

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

GABRIEL LACORTE PIRES DE OLIVEIRA

**Uso do Ester Fenetil do Ácido Cafeico (CAPE) como
adjuvante no tratamento de diferentes tipos de
neoplasias**

BAURU
2022

GABRIEL LACORTE PIRES DE OLIVEIRA

**Uso do Ester Fenetil do Ácido Cafeico (CAPE) como
adjuvante no tratamento de diferentes tipos de
neoplasias**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da Prof.^aM.^a Ana Ligia Pagnan.

BAURU
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

O48u

Oliveira, Gabriel Lacorte Pires de

Uso do Ester Fenetil do Ácido Cafeico (CAPE) como adjuvante no tratamento de diferentes tipos de neoplasia / Gabriel Lacorte Pires de Oliveira. -- 2022.

21f.

Orientadora: Prof.^aM.^a Ana Ligia Pagnan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Câncer. 2. compostos fenólicos. 3. flavonoides. 4. ácido cafeico. 5. CAPE. I. Pagnan, Ana Ligia. II. Título.

GABRIEL LACORTE PIRES DE OLIVEIRA

Uso do Ester Fenetil do Ácido Cafeico (CAPE) como adjuvante no tratamento de diferentes tipos de neoplasias

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia 2022 - Centro Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora: Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet

Prof.^a M.^a Ana Ligia Pagnan. (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet
Centro Universitário Unisagrado

RESUMO

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, as quais podem ter origem em qualquer órgão ou tecido do corpo devido a alterações de células normais em células tumorais, progredindo de uma lesão pré-cancerosa para tumores malignos. O presente estudo foi motivado devido aos diversos resultados promissores envolvendo o éster fenetil do ácido cafeico (CAPE), como adjuvante terapêutico para o tratamento do câncer, visando compreender e elucidar a importância de novos meios de combater essa doença. Diante disso o trabalho teve por objetivo determinar como o CAPE pode ser utilizado como adjuvante no tratamento contra o câncer, seu mecanismo na redução da proliferação e migração celular, além de estabelecer relação entre seu potencial antineoplásico na metástase celular. Para isso foram levantados estudos de revisão da literatura existentes nas bases de dados *US National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed), SCIELO, Scholar Google (Google Acadêmico), nas quais foram revisados artigos completos, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Visando novas formas de tratamento, estudos com o CAPE foram iniciados e os efeitos em células cancerígenas têm sido estudados em relação ao uso de sua fonte, a própolis. Quase 95% dos níveis de CD44 em células com câncer de mama foram reduzidos ao serem tratadas com CAPE, demonstrando assim o efeito da autorregeneração.

Palavras-chave: Câncer, adjuvante, compostos fenólicos, flavonoides, ácido cafeico, CAPE.

ABSTRACT

Cancer is a term that covers more than 100 different types of malignant diseases that have in common the disordered growth of cells, which can originate in any organ or tissue of the body due to changes of normal cells into tumor cells, progressing from a precancerous lesion to malignant tumors. The present study was motivated due to the several promising results involving the caffeic acid phenethyl ester (CAPE), as a therapeutic adjuvant for the treatment of cancer, aiming to understand and elucidate the importance of new means to combat this disease. Therefore, the work aimed to determine how CAPE can be used as an adjuvant in cancer treatment, its mechanism in reducing cell proliferation and migration, and establish a relationship between its antineoplastic potential in cell metastasis. To this end, a review of the existing literature in the US National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), SCIELO, Scholar Google (Google Scholar) databases was carried out, in which complete articles, dissertations and theses in Portuguese and English were reviewed. Aiming at new forms of treatment, studies with CAPE have been initiated, and the effects on cancer cells have been studied in relation to the use of its source, propolis. Almost 95% of CD44 levels in breast cancer cells were reduced when treated with CAPE, thus demonstrating the effect of self-regeneration

Key words: Cancer, adjuvant, phenolic compounds, flavonoids, caffeic acid, CAP.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Metástase.....	19
Figura 2 - Etapas da metástase em tumores sólidos.....	20
Figura 3 - Mecanismo dos flavonóides na remoção de radicais.....	21
Figura 4 - Estrutura química do Fenetil éster do ácido caféico.....	23

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. METODOLOGIA	13
4. DESENVOLVIMENTO	14
4.1 EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO DO CANCER	14
4.2 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E AS NADPH OXIDASES	15
4.3 FATOR NUCLEAR-KB	16
4.4 METÁSTASE.....	17
4.5 COMPOSTOS FENÓLICOS	20
4.6 PRÓPOLIS	22
4.7 ÉSTER FENETIL DO ÁCIDO CAFEICO	23
4.8 RESULTADOS CLINICOS E LABORATORIAIS	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, as quais podem ter origem em qualquer órgão ou tecido do corpo devido a alterações de células normais em células tumorais, progredindo de uma lesão pré-cancerosa para tumores malignos. As células cancerosas são caracterizadas por serem resistentes à apoptose e se dividirem em novas células anormais de maneira desordenada e sem limites, que conseqüentemente leva ao processo de metástase, uma das principais causas de morte por câncer, ocorrendo a perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas, tecidos ou órgãos, de forma rápida, agressiva e incontrolável, gerando assim alterações funcionais no organismo e estabelecendo novos tumores (BRASIL, 2020; BRASIL, 2022; OPAS, 2020; WHO, 2022).

