *et al.* **The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities.** *Biomolecules* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jan. 2025.

AL-KHAYRI, Jameel M. *et al.* **Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review.** *Molecules* MDPI, , 1 maio 2022.

ARANTES, Jhelly Aparecida Valcanaia *et al.* **Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.** *Journal of Coloproctology*, v. 37, n. 4, p. 273–278, 1 out. 2017.

ASARE, Belinda *et al.* **Cross-sectional imaging of mimics of inflammatory bowel disease: not everything is Crohn's disease or ulcerative colitis.** *Abdominal Radiology*, v. 50, n. 1, p. 8–23, 1 jan. 2025.

BELLANTI, Francesco *et al.* **Redox Imbalance in Inflammation: The Interplay of Oxidative and Reductive Stress.** *Antioxidants* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jun. 2025.

BENNEBROEK EVERTSZ', Floor *et al.* **Development of the Patient Harvey Bradshaw Index and a Comparison With a Clinician-based Harvey Bradshaw Index Assessment of Crohn's Disease Activity.** [*S.l.*: *S.n.*]. Disponível em: <www.jcge.com>.

BILAL, Muhammad *et al.* **Exploitation of Marine-Derived Robust Biological Molecules to Manage Inflammatory Bowel Disease.** *Marine Drugs*, v. 19, n. 4, 1 abr. 2021.

BONNAUD, Guillaume *et al.* Methotrexate in the management of Crohn's disease: A practice survey of gastroenterologists in France. **World Journal of Gastroenterology**, v. 31, p. 108872, 7 set. 2025.

BRANDÃO, Raphael Guilherme D. Angelis *et al.* Epidemiological profile and hospitalization data of patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Coloproctology**, v. 40, n. 3, p. 209–213, 1 jul. 2020.

CABALLERO-MATEOS, Antonio M.; BRUNET-MAS, Eduard; GROS, Beatriz. **Systemic Consequences of Inflammatory Bowel Disease Beyond Immune-Mediated Manifestations. Journal of Clinical Medicine** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2025.

CALVEZ, Valentin *et al.* **Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. Biomedicines** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 fev. 2025.

CARON, Bénédicte; HONAP, Sailish; PEYRIN-BIROULET, Laurent. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, p. ii3–ii15, 1 out. 2024.

CARTER, Michela; LIM, Irene Isabel P. Surgical management of pediatric Crohn's disease. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 33, n. 2, 1 abr. 2024.

DAĞCI, Gizem. Diagnostic Approach in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

DE SIRE, Roberto *et al.* **Inflammatory Bowel Diseases and Nephropathies: Exploring the Gut–Kidney Axis. Life** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2024.

DEVI, Jalpa *et al.* **Biomarkers for Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 2025.

DI GIACOMO, Claudia *et al.* **Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. Antioxidants** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

DONG, Yuanyang; LEI, Jiaqi; ZHANG, Bingkun. Dietary Quercetin Alleviated DSS-induced Colitis in Mice Through Several Possible Pathways by Transcriptome Analysis. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 21, n. 15, p. 1666–1673, 11 jul. 2020.

DUAN, Ruqiao *et al.* **Antibiotic Exposure and Risk of New-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology** W.B. Saunders, , 1 jan. 2025.

EL HADAD, Jasmina *et al.* **The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Molecular Diagnosis and Therapy** Adis, , 1 jan. 2024.

FANIZZU, Fabrizio *et al.* Targeting the unmet needs in IBD: Emerging therapies beyond biologics and small molecules. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 85, 1 dez. 2025.

FERNANDES, Philip *et al.* Identifying metabolic shifts in Crohn's disease using omics-driven contextualized computational metabolic network models. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S. **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management**. Mayo Clinic ProceedingsElsevier Ltd, , 1 jul. 2017.

FLECHA, BG; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-Initiated Chemiluminescence: An Assay For Oxidative Stress In Biopsies Of Heart, Liver, And Muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, p. 93–100, 1991.

FRENT, Olimpia Daniela *et al.* **A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability**. **International Journal of Molecular Sciences**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2024.

FUCILINI, Luiza Maria Pilau *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 4, p. 483–490, 2021.

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 1 fev. 2018.

GAO, Fei *et al.* Quercetin ameliorates ulcerative colitis by restoring the balance of M2/M1 and repairing the intestinal barrier via downregulating cGAS–STING pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024.

GIROTTI, Albert W.; KORYTOWSKI, Witold. **Trafficking of oxidative stress-generated lipid hydroperoxides: pathophysiological implications**. **Free Radical Research**Taylor and Francis Ltd., , 2023.

GUAN, Qingdong. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, 2019.

HANASAND, Marita *et al.* Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 9–10, p. 901–906, 2012.

HONG, Zhu; PIAO, Meiyu. Effect of Quercetin Monoglycosides on Oxidative Stress and Gut Microbiota Diversity in Mice with Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

HU, Shuangyuan *et al.* **Preclinical evidence for quercetin against inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review**. **Inflammopharmacology**Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2022.

HUANG, Yajuan *et al.* Effects of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Gene Knockout on the Diversity, Composition, and Function of Gut Microbiota in Adult Zebrafish. **Biology**, v. 13, n. 6, 1 jun. 2024.

HYUN, Hye Kyung; CHEON, Jae Hee. **Metabolic Disorders and Inflammatory Bowel Diseases. Gut and Liver** Editorial Office of Gut and Liver, , 1 maio 2025.

IBORRA, Marisa *et al.* Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *In: ago.* 2011.

IMBRIZI, Marcello *et al.* Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, p. 20–50, 2022.

KAWABATA, Kyuichi; MUKAI, Rie; ISHISAKA, Akari. Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bioavailability. **Food and Function**, v. 6, n. 5, p. 1399–1417, 1 maio 2015.

KELLERMANN, Lauge; RIIS, Lene Buhl. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. **Digestive Medicine Research**, v. 4, p. 3–3, mar. 2021.

KHATER, Safaa I. *et al.* Therapeutic Potential of Quercetin Loaded Nanoparticles: Novel Insights in Alleviating Colitis in an Experimental DSS Induced Colitis Model. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, 1 jul. 2022.

KLOBUČAR, Iva *et al.* Advanced Oxidation Protein Products Are Strongly Associated with the Serum Levels and Lipid Contents of Lipoprotein Subclasses in Healthy Volunteers and Patients with Metabolic Syndrome. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, 1 mar. 2024.

KOTTAKIS, George *et al.* Effects of the Antioxidant Quercetin in an Experimental Model of Ulcerative Colitis in Mice. **Medicina (Lithuania)**, v. 59, n. 1, 1 jan. 2023.

KRZYSZEK-KORPACKA, Małgorzata *et al.* **Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. Diagnostics** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2020.

KUCHARZIK, Torsten *et al.* **ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's and Colitis** Oxford University Press, , 1 abr. 2022.

LEI, Liang *et al.* Quercetin boosts gut microbiota-driven production of isovanillic acid to alleviate colitis via enhancing intestinal barrier function. **Current Research in Food Science**, v. 11, 1 jan. 2025.

LIN, Yuan *et al.* **Review of the Effects and Mechanism of Curcumin in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Frontiers in Pharmacology** Frontiers Media S.A., , 20 jun. 2022.

LOPES, Luísa Miranda Braga *et al.* AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA ABORDAGEM INTEGRADA E PERSONALIZADA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 10, p. 228–239, 2 out. 2024.

LU, Shi Yuan *et al.* Dietary quercetin intake is associated with lower ulcerative colitis risk but not Crohn's disease in a prospective cohort study and in vivo experiments. **Food and Function**, v. 15, n. 12, p. 6553–6564, 11 maio 2024.

LYU, Yong Li *et al.* **Biological Activities Underlying the Therapeutic Effect of Quercetin on Inflammatory Bowel Disease. Mediators of Inflammation**Hindawi Limited, , 2022.

MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 2, p. 144–164, 1 fev. 2019.

MARTINS, Kamila Rosa *et al.* Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease in the western region of Minas Gerais state. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 3, p. 377–383, 2021.

MAUDUIT, Arthur *et al.* **Main genetic factors associated with inflammatory bowel diseases and their consequences on intestinal permeability: involvement in gut inflammation. Journal of Gastroenterology**Springer, , 1 nov. 2025.

MENDES, Joana *et al.* **Inflammatory bowel disease and sarcopenia: a focus on muscle strength – narrative review. Arquivos de Gastroenterologia**IBEPEGE - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent., , 2023.

MORAN, Gordon W. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. **Gut**, v. 74, n. Suppl 2, p. s1–s101, 1 jun. 2025.

MORET, Inés *et al.* Estrés oxidativo en la enfermedad de Crohn. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 37, n. 1, p. 28–34, jan. 2014.

MURO, Peter *et al.* **The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. Frontiers in Endocrinology**Frontiers Media SA, , 2024.

NEURATH, Markus F. **Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. Nature Immunology**Nature Publishing Group, , 1 ago. 2019.

NEURATH, Markus F. **Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology**Nature Research, , 1 ago. 2024.

NI, Jinchun *et al.* Association between serum total cholesterol levels and Crohn's clinical disease severity: a retrospective cross-sectional study. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 21 nov. 2025.

NUTI, Federica *et al.* Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- α therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 1, p. 5–12, 1 jan. 2016.

OLIVERA, Pablo A. *et al.* Healthy First-Degree Relatives From Multiplex Families vs Simplex Families Have Higher Subclinical Intestinal Inflammation, a Distinct Fecal Microbial Signature, and Harbor a Higher Risk of Developing Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 168, n. 1, p. 99- 110.e2, 1 jan. 2025.

OMORI, Teppei *et al.* **Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Issues in Clinical Practice.** DEN OpenBlackwell Publishing Asia, , 1 abr. 2026.

PARK, Ji Sun; PARK, Kyeongsoon. In vivo therapeutic effects of reactive oxygen species (ROS)-scavenging nanotherapeutics on dextran sulphate sodium-induced acute colitis model. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 30, n. 5, p. 794–805, 1 out. 2025.

PILAR, María *et al.* **Crohn's disease Enfermedad de CrohnMed Clin (Barc).** [S.l.: S.n.].

PIOVANI, Daniele *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. **Gastroenterology**, v. 157, n. 3, p. 647- 659.e4, 1 set. 2019.

PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity**Hindawi Limited, , 2017a.

PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity**Hindawi Limited, , 2017b.

QUARESMA, Abel B. *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 13, p. 100298, 2022.

QUARESMA, Abel B.; KAPLAN, Gilaad G.; KOTZE, Paulo G. **The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Current Opinion in Gastroenterology**Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jul. 2019.

RENUZZA, Stellamaris Soraya Szulc *et al.* Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of Paraná in Southern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 3, p. 327–333, 1 jul. 2022.

RIAHI, Rahil *et al.* Evaluating the influence of environmental risk factors on inflammatory bowel diseases: A case-control study. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 16, n. 3, p. 307–318, 1 jun. 2023.

RIEMSCHNEIDER, Sina *et al.* Indol-3-carbinol and quercetin ameliorate chronic dss-induced colitis in c57bl/6 mice by ahr-mediated anti-inflammatory mechanisms.

International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 18, n. 5, p. 1–17, 1 mar. 2021.

RODRIGUES, João Gabriel Oliveira *et al.* Abordagens cirúrgicas no tratamento da doença de crohn: indicações, técnicas e resultados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 1, p. e77973, 27 fev. 2025.

ROGLER, Gerhard *et al.* **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management.** *Gastroenterology* W.B. Saunders, , 1 out. 2021.

SANTOLIN, Luiza *et al.* Doença de Crohn - uma revisão. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 15, n. 12, p. 15973–15994, 13 dez. 2023.

SASSON, Alexa N. *et al.* Clinical outcomes in Crohn's disease patients with short bowel syndrome on home parenteral nutrition are comparable to those with short bowel syndrome from other etiologies. **Clinical Nutrition**, v. 49, p. 149–156, 1 jun. 2025.

SCOTT, Michael B.; STYRING, Amy K.; MCCULLAGH, James S. O. **Polyphenols: Bioavailability, Microbiome Interactions and Cellular Effects on Health in Humans and Animals.** *Pathogens* MDPI, , 1 jul. 2022.

SENDANI, Azadeh Aghamohammadi *et al.* **Molecular mechanisms and therapeutic effects of natural products in inflammatory bowel disease.** *Clinical Nutrition Open Science* Elsevier B.V., , 1 dez. 2024.

SIES, Helmut. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 1–6, 1 set. 2020.

SOUSA, Gabriel Fernandes de *et al.* Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade. **Revista de Medicina da UFC**, v. 59, n. 4, p. 62–69, 27 nov. 2019.

STRIGÁČ, Aleksandra *et al.* **Safety and Effectiveness of Thiopurines and Small Molecules in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Diseases.** *Journal of Clinical Medicine* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2024.

SWAMINATHAN, Akhilesh *et al.* **Review article: Measuring disease severity in inflammatory bowel disease – Beyond treat to target.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* John Wiley and Sons Inc, , 1 nov. 2024.

TELLI, Pelin. Treatment of Crohn's Disease: Induction of Remission, Maintenance, and Management of Remission Period: A Comprehensive Review. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

TIAN, Tian; WANG, Ziling; ZHANG, Jinhua. **Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Hindawi Limited, , 2017.

TORRES, Joana *et al.* **Crohn's disease.** *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 29 abr. 2017.

TORRES, Joana *et al.* **ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. Journal of Crohn's and Colitis**Oxford University Press, , 1 jan. 2020.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024a.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024b.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative Stress-Related Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Dual Tools for Remission Assessment and Prediction of Treatment Outcome. **Antioxidants**, v. 14, n. 10, 1 out. 2025.

Veauthier 2018. *[S.d.]*.

WANG, Qishang *et al.* **Interaction between gut microbiota and immunity in health and intestinal disease. Frontiers in Immunology**Frontiers Media SA, , 2025a.

WANG, Tianyu *et al.* Higher Dietary Quercetin Intake Is Associated with Lower Risk of Adverse Outcomes among Individuals with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. **Journal of Nutrition**, v. 154, n. 6, p. 1861–1868, 1 jun. 2024.

WANG, Wenpeng *et al.* Quercetin-Loaded Nanoparticles: A Promising Therapeutic Strategy for Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Inflammation Research** , v. 18, p. 12447–12461, 2025b.

WETWITTAYAKHLANG, Panu *et al.* **The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials. Journal of Clinical Medicine**MDPI, , 1 jun. 2022.

WITKO-SARSAT, Véronique *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, p. 1304–1313, 1996.

XU, Dong *et al.* **Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. Molecules**MDPI AG, , 21 mar. 2019.

YING, Xiaoguo *et al.* **How lipids, as important endogenous nutrient components, affect the quality of aquatic products: An overview of lipid peroxidation and the interaction with proteins. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety** John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2025.

ZENG, Zhen *et al.* **Anti-TNF α in inflammatory bowel disease: from originators to biosimilars. Frontiers in Pharmacology**Frontiers Media SA, , 2024.

ZHANG, Qilian *et al.* Efficacy and Mechanism of Quercetin in the Treatment of Experimental Colitis Using Network Pharmacology Analysis. **Molecules**, v. 28, n. 1, 1 jan. 2023.

ZHOU, Mingxia *et al.* **New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** BioMed Research International Hindawi Limited, , 2017.

Effect of quercetin supplementation on metabolic, inflammatory, and oxidative stress markers in patients with Crohn's disease: placebo-controlled clinical trial.

Beatriz Suellen Arceni¹; Bruno Moraes de Oliveira¹; Rubia Casagrande²; Marcela Maria Baracat²; Danielle Venturini³

¹ Postgraduate Program in Clinical and Laboratory Physiopathology, State University of Londrina, Londrina, Brazil.

² Department of Pharmaceutical Sciences, State University of Londrina, Londrina, Brazil.

³ Postgraduate Program in Clinical and Laboratory Physiopathology, Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analyses, State University of Londrina, Londrina, Brazil

Name: Danielle Venturini

Address: Avenida Robert Koch, 60.

Phone: 43 9994-6883

Email: daniventurini@uel.br

Abstract

Crohn's disease is characterized by chronic intestinal inflammation, associated with metabolic alterations and increased oxidative stress resulting from the excessive production of reactive oxygen species. Despite therapeutic advances, complementary strategies capable of modulating additional mechanisms of the disease's pathophysiology, such as oxidative stress, have aroused increasing interest. Quercetin is a flavonoid with antioxidant and anti-inflammatory properties, with potential application as adjuvant therapy in Crohn's disease. The aim of this study was to evaluate the influence of quercetin supplementation on metabolic, inflammatory, and oxidative stress markers in patients with Crohn's disease. This is a placebo-controlled clinical trial, lasting eight weeks, in which 46 patients with Crohn's disease were allocated into two groups: one group received quercetin supplementation at a dose of 1 g/day (n = 22), while the other received placebo at a dose of 400 mg/day (n = 24). Biochemical and metabolic markers, inflammatory markers, and oxidative stress parameters were assessed at the beginning and end of the intervention. Additionally, a delta analysis was performed to compare the variations between the groups, and a correlation analysis was conducted between metabolic/inflammatory markers and oxidative stress parameters in the quercetin group. No significant differences were observed between the groups at the beginning of the study. After the intervention, changes were observed in both groups. The delta analysis showed a significant increase in advanced oxidative protein (AOPP) levels in the placebo group (p=0.045), while the quercetin group showed a significant increase in total glutathione (p=0.008) and oxidized glutathione (p=0.002). Correlation analyses in the quercetin group demonstrated associations between metabolic and inflammatory markers and antioxidant parameters, including positive correlations between insulin and catalase (p=0.048) and between C-reactive protein and components of the glutathione system (p=0.039). Supplementation with quercetin for eight weeks did not promote significant short-term clinical differences compared to placebo; however, it was associated with modulation of the systemic redox state, with activation of endogenous antioxidant systems and attenuation of oxidative damage to proteins over time. These findings suggest that quercetin may act as an adjuvant strategy in Crohn's disease, contributing to the regulation of redox balance. Further studies with longer duration and larger samples are needed to confirm these effects and elucidate their clinical impact.

Keywords: Crohn's disease; Quercetin; Oxidative stress; Antioxidant system; Intestinal inflammation.

1 Introduction

Crohn's disease (CD) is one of the major inflammatory bowel diseases (IBD), characterized by a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract that can lead to progressive bowel damage and disability, and there has been an increase in the incidence rates of the disease in adults and children (KUENZIG et al., 2022).

The main risk factor for developing CD is having a first-degree relative with the disease, demonstrating a genetic predisposition. However, environmental factors play a significant role in the pathogenesis of CD (FAN et al., 2025). Furthermore, dietary factors, such as high consumption of ultra-processed foods, have also been linked to greater susceptibility to CD (AGRAWAL et al., 2021). Conversely, regular physical activity, breastfeeding, and exposure to natural environments, including green areas and contact with animals, appear to have a protective effect, reducing the risk of developing the disease (TORRES et al., 2020).

The CD can affect any segment of the gastrointestinal tract, with a predilection for the terminal ileum and proximal colon, presenting a discontinuous, irregular, segmental distribution and transmural involvement. Due to this transmural characteristic, complications such as fistulas, abscesses, and stenoses are frequent throughout the course of the disease. Furthermore, extraintestinal manifestations can occur, with articular, cutaneous, and ocular manifestations being the most common (ROGLER et al., 2021).

Oxidative stress (OS) plays a central role in the pathophysiology of CD. This process stems from an imbalance between the excessive production of reactive oxygen species (ROS) and the body's antioxidant capacity, resulting in damage to the intestinal mucosa (MURO et al., 2024). The persistent activation of inflammatory cells in the intestine leads to increased ROS generation, contributing to the oxidation of lipids, proteins, and DNA, as well as compromising the integrity of the epithelial barrier (ABDELREHIM et al., 2025). In addition to the overall increase in OS, CD is associated with the oxidation of biomolecules, especially proteins, resulting in the formation of advanced oxidation protein products (AOPPs) (KRYSTEK-KORPACKA et al., 2020). These compounds are considered stable markers of protein oxidative damage and reflect the intensity of systemic and tissue OS in chronic inflammatory conditions. In patients with CD, elevated AOPP levels have been associated with

persistent activation of inflammatory cells and excessive production of ROS, contributing to the perpetuation of the inflammatory process and intestinal mucosal dysfunction (TRATENSEK et al., 2024). In parallel, the glutathione system constitutes one of the main endogenous antioxidant mechanisms involved in maintaining redox balance. Evidence indicates that, in CD, alterations in glutathione metabolism are present, suggesting an adaptive or compensatory response to chronic inflammation and increased oxidative load. Thus, the concomitant evaluation of markers of oxidative damage, such as AOPP, and components of the glutathione system allows for a more comprehensive understanding of redox status in patients with CD (MURO et al., 2024).

The main goals of Crohn's disease treatment are to induce and maintain clinical remission, reduce intestinal inflammation, promote mucosal healing, and prevent complications and relapses. Current therapeutic approaches are mainly based on the use of immunosuppressive drugs and immunobiologicals, the choice of which depends on the severity of the disease and the individual patient's response. Although these therapies have broadened treatment options, a significant proportion of patients still experience inadequate response, loss of efficacy over time, adverse effects, and limitations related to the cost and safety of prolonged use (CHANCHLANI et al., 2024).

Quercetin is a flavonoid widely present in plant-based foods, recognized for its antioxidant and anti-inflammatory properties (AGGARWAL et al., 2025). In the context of CD, this compound has been investigated as a potential adjuvant therapy, acting on central mechanisms of the disease's pathophysiology, including OS, intestinal inflammation, and epithelial barrier dysfunction (LYU et al., 2022).

Given this scenario, there is a growing interest in complementary therapeutic strategies capable of acting on additional mechanisms of the pathophysiology of CD, such as OS, with the potential to contribute to the control of systemic and intestinal inflammation, as well as to improving the quality of life of patients. In this context, the present study aimed to evaluate the influence of quercetin supplementation on metabolic, inflammatory, and OS markers in patients with CD.

2 Materials and methods

This study was conducted as a placebo-controlled clinical trial with a total duration of eight weeks. Participants were patients with Crohn's disease recruited from the Gastroenterology Outpatient Clinic of the University Hospital of the State University of Londrina. After inclusion in the study, participants were allocated to two

groups: a placebo control group (CG) and a quercetin group (QG). At the beginning of the study, all patients underwent an initial assessment and collection of biological samples (Baseline). Subsequently, participants received the intervention corresponding to their allocation group. The CG group received placebo capsules, which were produced using talc, in sufficient quantity for the ingestion of one capsule per day for eight weeks. The QG group received capsules containing 500 mg of quercetin, in sufficient quantity for the ingestion of 1 g per day (two capsules daily) during the same period. At the end of the eight weeks of intervention, participants underwent another clinical assessment and collection of biological samples (Post-Treatment), corresponding to the end of the study.

2.1 Sampling

Forty-eight patients aged between 18 and 72 years were recruited between July and November 2024. Of these, 24 patients were allocated to the CG group, another 22 to the QUE group, and two participants did not return for the second assessment. Information on the participants' clinical history was obtained from the institutional electronic medical record (Medview). The inclusion criteria adopted were: (i) patients of both sexes with a diagnosis of CD confirmed by colonoscopy; and (ii) age equal to or greater than 18 years. The exclusion criteria included: (i) presence of other serious chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, cardiovascular diseases, infectious diseases or neoplasms; and (ii) use of other antioxidant substances.

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the current national standards for research involving human beings. All participants were duly informed about the objectives of the study, as well as the procedures to which they would be subjected, and signed the Informed Consent Form before being included in the research. The study was approved by the research ethics committee of the State University of Londrina, CAAE: 75022023.9.0000.5231

2.2 Collection of biological material

Blood samples were collected before the start of quercetin capsule or placebo intake and after 8 weeks of daily use, to assess oxidative stress, biochemical and inflammatory parameters. 20 mL of blood were collected by venipuncture from all participants after a minimum fasting period of 8 hours and a maximum of 12 hours fast, distributed as follows: 10 mL of blood in vacuum tubes (vacutainer®) containing

Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) for the determination of Catalase (CAT), Total Glutathione (GT), Reduced Glutathione (GSH), and Oxidized Glutathione (GSSH) activities; 5 mL of blood in vacuum tubes (vacutainer®) containing fluoride for glucose measurement; and 5 mL of blood in vacuum tubes (vacutainer®) without anticoagulant for the analysis of inflammatory and OS parameters. The samples were centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm and the sérum or plasma was immediately stored at -80 °C (Kendro®, Asheville, NC, USA).

2.3 Blood biomarkers

Samples were placed in vacuum tubes specific to each analytical purpose, including tubes with separator gel for serum collection and appropriate tubes for plasma collection. Samples were centrifuged for 10 min at 3000 rpm to separate serum and plasma. Subsequently, the concentrations of glucose, urea, creatinine, lipid profile (CT; HDL; LDL and TG), aspartate aminotransferase (AST), and serum iron were determined. The tests were performed using a Siemens Dimension EXL biochemical autoanalyzer system (Siemens Inc., Newark, DE, USA), according to established methods in the specialized literature, following the protocols recommended by the manufacturers. C reactive protein (CRP) ultrasensitive, ferritin, insulin, folic acid, vitamin D, vitamin B12, and homocysteine were determined by an automated immunological method (Cobas® e801, Roche). The Castelli risk indices were used as indicators of atherogenic risk. Castelli Index I was calculated as total cholesterol divided by HDL-cholesterol (TC/HDL-C), and Castelli Index II as LDL-cholesterol divided by HDL-cholesterol (LDL-C/HDL-C).

2.4 Oxidative stress parameters

2.4.1 Total plasma antioxidant capacity (TRAP)

TRAP was evaluated by chemiluminescence (QL) in an adaptation of the technique described by Repetto et al. (1996). This methodology detects hydro- and/or lipid-soluble antioxidants present in serum. This experiment was conducted in a Victor X-3 microplate reader, Perkin Elmer®, (Waltham, MA, USA) in a non-coincident counting mode for 25 minutes and a response range between 300 and 620 nm. Results are expressed in μM of Trolox, and TRAP values were corrected for uric acid.

2.4.2 Determination of sulfhydryl group (SH)

The SH group of proteins was evaluated using the method previously described by Hu (1994) and adapted for microplates by Taylan and Resmi (2010). The analytical method was based on the reaction of 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) with the sulfhydryl group of proteins. The reaction was read using a Perkin Elmer® EnSpire microplate reader (Waltham, MA, USA) at a wavelength of 412 nm. The results were expressed in μM .

2.4.3 Catalase (CAT) determination

CAT analysis was evaluated by measuring the decay in H_2O_2 concentration and oxygen generation, using the technique described by Aebi (1984). The CAT reaction was read using a Perkin Elmer® EnSpire microplate reader (Waltham, MA, USA) at a wavelength of 240 nm. Results are expressed in U/mgHb.

2.4.4 Determination of Total Glutathione (GT), Reduced Glutathione (GSH), and Oxidized Glutathione (GSSG)

The formation of Thionitrobenzoic (TNB) can be monitored spectrophotometrically at 412 nm using the supernatant added to flat-bottom microplates, resulting from the reaction of two molecules of reduced glutathione (GSH) and one of dithio-bis-nitrobenzoic acid. In the presence of glutathione reductase and nicotinamide adenine dinucleotide reduced phosphate (NADPH), the oxidized glutathione (GSSG) resulting from the first reaction (or that which was already present in the sample) is reconverted to GSH, which is re-oxidized to GSSG, forming more TNB, and obtaining the amounts of total glutathione (GT) present in the sample. The amount of GSSG is obtained by calculation through the subtraction of $\text{GT} - \text{GSH}/2$, according to (TIETZE et al., 1969; ANDERSON, 1985).

2.4.5 Nitric oxide metabolites (NO_x)

The determination of NO_x by product concentration was performed using the technique described by (NAVARRO-GONZÁLEZ; GARCÍA-NENAYAS; ARENAS, 1998). Nitric oxide is a very unstable gas and rapidly degrades into the byproducts nitrates and nitrites, which can be detected in serum. The detection method is based on the reduction of nitrate to nitrite, mediated by oxidation-reduction reactions occurring between the nitrate present in the sample and the cadmium-copper system of the reagents, followed by diazotization and colorimetric detection of the azo compound

formed by the addition of Griess reagent. NO_x quantification was performed using a Perkin Elmer® EnSpire microplate reader (Waltham, MA, USA), with readings taken at 540 nm. The NO_x concentration was expressed in μM .

2.4.6 Determination of advanced protein oxidation products (AOPP)

To quantify the level of protein oxidation in serum, the method described by (HANASAND et al., 2012; WITKO-SARSAT et al., 1996) was used. The reaction was carried out in an acidic medium (acetic acid), and in the presence of oxidized proteins in the sample, the reaction occurs with potassium iodide from the reagents, which absorb at 340 nm. The reaction reading was performed using a Perkin Elmer® EnSpire microplate reader (Waltham, MA, USA) at a wavelength of 340 nm. The AOPP concentration was expressed in $\mu\text{moles/L}$ of chloramine T equivalent.

2.4.7 Determination of hydroperoxides by chemiluminescence (CL-LOOH)

The evaluation of hydroperoxide formation by chemiluminescence was carried out using an adaptation of the technique described by FLECHA; LLESUY; BOVERIS (1991). T-butyl-stimulated chemiluminescence was employed to analyze the levels of hydroperoxides present in the serum. This test is based on the consumption of antioxidant defenses and the formation of hydroperoxides, resulting in an increase in photon emission, i.e., an increase in chemiluminescence that is related to EO.

This experiment was performed in a Glomax luminometer (TD 20/20) in the dark to avoid phosphorescence, at 30°C, for 60 minutes. The results were expressed in relative light units (RLU), and the resulting curve was used as a qualitative indicator of lipid peroxidation. Quantitative results were obtained after integrating the area under the curve using OriginLab 7.5 software.

2.5 Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics software (version 28.0.1.1 (15)). Initially, the normality and homogeneity of the distributions of continuous variables were assessed using the Shapiro-Wilk test and Levene's test. Based on these results, the variables were classified as parametric or non-parametric for the selection of inferential tests.

Continuous variables were preferably presented as median and interquartile ranges [P25–P75], and compared between groups using the t-test for independent

samples or the Mann–Whitney test, according to the data distribution. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies (n (%)) and compared between groups using Pearson's chi-square test.

To evaluate the effect of the intervention within each group (intra-group analysis), pre- and post-intervention values were compared. For variables with approximately normal distribution, the paired t-test was used. For variables with non-normal distribution, the Wilcoxon test for related samples was employed. This step allowed us to verify whether significant changes occurred over time in each group (Placebo and Quercetin).

To compare the magnitude of the response between groups (between-group analysis), the delta (Δ) was calculated for each continuous outcome, defined as the difference between the post-intervention and pre-intervention values ($\Delta = \text{post} - \text{pre}$). These deltas were then compared between the Quercetin and Placebo groups. When the delta showed an approximately normal distribution, the t-test for independent samples was used; in the absence of normality, the Mann-Whitney test was employed. This allowed us to assess whether the observed variation over time differed between the interventions. Finally, the association between biochemical, inflammatory, and oxidative stress variables was investigated using Spearman's correlation coefficient. The significance level adopted in all analyses was 5% ($p < 0.05$).

3 Results

Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of CD patients treated with quercetin (QUE) or placebo (GC). No statistically significant differences were observed between the groups for any of the variables analyzed, indicating adequate comparability between the groups at baseline.

Table 1: Baseline comparison of socio-demographic and clinical and drug therapy data of Crohn's disease patients.

Variables	GC (n=24)	QUE (n=22)	df	P
Age (years)	51 (40-64)	52 (36-65)	44	0.723
Sex (M/F)	10/14	9/13	1	0.958
Weight (kg)	71.1 (66.7-83.95)	72 (65.6-81.9)	44	0.533
Height (cm)	1.67 (1.57-1.73)	1.65 (1.6-1.68)	44	0.480
Ethnicity (B/ Br/W/I/Y)	1/6/16/0/1	3/3/16/0/0	1	0.404

Comorbidities (Yes/No)	9/15	6/16	1	0.460
Dyslipidemia (Yes/No)	3/21	4/18	1	0.592
Spondyloarthropathy (Yes/No)	8/16	8/14	1	0.829
Smoking (Yes/No)	0/24	2/20	1	0.131
Alcohol (Yes/No)	3/21	1/21	1	0.339
Metabolic Syndrome (Yes/No)	5/19	4/18	1	0.821
Hypertension (Yes/No)	8/16	3/19	1	0.118
Diabetes (Yes/No)	5/19	2/20	1	0.268
Antihypertensive use (Yes/No)	8/16	4/18	1	0.242
Hypoglycemic Agents use (Yes/No)	5/19	3/19	1	0.520
Statin use (Yes/No)	3/21	2/20	1	0.711
Anxiolytic use (Yes/No)	1/23	0/22	1	0.333
Antidepressants use (Yes/No)	3/21	4/18	1	0.592
Immunosuppressants use (No/Aza/Met)	14/8/2	8/12/2	1	0.164
Corticosteroid use (Yes/No)	2/22	1/21	1	0.603
TNF-alpha inhibitors use (No/In/Ada/Certo)	8/7/9/0	6/11/5/0	1	0.327
Analgesic use (Yes/No)	1/23	0/22	1	0.333
Omeprazole use (Yes/No)	5/19	2/20	1	0.268

All results are shown as median (Q1-Q3). $P < 0.05$. QG: quercetin group; PG: placebo group; M: male; F: female; B: Black; Br: Brown; W: White; I: Indigenous; Y: Yellow; Aza: Azathioprine; Met: Methotrexate; In: Infliximab; Ada: Adalimumab; Certo: Certolizumab.

Table 2 presents the intergroup comparison of biochemical, inflammatory markers, while Table 3 presents the intergroup comparison of oxidative stress parameters between the placebo (GC) and quercetin (QUE) groups at the beginning of the study. Additionally, the table shows the intragroup comparison of the same parameters in the GC and QUE groups, performed at the beginning of the study and after 8 weeks of treatment.

Table 2: Effect of quercetin treatment on biochemical and inflammatory markers in Crohn's disease patients.

Variables	groups	Team		P &	P †
		Baseline	Post treatment		
Total Cholesterol (mg/dL)	QUE	172.00 (146.00-220.00)	168.00 (109.00-180.00)	0.001	0.762
	CG	171.00 (150.00-196.00)	148.00 (118.00-177.00)	0.019	
HDL (mg/dL)	QUE	57.00 (48.00-74.00)	45.00 (35.00-58.00)	<0.001	0.884
	CG	61.00 (44.00-73.00)	44.00 (37.00-59.00)	0.003	

LDL (mg/dL)	QUE	85.00 (64.00-109.00)	78.00 (51.00-90.00)	0.013	0.539
	CG	91.00 (75.00-105.00)	88.00 (65.00-99.00)	0.007	
Triglycerides (mg/dL)	QUE	115.00 (66.00-196.00)	90.00 (46.00-172.00)	0.218	0.110
	CG	88.00 (65.00-99.00)	66.00 (59.00-141.00)	0.461	
Castelli Index I	QUE	2.70 (2.40-3.20)	2.98 (2.50-3.86)	0.061	0.882
	CG	2.70 (2.30-3.70)	3.14 (3.75-3.63)	0.318	
Castelli Index II	QUE	1.40 (1.10-1.70)	1.46 (1.12-1.96)	0.518	0.480
	CG	1.60 (1.03-2.30)	1.75 (1.27-2.13)	0.846	
Glucose (mg/dL)	QUE	90.00 (84.00-99.00)	84.00 (78.00-92.00)	0.001	0.828
	CG	87.00 (82.00-97.00)	85.00 (81.00-93.00)	0.002	
Insulin (mU /L)	QUE	8.60 (5.20-14.40)	11.55 (5.91-19.40)	0.036	0.961
	CG	10.00 (5.30-11.40)	10.35 (6.94-14.70)	0.088	
Urea (mg/ dL)	QUE	32.00 (23.00-40.00)	24.00 (19.00-30.00)	0.007	0.705
	CG	30.00 (28.00-41.00)	26.00 (19.00-36.00)	0.018	
Creatinine (mg/ dL)	QUE	0.94 (0.72-1.07)	0.82 (0.66-1.00)	0.258	0.421
	CG	0.89 (0.79-0.94)	0.93 (0.68-1.09)	0.864	
Folic acid (mg/mL)	QUE	11.20 (8.20-14.20)	11.00 (8.21-15.90)	0.585	0.081
	CG	9.20 (7.20-11.90)	9.91 (6.83-15.35)	0.194	
Homocysteine (mmol/L)	QUE	10.80 (8.64-15.60)	11.25 (8.58-15.60)	0.790	0.909
	CG	12.10 (9.90-14.00)	11.70 (9.40-13.35)	0.090	
AST (U/L)	QUE	19.00 (16.00-25.00)	19.00 (14.00-26.00)	0.347	0.215
	CG	21.00 (18.00-25.00)	17.00 (14.00-21.00)	0.105	
Serum Iron (µg/dL)	QUE	67.00 (46.00-88.00)	78.00 (51.00-87.00)	0.703	0.768
	CG	71.00 (59.00-96.00)	74.00 (54.00-84.00)	0.758	
Ferritin (ng/mL)	QUE	112.00 (46.00-177.00)	101.00 (44.00-191.00)	0.809	0.533
	CG	64.00 (44.00-187.00)	84.00 (40.00-166.00)	0.466	
Vitamin D (mg/mL)	QUE	23.20 (18.90-29.90)	25.80 (23.20-29.70)	0.011	0.676
	CG	20.90 (18.40-26.80)	23.30 (22.15-27.25)	0.002	
Vitamin B12 (mg/mL)	QUE	353.00 (213.00-488.00)	369.00 (214.00-549.00)	0.693	0.055
	CG	457.00 (369.00-634.00)	483.00 (410.00-653.00)	0.399	
CRP (mg/L)	QUE	4.10 (1.40-12.30)	1.88 (0.61-6.61)	0.367	0.436
	CG	2.50 (1.24-4.60)	2.97 (0.68-10.55)	0.820	

All results are shown as median (Q1-Q3). $P < 0.05$. Analyzes of repeated-measures paired Mann-Whitney test. HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; AST: Aspartate Aminotransferase; CRP: C-Reactive Protein; GC: Placebo group; QUE: Quercetina group; & Intra-group analysis. † Inter-group analysis of basal values.

Table 3: Effect of quercetin treatment on oxidative stress biomarkers in patients with Crohn's disease.

Variables	groups	Team		P ^{&}	P [†]
		Baseline	Post treatment		
AOPP (μmol/L)	QUE	68.68 (54.23-106.79)	64.80 (49.96-123.07)	0.790	0.787
	CG	69.94 (58.18-88.48)	46.02 (42.00-78.29)	0.002	
NOx (μmol/L)	QUE	6.90 (5.52-9.57)	6.21 (5.31-8.72)	0.829	0.078
	CG	5.73 (4.19-6.95)	6.27 (4.68-7.43)	0.616	
TRAP/UA (μmol trolox/mg/dL)	QUE	73.08 (47.24-109.95)	60.59 (36.14-103.17)	0.770	0.151
	CG	57.81 (42.04-82.84)	85.62 (56.78-125.55)	0.010	
-SH (μmol/L)	QUE	526.27 (441.77-595.20)	430.40 (376.51-504.28)	0.020	0.517
	CG	521.87 (452.40-564.22)	493.00 (379.26-592.91)	0.585	
CL-LOOH (RULx10 ⁶)	QUE	0.83 (0.62-1.12)	0.76 (0.64-1.01)	0.889	0.466
	CG	0.70 (0.62-0.94)	0.97 (0.74-1.19)	0.218	
CAT (abs/min/gHb)	QUE	12.96 (9.69-16.31)	19.90 (16.03-23.89)	<0.001	0.446
	CG	14.29 (9.66-18.70)	22.00 (17.09-25.12)	<0.001	
GT	QUE	7.65 (7.34-8.66)	15.19 (13.49-17.06)	<0.001	0.819
	CG	7.78 (6.98-8.43)	10.86 (7.85-16.24)	<0.001	
GSH	QUE	7.18 (6.57-7.67)	6.08 (5.67-6.56)	0.058	0.301
	CG	6.85 (6.51-7.30)	6.69 (5.91-8.37)	0.932	
GSSH	QUE	0.37 (0.21-0.56)	4.41 (3.43-5.29)	<0.001	0.237
	CG	0.47 (0.36-0.58)	1.32 (0.53-4.47)	<0.001	

All results are shown as median (Q1-Q3). P < 0.05. Analyzes of repeated-measures paired Mann-Whitney test. AOPP: Advanced Oxidation Protein Products; NOx: Nitric Oxide matabolites; TRAP/UA: Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter/Uric Acid; -SH: Sulphydryl groups; CL-LOOH: Lipid Hydroperoxides; CAT: Catalase; GT: Total glutathione; GSH: Reduced glutathione; GSSH: oxidized glutathione; GC: Placebo group; QUE: Quercetina group. [&] Intra-group analysis.

[†] Inter-group analysis of basal values.

Among the biochemical markers, a statistically significant difference was observed in glucose levels, with a reduction in values after the quercetin intervention (p < 0.001). Insulin showed a significant increase after the intervention (p = 0.036). Additionally, significant reductions were observed in urea (p = 0.007), total cholesterol (p = 0.010), HDL (p < 0.001), and LDL (p = 0.013) levels after quercetin use. For the vitamin D parameter, a statistically significant increase was observed after the intervention (p = 0.011).

Regarding oxidative stress markers, a significant decrease was observed in SH levels (p = 0.020). While the markers CAT (p < 0.001), GT (p < 0.001) and GSSG (p <

0.001) showed a significant increase after the intervention. On the other hand, GSH showed a reduction after the use of quercetin ($p = 0.058$), showing a tendency to have a significant result.

In the CG group, among the biochemical markers, a statistically significant reduction was observed in glucose ($p = 0.002$), urea ($p = 0.018$), total cholesterol ($p = 0.019$), HDL ($p = 0.003$), and LDL ($p = 0.007$) levels after the intervention. In contrast, vitamin D levels showed a statistically significant increase in the post-intervention period ($p = 0.002$).

Regarding OS markers, a significant reduction in advanced AOPP product levels was observed after placebo administration ($p = 0.002$). On the other hand, the parameters TRAP ($p = 0.010$), CAT ($p < 0.001$), GT ($p < 0.001$), and GSSG ($p < 0.001$) showed a statistically significant increase after this intervention.

To assess the effect of the intervention over time, a delta (Δ) analysis was performed, calculated as the difference between post-intervention (Post Treatment) and baseline values for each variable analyzed. This approach allowed for the comparison of individual variations in biochemical, inflammatory, and OS parameters between the quercetin and placebo groups, minimizing the influence of baseline differences.

In the delta analysis, shown in Table 4, the AOPP parameter showed a statistically significant difference between the quercetin and placebo groups, with higher values in the placebo group ($p = 0.045$). Additionally, the GT ($p = 0.008$) and GSSG ($p = 0.002$) parameters also showed statistically significant differences between the groups, with higher values in the quercetin group. The remaining parameters did not show differences in the deltas.

Table 4: Inter-group analysis to compare delta (Δ).

Variables	CG (n=24)	QUE (n=22)	P
Total Cholesterol (mg/dL)	25 (-8/49)	31 (-14/68)	0.842
HDL (mg/dL)	6 (-3/30)	10 (-2/21)	0.844
LDL (mg/dL)	14 (-3/28)	11 (0/40)	0.788
Triglycerides (mg/dL)	8 (-12/28)	9 (-12/38)	0.585
Castelli Index I (mg/dL)	-0.10 (-0.45/0.10)	-0.15(-0.48/0.09)	0.729
Castelli Index II (mg/dL)	0.08 (-0.39/0.20)	-0.06 (-0.20/0.16)	0.615
Glucose (mg/ dL)	4 (-1/14)	8 (3/18)	0.235
Insulin (mU /L)	-2.65 (-4.90/1.62)	-1.54 (-4.90/0.93)	0.842

Urea (mg/ dL)	7 (-4/16)	6 (0/11)	0.782
Creatinine (mg/ dL)	-0.05 (-0.15/0.19)	0.05 (-0.06/0.31)	0.382
Folic acid (mg/mL)	-0.51 (-3.95/1.08)	-0.83 (-2.20/2.79)	0.505
Homocysteine (mmol/L)	0.67 (-0.54/1.60)	0.50 (-1.40/1.50)	0.511
AST (U/L)	4 (-2/8)	0 (-5/1)	0.098
Serum Iron (µg/dL)	1 (-13/27)	4 (-18/26)	0.966
Ferritin (ng/mL)	8 (-11/22)	-1 (-32/12)	0.478
Vitamin D (mg/mL)	-2.30 (-4.82/0.10)	-2.80 (-5.40/0.60)	0.972
Vitamin B12 (mg/mL)	2 (-130/48)	0 (-43/41)	0.736
CRP (mg/L)	-0.14 (-1.84/1.97)	0.32 (-0.56/2.66)	0.411
AOPP (µmol/L)	10.90 (-5.4/28.05)	7.26 (-16.39/13.63)	0.045
NOx (µmol/L)	-0.26 (-1.61/1.08)	-1.18 (-2.66/3.20)	0.979
TRAP/UA (µmol trolox/mg/dL)	-22.18 (-56.55/10.08)	-6.74 (-42.12/37.71)	0.166
-SH (µmol/L)	36.57 (-75.16/124.37)	89.09 (-25.85/166.26)	0.182
CL-LOOH (RULx10 ⁶)	-233025.29 (-514359.76/169250.81)	8296.34 (-188662.53/256207.21)	0.177
CAT (abs/min/gHb)	7.17 (0.00/12.79)	6.46 (2.77/11.20)	0.847
GT (miliMolar/gHb)	3.03 (0.55/7.85)	7.36 (5.09/8.91)	0.008
GSH (miliMolar/gHb)	-0.24 (-1.27/1.82)	-1.05 (-1.76/-0.56)	0.087
GSSH (miliMolar/gHb)	0.82 (0.01/3.92)	3.83 (3.13/5.14)	0.002

All results are shown as median (Q1/Q3). P < 0.05. Analyzes of repeated-measures paired Mann-Whitney test. HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; AST: Aspartate Aminotransferase; CRP: C-Reactive Protein; AOPP: Advanced Oxidation Protein Products; NOx: Nitric Oxide metabolites; TRAP/UA: Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter/Uric Acid; -SH: Sulphydryl groups; CL-LOOH: Lipid Hydroperoxides; CAT: Catalase; GT: Total glutathione; GSH: Reduced glutathione; GSSH: oxidized glutathione; GC: Placebo group; QUE: Quercetina group .

Additionally, a correlation analysis was performed between inflammatory and biochemical markers and OS parameters in the quercetin group, aiming to investigate possible associations between metabolic and inflammatory alterations and redox status, as well as to identify specific patterns related to the intervention. The results of this analysis are presented in Tables 5 and 6, with Table 5 referring to correlations with oxidant parameters and Table 6 to correlations with antioxidant parameters.

Table 5: Correlation between inflammatory and biochemical markers and oxidative parameters

	AOPP		Nox		CL-LOOH	
	Correlation	P	Correlation	P	Correlation	P
Glucose (mg/dL)	0.404	0.041	-0.003	0.987	0.065	0.752
Insulin (μ U/ml)	0.391	0.048	-0.119	0.564	-0.193	0.344
Folic acide (ng/ml)	0.052	0.802	0.102	0.622	0.017	0.933
Urea (mg/dL)	0.209	0.305	0.029	0.888	0.021	0.919
Creatinine (mg/dL)	0.266	0.189	0.121	0.554	-0.011	0.959
Total Cholesterol (mg/dL)	0.291	0.150	-0.104	0.612	0.026	0.901
HDL (mg/dL)	-0.206	0.313	-0.068	0.742	0.146	0.478
LDL (mg/dL)	-0.066	0.750	-0.197	0.334	0.056	0.787
Triglycerides (mg/dL)	0.847	<0.001	0.084	0.684	0.004	0.985
Castelli index I	0.508	0.008	0.042	0.837	0.006	0.976
Castelli index II	-0.051	0.803	-0.256	0.206	-0.125	0.543
AST (U/L)	0.713	0.399	0.007	0.972	0.105	0.609
Serum Iron (mcg/dL)	0.182	0.375	0.181	0.376	0.395	0.056
Ferritin (ng/ml)	0.238	0.241	-0.025	0.905	-0.117	0.570
Vitamin D. (mg/ml)	0.161	0.433	0.214	0.294	-0.206	0.314
Vitamin B12 (mg/mL)	-0.316	0.116	-0.054	0.792	-0.133	0.517
CRP (mg/L)	-0.159	0.438	0.101	0.625	0.068	0.743
Homocysteine (μ mol/L)	0.345	0.085	0.040	0.450	-0.088	0.671

All results are shown as correlation coefficient. $P < 0.05$. Spearman correlation test analysis. HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; AST: Aspartate Aminotransferase; CRP: C-Reactive Protein; AOPP: Advanced Oxidation Protein Products; NOx: Nitric Oxide metabolites; CL-LOOH: Lipid Hydroperoxides; GC: Placebo group; QUE: Quercetina group.

In the QUE a positive correlation was observed between glucose ($p = 0.041$), insulin ($p = 0.048$), triglycerides ($p < 0.001$), and Castelli I index ($p = 0.008$) with the AOPP parameter. Additionally, the markers triglycerides ($p < 0.001$) and Castelli I index ($p = 0.025$) showed a negative correlation with TRAP.

Also within this group, insulin ($p = 0.048$) and vitamin D ($p = 0.043$) levels showed a positive correlation with CAT activity. The inflammatory marker CRP showed a positive correlation with GT ($p = 0.039$). Furthermore, insulin ($p = 0.018$) and CRP ($p = 0.051$) showed a positive correlation with GSH, the latter being considered as trending towards statistical significance.

Overall, the results indicate that both the quercetin group and the placebo group showed biochemical, inflammatory, and oxidative changes over time. However, further analyses, including delta analysis and correlations, revealed distinct patterns between the groups, particularly regarding OS markers.

Table 6: Correlation between inflammatory and biochemical markers and antioxidant parameters.

	TRAP/UA		SH		CAT		GT		GSH		GSSG	
	Correlation	p	Correlation	p	Correlation	p	Correlation	p	Correlation	p	Correlation	p
Glucose (mg/dL)	-0.332	0.098	0.074	0.841	-0.253	0.233	0.164	0.435	0.232	0.265	0.131	0.532
Insulin (μ U/ml)	-0.365	0.067	-0.279	0.167	0.407	0.048	0.120	0.568	0.468	0.018	-0.072	0.731
Folic acid (ng/ml)	0.022	0.914	-0.041	0.841	0.192	0.368	0.214	0.305	-0.010	0.962	0.169	0.419
Urea (mg/dL)	-0.084	0.685	0.024	0.906	-0.178	0.405	-0.060	0.777	0.086	0.682	-0.022	0.918
Creatinine (mg/dL)	-0.116	0.571	0.236	0.245	-0.362	0.082	-0.175	0.403	-0.125	0.552	-0.074	0.727
Total Cholesterol (mg/dL)	-0.349	0.081	-0.079	0.701	0.052	0.810	0.065	0.756	0.115	0.584	-0.072	0.734
HDL (mg/dL)	0.090	0.663	0.001	0.997	-0.022	0.918	0.050	0.812	0.093	0.657	-0.169	0.420
LDL (mg/dL)	-0.109	0.597	0.160	0.436	0.133	0.537	0.045	0.832	0.305	0.139	-0.174	0.406
Triglycerides (mg/dL)	-0.640	<0,001	0.129	0.530	0.027	0.900	0.047	0.824	0.092	0.661	0.073	0.728
Castelli Index I	-0.439	0.025	-0.072	0.726	0.124	0.565	0.164	0.435	0.179	0.392	0.236	0.255
Castelli Index II	-0.184	0.369	0.171	0.404	0.214	0.316	0.027	0.900	0.294	0.154	-0.007	0.975
AST (U/L)	-0.105	0.610	0.169	0.410	-0.042	0.846	-0.173	0.407	0.176	0.401	-0.201	0.335

Serum Iron (mcg/dL)	-0.040	0.845	0.129	0.529	0.173	0.419	-0.309	0.133	-0.100	0.633	-0.292	0.157
Ferritin (ng/ml)	-0.194	0.343	0.367	0.065	-0.171	0.424	-0.094	0.654	0.219	0.294	-0.152	0.467
Vitamin D (ng/ml)	0.003	0.989	-0.092	0.656	0.417	0.043	0.120	0.569	0.247	0.233	-0.086	0.682
Vitamin B12 (mg/ml)	0.159	0.438	-0.364	0.068	0.298	0.158	-0.162	0.440	-0.210	0.313	-0.022	0.919
CRP (mg/L)	0.196	0.338	-0.027	0.895	-0.125	0.561	0.415	0.039	0.395	0.051	0.316	0.124
Homocysteine (μmol/L)	-0.184	0.369	0.104	0.613	-0.243	0.253	0.025	0.907	-0.122	0.560	0.166	0.427

All results are shown as correlation coefficients. P<0.05. Spearman correlation test analysis. HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; AST: Aspartate Aminotransferase; CRP: C-Reactive Protein; TRAP/UA: Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter/Uric Acid; -SH: Sulphydryl groups; CAT: Catalase; GT: Total glutathione; GSH: Reduced glutathione; GSSG: oxidized glutathione

4 Discussion

Although both groups showed changes throughout the intervention period, delta analysis revealed a central finding of the study: only the placebo group showed a significant increase in AOPP, while the group supplemented with quercetin did not demonstrate this increase. This result suggests that, although metabolic modifications can occur independently of the intervention, quercetin appears to have exerted a protective effect on protein oxidative damage, preserving redox balance over time. This finding of the present study is supported by experimental evidence demonstrating that quercetin can exert a protective effect against protein oxidative damage by modulating endogenous antioxidant defenses and reducing protein oxidation in human cells (RASHIDI et al., 2019). Furthermore, comprehensive reviews highlight the therapeutic potential of quercetin in modulating EO and inflammation (SALEHI et al., 2020). AOPPs are recognized as robust markers of chronic OS and have been associated with inflammatory activity, endothelial dysfunction, and CD progression. In this context, the absence of an increase in this marker in the quercetin group assumes pathophysiological relevance, indicating that supplementation may have contributed to preventing the progression of oxidative damage, even in a relatively short intervention interval.

Additionally, delta analysis demonstrated that GT and GSSG levels showed a significant increase in the quercetin group compared to the placebo group. These findings suggest an activation of the endogenous antioxidant system, especially the glutathione-related axis, which plays a central role in neutralizing ROS. The increase in the oxidized fraction of glutathione may reflect greater utilization of this antioxidant system in the face of the ROS present in CD, consistent with a scenario of quercetin-induced redox modulation. The findings of the present study are supported by preclinical evidence demonstrating that quercetin can modulate the glutathione redox system. In an experimental model, (DEGROOTE et al., 2019) observed that dietary supplementation with quercetin increased the activity of glutathione-related enzymes and promoted intestinal antioxidant adaptation, reinforcing the role of quercetin in regulating the endogenous antioxidant system. The increase in antioxidant parameters observed in the group supplemented with quercetin is consistent with previous clinical evidence, since a meta-analysis demonstrated a significant increase in Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) after quercetin supplementation, reflecting greater plasma antioxidant capacity (VASMEHJANI et al., 2022).

In the present study, quercetin supplementation for eight weeks in patients with CD was associated with changes in biochemical, metabolic, and OS parameters, observed in both

the quercetin and placebo groups. These findings are consistent with the literature, which suggests that the clinical effects of quercetin on metabolic and redox markers may occur gradually and depend on the duration of the intervention. Huang et al. (2020) reported that quercetin supplementation can influence the lipid profile and glycemic levels in humans, while. The meta-analysis conducted by Ostadmohammadi et al. (2019) analyzed studies that performed interventions of 4 to 12 weeks, and observed a significant reduction in fasting blood glucose in the longer intervention periods. Regarding oxidative stress, the review conducted by Vasmehjani et al. (2022) indicates that quercetin exerts beneficial antioxidant effects, characterized by an increase in total antioxidant capacity and a reduction in markers of oxidative damage, further highlighting that longer-duration interventions tend to promote more pronounced antioxidant effects. These data reinforce the interpretation that the duration of supplementation may be a determining factor in the magnitude of the effects observed in clinical studies with quercetin.

The absence of statistically significant differences between the groups at the beginning of the study indicates that the sample was comparable, strengthening the validity of subsequent analyses. In patients with CD, spontaneous variations in metabolic and OS markers over time are frequently described, regardless of the intervention evaluated. Furthermore, structured clinical follow-up and the placebo effect can influence these parameters, contributing to changes observed even in control groups, as previously reported in the literature (CLOUGH et al., 2024).

Regarding intragroup analyses, quercetin supplementation was associated with significant changes in metabolic parameters, including reduced blood glucose and increased insulin levels, as well as modifications in the lipid profile and vitamin D levels. Experimental and clinical evidence indicates that quercetin can influence glucose and lipid homeostasis by reducing OS and systemic inflammation. Yi et al. (2021) demonstrate that quercetin exerts beneficial metabolic effects indirectly, mainly through the attenuation of OS and systemic inflammation. These mechanisms include the activation of endogenous antioxidant systems and the modulation of pathways related to insulin resistance and lipid metabolism (WANG et al., 2024). Regarding Vitamin D, Chang et al. (2021) suggest that quercetin may interact with the vitamin D pathway, including the activation of the vitamin D receptor (VDR) in animal models, and may stabilize forms of vitamin D under adverse in vitro conditions, implying potential hormonal/redox modulation mechanisms that warrant further investigation. However, clinical evidence in humans does not confirm that quercetin alone raises serum vitamin D levels (Scholten et al., 2015). Nevertheless, the observation of similar changes in

the placebo group suggests that these effects should be interpreted with caution, reinforcing the relevance of intergroup comparisons as the main indicator of the specific effect of the intervention.

Regarding OS markers, the quercetin group showed increased activity of antioxidant enzymes, such as CAT, as well as alterations in the components of the glutathione system. Quercetin may attenuate intestinal oxidative damage through modulation of the glutathione system. In an experimental colitis model, Dong et al. (2020) demonstrated that quercetin preserves the GSH/GSSG balance and reduces induced OS, contributing to the protection of the intestinal mucosa. Consistently, Blagov et al. (2023), in a comprehensive review, highlight that antioxidant compounds, such as quercetin, exert beneficial effects in IBD mainly by reducing OS and activating endogenous antioxidant systems, including CAT and the glutathione system, contributing to the preservation of intestinal mucosal integrity. In models of DSS-induced colitis and LPS-induced inflammation, Feng et al. (2023) observed reduced inflammation and increased activity of antioxidant enzymes, including components of the glutathione system. Taken together, these findings provide mechanistic support for the results observed in the present study, suggesting that quercetin may promote an adaptive antioxidant response in the intestine, contributing to mucosal protection in inflammatory contexts.

The correlation analysis performed in the quercetin-supplemented group reinforces this interpretation by revealing consistent associations between metabolic and inflammatory parameters, as well as markers of OS and antioxidants. In the context of CD, the positive correlations observed between glucose, insulin, triglycerides, and AOPP in the quercetin-supplemented group reinforce the close relationship between chronic intestinal inflammation, systemic metabolic dysfunction, and OS. CD is characterized by a persistent inflammatory state that favors the excessive production of ROS, contributing to protein oxidation and the formation of AOPP (LUCERI et al., 2019). In this scenario, metabolic alterations such as relative hyperglycemia, hyperinsulinemia, and dyslipidemia can act as amplifying factors of OS, intensifying oxidative protein damage (TANGVARASITTICHA, 2015). Thus, the positive associations between these parameters suggest that, in patients with CD, glucose and lipid metabolism are closely linked to the systemic redox state, reflecting the multifactorial nature of the disease. The presence of these correlations even after quercetin supplementation indicates that, although the compound may modulate antioxidant defenses, the impact of the metabolic disorder on OS remains relevant, highlighting the complexity of the systemic response in CD (ALEMANY-COSME et al., 2021).

The negative correlation observed between triglyceride levels and TRAP in the quercetin-supplemented group suggests an inverse relationship between dyslipidemia and systemic antioxidant status in patients with CD. TRAP reflects the overall capacity of plasma to neutralize ROS and, therefore, constitutes an integrated indicator of circulating antioxidant reserves (SILVESTRINI et al., 2023). In this context, higher triglyceride levels may be associated with increased consumption of plasma antioxidants, resulting from the greater generation of reactive species induced by excess circulating lipids (PATEL; WOLF, 2021). In patients with CD, chronic inflammation and metabolic alterations frequently coexist, favoring a pro-oxidant environment in which dyslipidemia can contribute to a reduction in total antioxidant capacity (LI et al., 2023). Thus, the inverse association between triglycerides and TRAP observed in the present study reinforces the hypothesis that lipid metabolism exerts a relevant influence on systemic redox balance, even in the presence of an antioxidant intervention.

The positive correlation between vitamin D and CAT activity in the quercetin group suggests a synergistic interaction between nutritional status and the antioxidant modulation promoted by quercetin. Evidence indicates that both vitamin D and quercetin exert immunomodulatory and antioxidant effects, potentially influencing the expression and activity of antioxidant enzymes. A systematic review demonstrated that vitamin D is associated with reduced OS and increased activity of antioxidant enzymes, including CAT, especially in contexts of chronic inflammation (FILGUEIRAS et al., 2020). Thus, the observed association may reflect a more favorable systemic environment for the activation of antioxidant defenses in patients who presented improved vitamin status during the quercetin intervention. Although there is no direct evidence that quercetin increases serum vitamin D levels, indirect mechanisms can be considered. Quercetin exhibits anti-inflammatory and antioxidant effects that may contribute to the preservation of vitamin status in chronic inflammatory contexts, in addition to potentially modulating metabolic pathways involved in vitamin D degradation (BLAGOV et al., 2023).

Additionally, the positive correlations between CRP and GT and GSH parameters indicate that, even in the presence of systemic inflammation, quercetin supplementation may have contributed to the mobilization of the glutathione system in response to increased antioxidant demand. Considering that chronic inflammation in CD is associated with excessive ROS production, the glutathione system activation observed in the correlations may represent a compensatory mechanism potentiated by the modulating action of quercetin, in line with experimental evidence demonstrating its role in regulating the GSH/GSSG balance.

In CD, chronic inflammation promotes the continuous activation of neutrophils and macrophages, culminating in the exacerbated production of ROS and RNS. This pro-oxidant environment contributes to tissue oxidative damage and amplification of the inflammatory response, configuring a vicious cycle between inflammation and OS (MURO et al., 2024). Preclinical studies demonstrate that quercetin can modulate the glutathione system in the context of intestinal OS. In a DSS-induced colitis model, quercetin increased serum GSH levels and the expression of glutamate–cysteine ligase catalytic subunit (GCLC), the rate-limiting enzyme in glutathione synthesis, suggesting that quercetin may promote compensatory activation of the glutathione system in response to intestinal oxidative damage (DONG et al., 2020).

Notably, based on the findings of the systematic review conducted, no clinical studies evaluating quercetin supplementation in patients with Crohn's disease have been identified to date. Therefore, the present study provides one of the first clinical insights into the potential effects of this bioactive compound in this context, highlighting its scientific relevance.

Among the study's limitations, the relatively short supplementation period and the sample size stand out. Furthermore, the limited bioavailability of quercetin may have attenuated its systemic effects. However, the use of complementary analyses, such as delta analysis and correlations directed at the intervention group, allowed for a more refined interpretation of the data and the identification of relevant differential effects.

Conclusion

Quercetin supplementation for eight weeks in patients with CD was associated with alterations in biochemical, metabolic, and oxidative stress parameters, observed in both the quercetin and placebo groups. The absence of significant differences between the groups in several outcomes reinforces the complexity of the systemic response in chronic inflammatory diseases.

However, delta analysis revealed relevant differences between the groups, highlighting the increase in AOPP levels in the placebo group, while the group supplemented with quercetin showed a significant increase in parameters related to the glutathione system, such as GT and GSSH. These findings suggest that quercetin may exert a modulating effect on redox balance, favoring the activation of endogenous antioxidant defenses and attenuating the accumulation of protein oxidative damage over time.

Additionally, correlation analyses in the quercetin group revealed associations between metabolic and inflammatory markers and antioxidant parameters, indicating an

interaction between metabolism, inflammation, and OS. In particular, the activation of the glutathione system and the increase in CAT activity appear to reflect adaptive mechanisms in response to the persistent OS characteristic of CD, potentially enhanced by the antioxidant and anti-inflammatory action of quercetin.

Taken together, these results suggest that, although quercetin supplementation did not promote significant short-term clinical differences when compared to placebo, it may contribute to the modulation of systemic redox status, especially through the strengthening of endogenous antioxidant systems. Future studies, with a larger number of participants, longer intervention duration, and evaluation of additional clinical and inflammatory outcomes, are needed to elucidate the real clinical impact of quercetin as an adjuvant strategy in the management of CD.

References

- ABDELREHIM, Karim Magdy Mahmoud *et al.* **Efficacy of Adalimumab Biosimilars in Managing Perianal Fistula in Moderate to Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Clinica Terapeutica* Societa Editrice Universo, , 20 nov. 2025.
- ADEGBOLA, Samuel O. *et al.* **Anti-TNF therapy in Crohn's disease.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 ago. 2018.
- AGGELETOPOULOU, Ioanna *et al.* **Exploring the role of IL-1 β in inflammatory bowel disease pathogenesis.** *Frontiers in Medicine* Frontiers Media SA, , 2024.
- AGHABABAEI, Fatemeh; HADIDI, Milad. **Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin.** *Pharmaceuticals* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.
- ALEMANY-COSME, Ester *et al.* **antioxidants Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics.** 2021.
- ALHARBI, Hajed Obaid A. *et al.* **The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities.** *Biomolecules* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jan. 2025.
- AL-KHAYRI, Jameel M. *et al.* **Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review.** *Molecules* MDPI, , 1 maio 2022.
- ARANTES, Jhelly Aparecida Valcanaia *et al.* **Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.** *Journal of Coloproctology*, v. 37, n. 4, p. 273–278, 1 out. 2017.
- ASARE, Belinda *et al.* **Cross-sectional imaging of mimics of inflammatory bowel disease: not everything is Crohn's disease or ulcerative colitis.** *Abdominal Radiology*, v. 50, n. 1, p. 8–23, 1 jan. 2025.
- BELLANTI, Francesco *et al.* **Redox Imbalance in Inflammation: The Interplay of Oxidative and Reductive Stress.** *Antioxidants* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jun. 2025.
- BENNEBROEK EVERTSZ', Floor *et al.* **Development of the Patient Harvey Bradshaw Index and a Comparison With a Clinician-based Harvey Bradshaw Index Assessment of Crohn's Disease Activity.** [*S.l.: S.n.*]. Disponível em: <www.jcge.com>.
- BILAL, Muhammad *et al.* **Exploitation of Marine-Derived Robust Biological Molecules to Manage Inflammatory Bowel Disease.** *Marine Drugs*, v. 19, n. 4, 1 abr. 2021.
- BONNAUD, Guillaume *et al.* **Methotrexate in the management of Crohn's disease: A practice survey of gastroenterologists in France.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, p. 108872, 7 set. 2025.

BRANDÃO, Raphael Guilherme D. Angelis *et al.* Epidemiological profile and hospitalization data of patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Coloproctology**, v. 40, n. 3, p. 209–213, 1 jul. 2020.

CABALLERO-MATEOS, Antonio M.; BRUNET-MAS, Eduard; GROS, Beatriz. **Systemic Consequences of Inflammatory Bowel Disease Beyond Immune-Mediated Manifestations**. **Journal of Clinical Medicine** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2025.

CALVEZ, Valentin *et al.* **Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases**. **Biomedicines** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 fev. 2025.

CARON, Bénédicte; HONAP, Sailish; PEYRIN-BIROULET, Laurent. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, p. ii3–ii15, 1 out. 2024.

CARTER, Michela; LIM, Irene Isabel P. Surgical management of pediatric Crohn's disease. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 33, n. 2, 1 abr. 2024.

DAĞCI, Gizem. Diagnostic Approach in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

DE SIRE, Roberto *et al.* **Inflammatory Bowel Diseases and Nephropathies: Exploring the Gut–Kidney Axis**. **Life** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2024.

DEVI, Jalpa *et al.* **Biomarkers for Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease**. **Gastroenterology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 2025.

DI GIACOMO, Claudia *et al.* **Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants**. **Antioxidants** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

DONG, Yuanyang; LEI, Jiaqi; ZHANG, Bingkun. Dietary Quercetin Alleviated DSS-induced Colitis in Mice Through Several Possible Pathways by Transcriptome Analysis. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 21, n. 15, p. 1666–1673, 11 jul. 2020.

DUAN, Ruqiao *et al.* **Antibiotic Exposure and Risk of New-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis**. **Clinical Gastroenterology and Hepatology** W.B. Saunders, , 1 jan. 2025.

EL HADAD, Jasmina *et al.* **The Genetics of Inflammatory Bowel Disease**. **Molecular Diagnosis and Therapy** Adis, , 1 jan. 2024.

FANIZZI, Fabrizio *et al.* Targeting the unmet needs in IBD: Emerging therapies beyond biologics and small molecules. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 85, 1 dez. 2025.

FERNANDES, Philip *et al.* Identifying metabolic shifts in Crohn's disease using 'omics-driven contextualized computational metabolic network models. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S. **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management**. Mayo Clinic ProceedingsElsevier Ltd, , 1 jul. 2017.

FLECHA, BG; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-Initiated Chemiluminescence: An Assay For Oxidative Stress In Biopsies Of Heart, Liver, And Muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, p. 93–100, 1991.

FRENT, Olimpia Daniela *et al.* **A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability**. **International Journal of Molecular Sciences**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2024.

FUCILINI, Luiza Maria Pilau *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 4, p. 483–490, 2021.

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 1 fev. 2018.

GAO, Fei *et al.* Quercetin ameliorates ulcerative colitis by restoring the balance of M2/M1 and repairing the intestinal barrier via downregulating cGAS–STING pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024.

GIROTTI, Albert W.; KORYTOWSKI, Witold. **Trafficking of oxidative stress-generated lipid hydroperoxides: pathophysiological implications**. **Free Radical Research**Taylor and Francis Ltd., , 2023.

GUAN, Qingdong. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, 2019.

HANASAND, Marita *et al.* Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 9–10, p. 901–906, 2012.

HONG, Zhu; PIAO, Meiyu. Effect of Quercetin Monoglycosides on Oxidative Stress and Gut Microbiota Diversity in Mice with Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

HU, Shuangyuan *et al.* **Preclinical evidence for quercetin against inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review**. **Inflammopharmacology**Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2022.

HUANG, Yajuan *et al.* Effects of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Gene Knockout on the Diversity, Composition, and Function of Gut Microbiota in Adult Zebrafish. **Biology**, v. 13, n. 6, 1 jun. 2024.

HYUN, Hye Kyung; CHEON, Jae Hee. **Metabolic Disorders and Inflammatory Bowel Diseases**. **Gut and Liver**Editorial Office of Gut and Liver, , 1 maio 2025.

IBORRA, Marisa *et al.* Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *In*: ago. 2011.

IMBRIZI, Marcello *et al.* Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, p. 20–50, 2022.

KAWABATA, Kyuichi; MUKAI, Rie; ISHISAKA, Akari. Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bioavailability. **Food and Function**, v. 6, n. 5, p. 1399–1417, 1 maio 2015.

KELLERMANN, Lauge; RIIS, Lene Buhl. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. **Digestive Medicine Research**, v. 4, p. 3–3, mar. 2021.

KHATER, Safaa I. *et al.* Therapeutic Potential of Quercetin Loaded Nanoparticles: Novel Insights in Alleviating Colitis in an Experimental DSS Induced Colitis Model. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, 1 jul. 2022.

KLOBUČAR, Iva *et al.* Advanced Oxidation Protein Products Are Strongly Associated with the Serum Levels and Lipid Contents of Lipoprotein Subclasses in Healthy Volunteers and Patients with Metabolic Syndrome. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, 1 mar. 2024.

KOTTAKIS, George *et al.* Effects of the Antioxidant Quercetin in an Experimental Model of Ulcerative Colitis in Mice. **Medicina (Lithuania)**, v. 59, n. 1, 1 jan. 2023.

KRZYSZEK-KORPACKA, Małgorzata *et al.* **Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review.** **Diagnostics** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2020.

KUCHARZIK, Torsten *et al.* **ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease.** **Journal of Crohn's and Colitis** Oxford University Press, , 1 abr. 2022.

LEI, Liang *et al.* Quercetin boosts gut microbiota-driven production of isovanillic acid to alleviate colitis via enhancing intestinal barrier function. **Current Research in Food Science**, v. 11, 1 jan. 2025.

LIN, Yuan *et al.* **Review of the Effects and Mechanism of Curcumin in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.** **Frontiers in Pharmacology** Frontiers Media S.A., , 20 jun. 2022.

LOPES, Luísa Miranda Braga *et al.* AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA ABORDAGEM INTEGRADA E PERSONALIZADA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 10, p. 228–239, 2 out. 2024.

LU, Shi Yuan *et al.* Dietary quercetin intake is associated with lower ulcerative colitis risk but not Crohn's disease in a prospective cohort study and in vivo experiments. **Food and Function**, v. 15, n. 12, p. 6553–6564, 11 maio 2024.

LYU, Yong Li *et al.* **Biological Activities Underlying the Therapeutic Effect of Quercetin on Inflammatory Bowel Disease.** **Mediators of Inflammation** Hindawi Limited, , 2022.

- MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 2, p. 144–164, 1 fev. 2019.
- MARTINS, Kamila Rosa *et al.* Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease in the western region of Minas Gerais state. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 3, p. 377–383, 2021.
- MAUDUIT, Arthur *et al.* **Main genetic factors associated with inflammatory bowel diseases and their consequences on intestinal permeability: involvement in gut inflammation.** **Journal of Gastroenterology**Springer, , 1 nov. 2025.
- MENDES, Joana *et al.* **Inflammatory bowel disease and sarcopenia: a focus on muscle strength – narrative review.** **Arquivos de Gastroenterologia**IBEPEGE - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent., , 2023.
- MORAN, Gordon W. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. **Gut**, v. 74, n. Suppl 2, p. s1–s101, 1 jun. 2025.
- MORET, Inés *et al.* Estrés oxidativo en la enfermedad de Crohn. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 37, n. 1, p. 28–34, jan. 2014.
- MURO, Peter *et al.* **The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease.** **Frontiers in Endocrinology**Frontiers Media SA, , 2024.
- NEURATH, Markus F. **Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease.** **Nature Immunology**Nature Publishing Group, , 1 ago. 2019.
- NEURATH, Markus F. **Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease.** **Nature Reviews Immunology**Nature Research, , 1 ago. 2024.
- NI, Jinchun *et al.* Association between serum total cholesterol levels and Crohn's clinical disease severity: a retrospective cross-sectional study. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 21 nov. 2025.
- NUTI, Federica *et al.* Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- α therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 1, p. 5–12, 1 jan. 2016.
- OLIVERA, Pablo A. *et al.* Healthy First-Degree Relatives From Multiplex Families vs Simplex Families Have Higher Subclinical Intestinal Inflammation, a Distinct Fecal Microbial Signature, and Harbor a Higher Risk of Developing Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 168, n. 1, p. 99- 110.e2, 1 jan. 2025.
- OMORI, Teppei *et al.* **Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Issues in Clinical Practice.** **DEN Open**Blackwell Publishing Asia, , 1 abr. 2026.

- PARK, Ji Sun; PARK, Kyeongsoon. In vivo therapeutic effects of reactive oxygen species (ROS)-scavenging nanotherapeutics on dextran sulphate sodium-induced acute colitis model. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 30, n. 5, p. 794–805, 1 out. 2025.
- PILAR, María *et al.* **Crohn's disease Enfermedad de Crohn** *Med Clin (Barc)*. [S.l.: S.n.].
- PIOVANI, Daniele *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. **Gastroenterology**, v. 157, n. 3, p. 647- 659.e4, 1 set. 2019.
- PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity** Hindawi Limited, , 2017a.
- PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity** Hindawi Limited, , 2017b.
- QUARESMA, Abel B. *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 13, p. 100298, 2022.
- QUARESMA, Abel B.; KAPLAN, Gilaad G.; KOTZE, Paulo G. **The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Current Opinion in Gastroenterology** Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jul. 2019.
- RENUZZA, Stellamaris Soraya Szulc *et al.* Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of Paraná in Southern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 3, p. 327–333, 1 jul. 2022.
- RIAH, Rahil *et al.* Evaluating the influence of environmental risk factors on inflammatory bowel diseases: A case-control study. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 16, n. 3, p. 307–318, 1 jun. 2023.
- RIEMSCHEIDER, Sina *et al.* Indol-3-carbinol and quercetin ameliorate chronic dss-induced colitis in c57bl/6 mice by ahr-mediated anti-inflammatory mechanisms. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 5, p. 1–17, 1 mar. 2021.
- RODRIGUES, João Gabriel Oliveira *et al.* Abordagens cirúrgicas no tratamento da doença de crohn: indicações, técnicas e resultados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 1, p. e77973, 27 fev. 2025.
- ROGLER, Gerhard *et al.* **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Gastroenterology** W.B. Saunders, , 1 out. 2021.
- SANTOLIN, Luiza *et al.* Doença de Crohn - uma revisão. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 15, n. 12, p. 15973–15994, 13 dez. 2023.

SASSON, Alexa N. *et al.* Clinical outcomes in Crohn's disease patients with short bowel syndrome on home parenteral nutrition are comparable to those with short bowel syndrome from other etiologies. **Clinical Nutrition**, v. 49, p. 149–156, 1 jun. 2025.

SCOTT, Michael B.; STYRING, Amy K.; MCCULLAGH, James S. O. **Polyphenols: Bioavailability, Microbiome Interactions and Cellular Effects on Health in Humans and Animals**. **Pathogens**MDPI, , 1 jul. 2022.

SENDANI, Azadeh Aghamohammadi *et al.* **Molecular mechanisms and therapeutic effects of natural products in inflammatory bowel disease**. **Clinical Nutrition Open Science**Elsevier B.V., , 1 dez. 2024.

SIES, Helmut. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 1–6, 1 set. 2020.

SOUSA, Gabriel Fernandes de *et al.* Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade. **Revista de Medicina da UFC**, v. 59, n. 4, p. 62–69, 27 nov. 2019.

STRIGÁČ, Aleksandra *et al.* **Safety and Effectiveness of Thiopurines and Small Molecules in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Diseases**. **Journal of Clinical Medicine**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2024.

SWAMINATHAN, Akhilesh *et al.* **Review article: Measuring disease severity in inflammatory bowel disease – Beyond treat to target**. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**John Wiley and Sons Inc, , 1 nov. 2024.

TELLI, Pelin. Treatment of Crohn's Disease: Induction of Remission, Maintenance, and Management of Remission Period: A Comprehensive Review. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

TIAN, Tian; WANG, Ziling; ZHANG, Jinhua. **Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies**. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**Hindawi Limited, , 2017.

TORRES, Joana *et al.* **Crohn's disease**. **The Lancet**Lancet Publishing Group, , 29 abr. 2017.

TORRES, Joana *et al.* **ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment**. **Journal of Crohn's and Colitis**Oxford University Press, , 1 jan. 2020.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024a.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024b.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative Stress-Related Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Dual Tools for Remission Assessment and Prediction of Treatment Outcome. **Antioxidants**, v. 14, n. 10, 1 out. 2025.

Veauthier 2018. [S.d.].

WANG, Qishang *et al.* **Interaction between gut microbiota and immunity in health and intestinal disease.** *Frontiers in Immunology* Frontiers Media SA, , 2025a.

WANG, Tianyu *et al.* Higher Dietary Quercetin Intake Is Associated with Lower Risk of Adverse Outcomes among Individuals with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. *Journal of Nutrition*, v. 154, n. 6, p. 1861–1868, 1 jun. 2024.

WANG, Wenpeng *et al.* Quercetin-Loaded Nanoparticles: A Promising Therapeutic Strategy for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Inflammation Research* , v. 18, p. 12447–12461, 2025b.

WETWITTAYAKHLANG, Panu *et al.* **The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials.** *Journal of Clinical Medicine* MDPI, , 1 jun. 2022.

WITKO-SARSAT, Véronique *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, v. 49, p. 1304–1313, 1996.

XU, Dong *et al.* **Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application.** *Molecules* MDPI AG, , 21 mar. 2019.

YING, Xiaoguo *et al.* **How lipids, as important endogenous nutrient components, affect the quality of aquatic products: An overview of lipid peroxidation and the interaction with proteins.** *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2025.

ZENG, Zhen *et al.* **Anti-TNF α in inflammatory bowel disease: from originators to biosimilars.** *Frontiers in Pharmacology* Frontiers Media SA, , 2024.

ZHANG, Qilian *et al.* Efficacy and Mechanism of Quercetin in the Treatment of Experimental Colitis Using Network Pharmacology Analysis. *Molecules*, v. 28, n. 1, 1 jan. 2023.

ZHOU, Mingxia *et al.* **New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** *BioMed Research International* Hindawi Limited, , 2017.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho investigou o papel da quercetina no contexto da Doença Inflamatória Intestinal, com ênfase na Doença de Crohn, integrando evidências da literatura científica e dados clínicos originais. A revisão sistemática evidenciou que a quercetina apresenta efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios consistentes em modelos experimentais, embora ainda haja escassez de estudos clínicos bem delineados em humanos.

O ensaio clínico conduzido demonstrou que, apesar de alterações observadas em ambos os grupos, a suplementação com quercetina esteve associada à modulação do estresse oxidativo, evidenciada pela ativação de sistemas antioxidantes endógenos, especialmente do sistema glutathione, e pela atenuação do dano oxidativo proteico quando comparada ao placebo. As análises de correlação reforçaram a complexa interação entre metabolismo, inflamação e estresse oxidativo na Doença de Crohn.

Embora não tenham sido observadas mudanças clínicas expressivas em curto prazo, os resultados sugerem que a quercetina pode atuar como estratégia adjuvante na modulação do equilíbrio redox em pacientes com Doença de Crohn. Estudos futuros, com maior duração, amostras mais amplas e avaliação de desfechos clínicos, são necessários para confirmar esses achados e esclarecer seu impacto clínico.

Em conjunto, os resultados apresentados nos dois artigos contribuem para a compreensão do potencial papel da quercetina como estratégia adjuvante no manejo da Doença Inflamatória Intestinal, reforçando sua relevância na modulação do estresse oxidativo e da inflamação, ao mesmo tempo em que evidenciam a necessidade de estudos clínicos adicionais para a consolidação de seu uso na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ABDELREHIM, Karim Magdy Mahmoud *et al.* **Efficacy of Adalimumab Biosimilars in Managing Perianal Fistula in Moderate to Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Clinica Terapeutica* Societa Editrice Universo, , 20 nov. 2025.
- ADEGBOLA, Samuel O. *et al.* **Anti-TNF therapy in Crohn's disease.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 ago. 2018.
- AGGELETOPOULOU, Ioanna *et al.* **Exploring the role of IL-1 β in inflammatory bowel disease pathogenesis.** *Frontiers in Medicine* Frontiers Media SA, , 2024.
- AGHABABAEI, Fatemeh; HADIDI, Milad. **Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin.** *Pharmaceuticals* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.
- ALEMANY-COSME, Ester *et al.* **antioxidants Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics.** 2021.
- ALHARBI, Hajed Obaid A. *et al.* **The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities.** *Biomolecules* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jan. 2025.
- AL-KHAYRI, Jameel M. *et al.* **Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review.** *Molecules* MDPI, , 1 maio 2022.
- ARANTES, Jhelly Aparecida Valcanaia *et al.* **Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.** *Journal of Coloproctology*, v. 37, n. 4, p. 273–278, 1 out. 2017.
- ASARE, Belinda *et al.* **Cross-sectional imaging of mimics of inflammatory bowel disease: not everything is Crohn's disease or ulcerative colitis.** *Abdominal Radiology*, v. 50, n. 1, p. 8–23, 1 jan. 2025.
- BELLANTI, Francesco *et al.* **Redox Imbalance in Inflammation: The Interplay of Oxidative and Reductive Stress.** *Antioxidants* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jun. 2025.
- BENNEBROEK EVERTSZ', Floor *et al.* **Development of the Patient Harvey Bradshaw Index and a Comparison With a Clinician-based Harvey Bradshaw Index Assessment of Crohn's Disease Activity.** [*S.l.: S.n.*]. Disponível em: <www.jcge.com>.
- BILAL, Muhammad *et al.* **Exploitation of Marine-Derived Robust Biological Molecules to Manage Inflammatory Bowel Disease.** *Marine Drugs*, v. 19, n. 4, 1 abr. 2021.

BONNAUD, Guillaume *et al.* Methotrexate in the management of Crohn's disease: A practice survey of gastroenterologists in France. **World Journal of Gastroenterology**, v. 31, p. 108872, 7 set. 2025.

BRANDÃO, Raphael Guilherme D. Angelis *et al.* Epidemiological profile and hospitalization data of patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Coloproctology**, v. 40, n. 3, p. 209–213, 1 jul. 2020.

CABALLERO-MATEOS, Antonio M.; BRUNET-MAS, Eduard; GROS, Beatriz. **Systemic Consequences of Inflammatory Bowel Disease Beyond Immune-Mediated Manifestations. Journal of Clinical Medicine** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2025.

CALVEZ, Valentin *et al.* **Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. Biomedicines** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 fev. 2025.

CARON, Bénédicte; HONAP, Sailish; PEYRIN-BIROULET, Laurent. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, p. ii3–ii15, 1 out. 2024.

CARTER, Michela; LIM, Irene Isabel P. Surgical management of pediatric Crohn's disease. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 33, n. 2, 1 abr. 2024.

DAĞCI, Gizem. Diagnostic Approach in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

DE SIRE, Roberto *et al.* **Inflammatory Bowel Diseases and Nephropathies: Exploring the Gut–Kidney Axis. Life** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2024.

DEVI, Jalpa *et al.* **Biomarkers for Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 2025.

DI GIACOMO, Claudia *et al.* **Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. Antioxidants** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

DONG, Yuanyang; LEI, Jiaqi; ZHANG, Bingkun. Dietary Quercetin Alleviated DSS-induced Colitis in Mice Through Several Possible Pathways by Transcriptome Analysis. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 21, n. 15, p. 1666–1673, 11 jul. 2020.

DUAN, Ruqiao *et al.* **Antibiotic Exposure and Risk of New-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology** W.B. Saunders, , 1 jan. 2025.

EL HADAD, Jasmina *et al.* **The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Molecular Diagnosis and Therapy** Adis, , 1 jan. 2024.

FANIZZU, Fabrizio *et al.* Targeting the unmet needs in IBD: Emerging therapies beyond biologics and small molecules. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 85, 1 dez. 2025.

FERNANDES, Philip *et al.* Identifying metabolic shifts in Crohn's disease using omics-driven contextualized computational metabolic network models. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S. **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management**. Mayo Clinic ProceedingsElsevier Ltd, , 1 jul. 2017.

FLECHA, BG; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-Initiated Chemiluminescence: An Assay For Oxidative Stress In Biopsies Of Heart, Liver, And Muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, p. 93–100, 1991.

FRENT, Olimpia Daniela *et al.* **A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability**. **International Journal of Molecular Sciences**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 nov. 2024.

FUCILINI, Luiza Maria Pilau *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 4, p. 483–490, 2021.

GAJENDRAN, Mahesh *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 1 fev. 2018.

GAO, Fei *et al.* Quercetin ameliorates ulcerative colitis by restoring the balance of M2/M1 and repairing the intestinal barrier via downregulating cGAS–STING pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024.

GIROTTI, Albert W.; KORYTOWSKI, Witold. **Trafficking of oxidative stress-generated lipid hydroperoxides: pathophysiological implications**. **Free Radical Research**Taylor and Francis Ltd., , 2023.

GUAN, Qingdong. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, 2019.

HANASAND, Marita *et al.* Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 9–10, p. 901–906, 2012.

HONG, Zhu; PIAO, Meiyu. Effect of Quercetin Monoglycosides on Oxidative Stress and Gut Microbiota Diversity in Mice with Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

HU, Shuangyuan *et al.* **Preclinical evidence for quercetin against inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review**. **Inflammopharmacology**Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2022.

HUANG, Yajuan *et al.* Effects of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Gene Knockout on the Diversity, Composition, and Function of Gut Microbiota in Adult Zebrafish. **Biology**, v. 13, n. 6, 1 jun. 2024.

HYUN, Hye Kyung; CHEON, Jae Hee. **Metabolic Disorders and Inflammatory Bowel Diseases. Gut and Liver** Editorial Office of Gut and Liver, , 1 maio 2025.

IBORRA, Marisa *et al.* Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *In*: ago. 2011.

IMBRIZI, Marcello *et al.* Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, p. 20–50, 2022.

KAWABATA, Kyuichi; MUKAI, Rie; ISHISAKA, Akari. Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bioavailability. **Food and Function**, v. 6, n. 5, p. 1399–1417, 1 maio 2015.

KELLERMANN, Lauge; RIIS, Lene Buhl. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. **Digestive Medicine Research**, v. 4, p. 3–3, mar. 2021.

KHATER, Safaa I. *et al.* Therapeutic Potential of Quercetin Loaded Nanoparticles: Novel Insights in Alleviating Colitis in an Experimental DSS Induced Colitis Model. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, 1 jul. 2022.

KLOBUČAR, Iva *et al.* Advanced Oxidation Protein Products Are Strongly Associated with the Serum Levels and Lipid Contents of Lipoprotein Subclasses in Healthy Volunteers and Patients with Metabolic Syndrome. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, 1 mar. 2024.

KOTTAKIS, George *et al.* Effects of the Antioxidant Quercetin in an Experimental Model of Ulcerative Colitis in Mice. **Medicina (Lithuania)**, v. 59, n. 1, 1 jan. 2023.

KRZYSZEK-KORPACKA, Małgorzata *et al.* **Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. Diagnostics** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2020.

KUCHARZIK, Torsten *et al.* **ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's and Colitis** Oxford University Press, , 1 abr. 2022.

LEI, Liang *et al.* Quercetin boosts gut microbiota-driven production of isovanillic acid to alleviate colitis via enhancing intestinal barrier function. **Current Research in Food Science**, v. 11, 1 jan. 2025.

LIN, Yuan *et al.* **Review of the Effects and Mechanism of Curcumin in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.** *Frontiers in Pharmacology*Frontiers Media S.A., , 20 jun. 2022.

LOPES, Luísa Miranda Braga *et al.* AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA ABORDAGEM INTEGRADA E PERSONALIZADA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, n. 10, p. 228–239, 2 out. 2024.

LU, Shi Yuan *et al.* Dietary quercetin intake is associated with lower ulcerative colitis risk but not Crohn's disease in a prospective cohort study and in vivo experiments. *Food and Function*, v. 15, n. 12, p. 6553–6564, 11 maio 2024.

LYU, Yong Li *et al.* **Biological Activities Underlying the Therapeutic Effect of Quercetin on Inflammatory Bowel Disease.** *Mediators of Inflammation*Hindawi Limited, , 2022.

MAASER, Christian *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 13, n. 2, p. 144–164, 1 fev. 2019.

MARTINS, Kamila Rosa *et al.* Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease in the western region of Minas Gerais state. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 58, n. 3, p. 377–383, 2021.

MAUDUIT, Arthur *et al.* **Main genetic factors associated with inflammatory bowel diseases and their consequences on intestinal permeability: involvement in gut inflammation.** *Journal of Gastroenterology*Springer, , 1 nov. 2025.

MENDES, Joana *et al.* **Inflammatory bowel disease and sarcopenia: a focus on muscle strength – narrative review.** *Arquivos de Gastroenterologia*BEPEGE - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent., , 2023.

MORAN, Gordon W. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*, v. 74, n. Suppl 2, p. s1–s101, 1 jun. 2025.

MORET, Inés *et al.* Estrés oxidativo en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterologia y Hepatologia*, v. 37, n. 1, p. 28–34, jan. 2014.

MURO, Peter *et al.* **The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease.** *Frontiers in Endocrinology*Frontiers Media SA, , 2024.

NEURATH, Markus F. **Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease.** *Nature Immunology*Nature Publishing Group, , 1 ago. 2019.

NEURATH, Markus F. **Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease.** *Nature Reviews Immunology*Nature Research, , 1 ago. 2024.

NI, Jinchun *et al.* Association between serum total cholesterol levels and Crohn's clinical disease severity: a retrospective cross-sectional study. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 21 nov. 2025.

NUTI, Federica *et al.* Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- α therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 1, p. 5–12, 1 jan. 2016.

OLIVERA, Pablo A. *et al.* Healthy First-Degree Relatives From Multiplex Families vs Simplex Families Have Higher Subclinical Intestinal Inflammation, a Distinct Fecal Microbial Signature, and Harbor a Higher Risk of Developing Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 168, n. 1, p. 99–110.e2, 1 jan. 2025.

OMORI, Teppei *et al.* **Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Issues in Clinical Practice**. **DEN Open** Blackwell Publishing Asia, , 1 abr. 2026.

PARK, Ji Sun; PARK, Kyeongsoon. In vivo therapeutic effects of reactive oxygen species (ROS)-scavenging nanotherapeutics on dextran sulphate sodium-induced acute colitis model. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 30, n. 5, p. 794–805, 1 out. 2025.

PILAR, María *et al.* **Crohn's disease Enfermedad de Crohn** Med Clin (Barc). [S.l.: S.n.].

PIOVANI, Daniele *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. **Gastroenterology**, v. 157, n. 3, p. 647–659.e4, 1 set. 2019.

PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity** Hindawi Limited, , 2017a.

PIZZINO, Gabriele *et al.* **Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity** Hindawi Limited, , 2017b.

QUARESMA, Abel B. *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 13, p. 100298, 2022.

QUARESMA, Abel B.; KAPLAN, Gilaad G.; KOTZE, Paulo G. **The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Current Opinion in Gastroenterology** Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jul. 2019.

RENUZZA, Stellamaris Soraya Szulc *et al.* Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of Paraná in Southern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 3, p. 327–333, 1 jul. 2022.

RIABI, Rahil *et al.* Evaluating the influence of environmental risk factors on inflammatory bowel diseases: A case-control study. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 16, n. 3, p. 307–318, 1 jun. 2023.

RIEMSCHEIDER, Sina *et al.* Indol-3-carbinol and quercetin ameliorate chronic dss-induced colitis in c57bl/6 mice by ahr-mediated anti-inflammatory mechanisms. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 5, p. 1–17, 1 mar. 2021.

RODRIGUES, João Gabriel Oliveira *et al.* Abordagens cirúrgicas no tratamento da doença de crohn: indicações, técnicas e resultados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 1, p. e77973, 27 fev. 2025.

ROGLER, Gerhard *et al.* **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management.** **Gastroenterology** W.B. Saunders, , 1 out. 2021.

SANTOLIN, Luiza *et al.* Doença de Crohn - uma revisão. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 15, n. 12, p. 15973–15994, 13 dez. 2023.

SASSON, Alexa N. *et al.* Clinical outcomes in Crohn's disease patients with short bowel syndrome on home parenteral nutrition are comparable to those with short bowel syndrome from other etiologies. **Clinical Nutrition**, v. 49, p. 149–156, 1 jun. 2025.

SCOTT, Michael B.; STYRING, Amy K.; MCCULLAGH, James S. O. **Polyphenols: Bioavailability, Microbiome Interactions and Cellular Effects on Health in Humans and Animals.** **Pathogens** MDPI, , 1 jul. 2022.

SENDANI, Azadeh Aghamohammadi *et al.* **Molecular mechanisms and therapeutic effects of natural products in inflammatory bowel disease.** **Clinical Nutrition Open Science** Elsevier B.V., , 1 dez. 2024.

SIES, Helmut. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 1–6, 1 set. 2020.

SOUSA, Gabriel Fernandes de *et al.* Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade. **Revista de Medicina da UFC**, v. 59, n. 4, p. 62–69, 27 nov. 2019.

STRIGÁČ, Aleksandra *et al.* **Safety and Effectiveness of Thiopurines and Small Molecules in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Diseases.** **Journal of Clinical Medicine** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 ago. 2024.

SWAMINATHAN, Akhilesh *et al.* **Review article: Measuring disease severity in inflammatory bowel disease – Beyond treat to target.** **Alimentary Pharmacology and Therapeutics** John Wiley and Sons Inc, , 1 nov. 2024.

TELLI, Pelin. Treatment of Crohn's Disease: Induction of Remission, Maintenance, and Management of Remission Period: A Comprehensive Review. **Journal of Enterocolitis**, 2025.

TIAN, Tian; WANG, Ziling; ZHANG, Jinhua. **Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. Oxidative Medicine and Cellular Longevity**Hindawi Limited, , 2017.

TORRES, Joana *et al.* **Crohn's disease. The Lancet**Lancet Publishing Group, , 29 abr. 2017.

TORRES, Joana *et al.* **ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. Journal of Crohn's and Colitis**Oxford University Press, , 1 jan. 2020.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024a.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. **Redox Biology**, v. 77, 1 nov. 2024b.

TRATENŠEK, Armando *et al.* Oxidative Stress-Related Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Dual Tools for Remission Assessment and Prediction of Treatment Outcome. **Antioxidants**, v. 14, n. 10, 1 out. 2025.

Veauthier 2018. [S.d.].

WANG, Qishang *et al.* **Interaction between gut microbiota and immunity in health and intestinal disease. Frontiers in Immunology**Frontiers Media SA, , 2025a.

WANG, Tianyu *et al.* Higher Dietary Quercetin Intake Is Associated with Lower Risk of Adverse Outcomes among Individuals with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. **Journal of Nutrition**, v. 154, n. 6, p. 1861–1868, 1 jun. 2024.

WANG, Wenpeng *et al.* Quercetin-Loaded Nanoparticles: A Promising Therapeutic Strategy for Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Inflammation Research** , v. 18, p. 12447–12461, 2025b.

WETWITTAYAKHLANG, Panu *et al.* **The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials. Journal of Clinical Medicine**MDPI, , 1 jun. 2022.

WITKO-SARSAT, Véronique *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, p. 1304–1313, 1996.

XU, Dong *et al.* **Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. Molecules**MDPI AG, , 21 mar. 2019.

YING, Xiaoguo *et al.* **How lipids, as important endogenous nutrient components, affect the quality of aquatic products: An overview of lipid peroxidation and the interaction with**

proteins. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2025.

ZENG, Zhen *et al.* **Anti-TNF α in inflammatory bowel disease: from originators to biosimilars. Frontiers in Pharmacology**Frontiers Media SA, , 2024.

ZHANG, Qilian *et al.* Efficacy and Mechanism of Quercetin in the Treatment of Experimental Colitis Using Network Pharmacology Analysis. **Molecules**, v. 28, n. 1, 1 jan. 2023.

ZHOU, Mingxia *et al.* **New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. BioMed Research International**Hindawi Limited, , 2017.



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso da quercetina na doença de Crohn

Pesquisador: Danielle Venturini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75022023.9.0000.5231

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.542.454

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas abaixo foram extraídas do documento

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2101995.pdf

Resumo:

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória recorrente que afeta o trato gastrointestinal, cuja principal característica patológica da doença é a inflamação, um processo relacionado à geração de metabólitos reativos, como espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e espécies reativas de oxigênio (EROs). A quercetina é um componente bioativo pertencente ao grupo dos flavonoides naturais e pode ser encontrada em várias fontes alimentares. Este flavonoide possui muitas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, eliminadoras de radicais livres, gastroprotetoras e imunomoduladoras. Este estudo terá como objetivo avaliar se a suplementação de quercetina será capaz de melhorar os parâmetros antropométricos, metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com DC. Será um estudo clínico duplo cego placebo controlado que terá como intervenção a suplementação de quercetina em pacientes com DC. Os participantes serão alocados aleatoriamente em dois grupos. O grupo quercetina (QUE) irá ingerir diariamente 1 cápsula contendo 1g de quercetina. O grupo controle (CG) irá ingerir uma cápsula por dia de placebo. Os dois grupos serão suplementados por 8 semanas. As coletas de sangue e demais medidas serão efetuadas antes do início da ingestão de microcápsulas de quercetina ou placebo e

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 6.542.454

após 8 semanas da utilização diária dos mesmos. Nos dois momentos, os pacientes serão submetidos às análises antropométricas (índice de massa corporal, circunferência da cintura, circunferência do quadril), níveis pressóricos (pressão arterial sistólica e diastólica), avaliação de parâmetros metabólicos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triacilglicerol, ácido úrico, gama glutamil transferase, glicose, uréia, creatinina, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, insulina de jejum, HOMA-IR e HOMA-), inflamatórios (proteína C reativa, ferritina, leucócitos totais, IL1-, IL-6

e TNF-) e de estresse oxidativo (metabólitos de óxido nítrico, hidroperóxidos lipídicos, produtos avançados de oxidação protéica, ânion superóxido, capacidade antioxidante total, superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e paraoxonase). Todos os participantes assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo será encaminhado para análise e deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com as normas da Resolução 466/2012 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Espera-se que a suplementação de quercetina seja capaz de melhorar os marcadores metabólicos, inflamatórios e o estado redox em pacientes com DC, haja vista o seu papel antioxidante e anti-inflamatório já comprovado.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão são pacientes com diagnóstico de doença de Crohn confirmado por colonoscopia, ambos sexos, idade acima de 18 anos.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão pacientes com presença de outras doenças inflamatórias crônicas graves, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas e neoplásicas e pacientes que façam uso de medicamentos anti-inflamatório e antioxidante de uso contínuo.

Objetivo da Pesquisa:

As informações elencadas abaixo foram extraídas do documento

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2101995.pdf

Objetivo Primário:

Avaliar a influência da suplementação de quercetina na melhora dos marcadores metabólicos, antropométricos, inflamatórios e do estresse oxidativo em pacientes com doença de Crohn

Objetivo Secundário:

• Verificar se a quercetina administrada por 8 semanas será capaz de melhorar o risco cardiovascular dos indivíduos com DC, mediante análise de parâmetros antropométricos e marcadores metabólicos (perfil lipídico, ácido úrico, glicose, insulina, HOMA-IR, HOMA-) • Analisar

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 6.542.454

parâmetros inflamatórios (PCR, ferritina, leucócitos totais, IL-1, IL-6 e TNF-) antes e após 8 semanas de suplementação com quercetina • Avaliar se a suplementação de quercetina promove melhora da capacidade antioxidante dos indivíduos com DC, por meio da determinação de TRAP, SOD, CAT, Glutathione e PON após 8 semanas de intervenção • Quantificar os parâmetros oxidantes (ânion superóxido, NOx, AOPP, FOX e LOOH) antes e após 8 semanas de intervenção com quercetina

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações elencadas abaixo foram extraídas do documento

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2101995.pdf

Riscos:

A suplementação de quercetina, segundo estudos prévios, não provoca efeitos adversos, sendo um fitoterápico amplamente utilizado em algumas formulações. Os riscos inerentes à coleta de material biológico refere-se a algum desconforto no local da punção venosa, no entanto, a coleta será realizada em sala apropriada, utilizando materiais aprovados e com garantia de qualidade, com equipe altamente treinada. Os participantes serão orientados e terão acesso ao contato da pesquisadora responsável para quaisquer eventualidades. No que tange o procedimento de colonoscopia, esse projeto seguirá todas as determinações da área de gastroenterologia do serviço, será realizado por médico especialista e qualquer intercorrência será resolvida no próprio serviço

Benefícios:

Espera-se que a suplementação de quercetina seja capaz de melhorar a inflamação e o desequilíbrio redox nos pacientes com DC, haja vista o seu papel anti-inflamatório e antioxidante já comprovado. Adicionalmente, espera-se que com esse estudo os pacientes com DC apresentem melhora nos marcadores metabólicos e antropométricos bem como na capacidade antioxidante através da ingestão de quercetina, beneficiando-os através de uma nova alternativa para o controle da doença. Além disso, os resultados esperados apresentam importantes implicações científicas, sociais e econômicas, uma vez que a diminuição da inflamação e dos danos oxidativos ocorridos na DC resultará numa melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa apresenta uma equipe com pesquisadores e alunos de pós-graduação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na folha de rosto, no campo 14 está preenchido a mão Departamento PAC e assinado pela

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 6.542.454

Chefe de Departamento.

Apresentou declaração do HU em concordância com a pesquisa.

Apresentou termo de sigilo e confidencialidade assinado pela pesquisadora responsável.

Apresentou TCLE em acordo com a resolução.

Apresentou declaração de manuseio de material biológica sem assinatura

No cronograma apresentado a coleta de dados está prevista para 15/01/2024.

Apresentou orçamento de R\$ 4725,00 que será custeado pela própria pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas em parecer anterior foram atendidas, recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



COMISSÃO DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 6.542.454

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2101995.pdf	21/11/2023 10:01:08		Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTOATUALIZADA.pdf	21/11/2023 09:59:06	Danielle Venturini	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	20/11/2023 17:25:26	Danielle Venturini	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	20/11/2023 17:23:14	Danielle Venturini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.docx	20/11/2023 17:22:24	Danielle Venturini	Aceito
Outros	TERMOCONFIDENCIALIDADEESIGILO.docx	20/11/2023 17:21:02	Danielle Venturini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DSBDeclaracaodemauseiomaterialbiologicoASSINADO.docx	20/11/2023 17:19:07	Danielle Venturini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAJUSTADO.docx	20/11/2023 17:16:05	Danielle Venturini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_DANIELLE_VENTURINI_FINAL.pdf	17/10/2023 11:41:29	Danielle Venturini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 29 de Novembro de 2023

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa:

“Avaliação da suplementação da quercetina na melhora dos parâmetros antropométricos, inflamatórios, metabólicos e do estado redox em pacientes com doença de Crohn”

Prezado,

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa **“Avaliação da suplementação da quercetina na melhora dos parâmetros antropométricos, inflamatórios, metabólicos e do estado redox em pacientes com doença de Crohn”** (CADASTRO PROPPG N °), a ser realizada no município de Londrina/PR. O objetivo dessa pesquisa será de avaliar a influência da suplementação de quercetina na melhora dos marcadores metabólicos, antropométricos, inflamatórios e do estresse oxidativo em pacientes com doença de Crohn.

Todas as avaliações serão realizadas por profissionais previamente treinados. A assinatura deste termo permitirá que você participe das seguintes atividades:

- (1) Coleta de sangue venoso em jejum de 12h, feito por técnico capacitado e habilitado para a avaliação de indicadores metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo;
- (2) Medidas de peso, estatura e pressão arterial/frequência cardíaca em repouso e avaliação da composição corporal;
- (3) Uso de Quercetina;
- (4) videocolonoscopia com ileoscopia ou videorretossigmoidoscopia (videocolonoscópico EC-250HL5-sistema EPX 2500 Fujinon, Tóquio, Japão) dos pacientes para avaliação da atividade endoscópica da DC, com preparo intestinal prévio com manitol a 20% conforme já realizado de acordo com protocolo do serviço do ambulatório de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas.

Gostaríamos de esclarecer que a participação é totalmente voluntária. O participante pode recusar-se a participar/desistir a qualquer momento sem sofrer prejuízo algum. As informações serão utilizadas somente para fins de pesquisa

e todos os documentos e amostras utilizados serão identificados por um código numérico sem identificação nominal para preservar a identidade do participante. Lembramos que não será cobrada taxa alguma por estas avaliações. Da mesma forma, não será paga quantia alguma aos participantes.

Ao final do estudo, comprometemo-nos a retornar com os resultados de todas as avaliações, que serão entregues aos participantes. Espera-se, com essa pesquisa, proporcionar informações que possam favorecer a melhoria da saúde e qualidade de vida de indivíduos diagnosticados com Doença de Crohn. Apesar de considerados mínimos, os possíveis riscos são: desconfortos na coleta sanguínea e na realização do procedimento videocolonosopia.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode contactar a Prof. Dra. Danielle Venturini, no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas do Hospital Universitário de Londrina, pelo **telefone (43)** ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Rodovia Celso Garcia Cid, km 380 – Campus Universitário, telefone (43) 3371-4000. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de ____ de ____

Danielle Venturini

Eu, _____ (nome por extenso do
sujeito de pesquisa), portadora do RG: _____ tendo sido devidamente
esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa
descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: ____/____/2015