Alguns fatores relacionados a essas mudanças, e que elevam o perfil de adoecimento da população, são a interação entre fatores genéticos de uma pessoa e a maior exposição a agentes cancerígenos externos como, consumo de tabaco e de álcool, uma dieta pouco saudável, inatividade física, radiação ultravioleta e ionizante, substâncias químicas como o amianto e arsênio, estresse oxidativo gerado pelo desequilíbrio entre a produção de oxidantes intracelulares, ou Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e sua eliminação, ou biológicos como infecções por certos vírus, bactérias ou parasitos (BRASIL, 2020; OPAS, 2020).

Outro fator relevante para o câncer, além dos atuais padrões adotados em relação ao trabalho, alimentação, ou a situação socioeconômica, resultantes de mudanças no estilo de vida, do processo de industrialização cada vez mais intenso, e acesso à informação e bens de consumo, é o envelhecimento e a debilidade do sistema imune, possibilitando uma maior facilidade desses mesmos agentes contribuírem com um quadro cancerígeno. Isso mostra como a prevenção é um componente importante para todos os planos de controle do câncer, uma vez que 40% das mortes por câncer são evitáveis segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2020; OPAS, 2020).

O corpo humano possui naturalmente uma fonte endógena de EROs, o complexo multienzimático NADPH oxidases (NOXs), a qual promove a progressão,

inflamação e ativação de fatores de angiogênese quando associada a células cancerígenas. Devido a isso, estudos vem apontando o potencial quimioprotetor dos fitoquímicos como inibidores de NOX, apresentando-se como uma alternativa para o tratamento de tumores e doenças inflamatórias crônicas (PAGNAN *et al*, 2022).

Com o aumento das buscas de novas técnicas terapêuticas, diversos fitoquímicos foram estudados pelos potenciais antioxidantes. Os compostos fenólicos, oriundos dos metabolitos secundários das plantas, sintetizados através das vias pentose-fosfato, chiquimato e fenilpropanóide, possuem vários grupos benzênicos característicos em sua estrutura, com hidroxilas como agrupamentos substituintes, sendo mais de 8000 tipos já descobertos em plantas e diversamente dispostos pela natureza. Com tamanha diversificação, esse composto é dividido em dois grupos denominados: flavonoides, também chamados de polifenóis, e não-flavonoides, também conhecidos como fenóis simples (NEVES, 2015; SANTOS, 2015).

Os flavonoides são moléculas de baixo peso molecular, consistindo em 15 átomos de carbono, caracterizados pela estrutura C6-C3-C6. São compostos tricíclicos possuindo dois anéis aromáticos, ligados por uma cadeia alifática de 3 carbonos. Os flavonoides, ao contrário dos ácidos fenólicos, apresentam uma biossíntese mista, podendo ser encontrada pela natureza cerca de 4 mil compostos, em que a sua caracterização ocorre a partir da sua estrutura química, principalmente a partir do seu grau de oxidação (NEVES, 2015; PAGNAN, 2017).

Os compostos fenólicos não-flavonoides derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, constituídos por compostos aromáticos que apresentam uma cadeia lateral de três carbonos, C6-C3, são os ésteres dos ácidos caféico, cumárico e felúrico, disponíveis em maçãs, peras, cerejas e damascos. Já os derivados dos ácidos hidroxibenzóicos, destacam-se os ácidos salicílico, gálico, elágico, protocatéico e vanílico, disponíveis em morango, uva, laranja, limão e tangerina (NEVES, 2015; SANTOS, 2015).

Entre eles, tem-se o éster fenetil do ácido cafeico (CAPE), um derivado do ácido caféico (CA), um produto resinoso, lipofílico, derivado dos compostos bioativos da própolis e geleia real de colmeias de abelhas, também encontrado em várias espécies de plantas, incluindo *Echinacea purpúrea* (RUSSO *et al*, 2002; ADELMANN, 2005; WANG *et a*, 2006; SILVA, 2014; SANTOS, 2015; BANDEIRA, 2017; PAGNAN *et al*, 2022).

O CAPE tem demonstrado potencial terapêutico para o tratamento de diferentes doenças devido aos seus efeitos antineoplásicos, imunomodulador, antioxidante, antimicrobiano, anti-úlceras, e efeito inibidor sobre a displasia epitelial oral, além de ser um potente inibidor precoce e tardio do processo inflamatório, e demonstrar efeito dose-dependente contra radicais livres, inibição da atividade da xantina oxidase e bloqueio da lipoperoxidação, também sendo relatado um efeito citoprotetor contra o estresse oxidativo induzido em células endoteliais humanas (WANG *et al*, 2006; KAPOOR, 2013; SILVA, 2014; CISDEM 6º, 2016; BANDEIRA, 2017; PAGNAN *et al*, 2022).

Após diversos estudos envolvendo o CAPE, foram observadas atividades inibidoras do sistema xantina oxidase e lipoxigenase, além de evidenciar sua capacidade antioxidante ao demonstrar ser um potente sequestrador de EROs, o que ressalta seu potencial protetor em modelos associados ao estresse oxidativo, assim como apresenta atividade antitumoral ao ser capaz de restabelecer comunicação entre células tumorais, possivelmente por mecanismos envolvendo as conexinas (SILVA, 2014; SANTOS, 2015; BANDEIRA, 2017; PAGNAN *et al*, 2022).

O CAPE apresentou em diversas linhagens tumorais *in vitro*, como em células de câncer de mama, a capacidade de modular a angiogênese tumoral e acarretou uma diminuição do tumor através da apoptose. Também demonstrou ser eficiente em diminuir a resistência a agentes quimioterápicos, reduzindo a expressão do gene *mdr-1* (Multi-Drug Resistance 1), assim como o efeito antimetastático e a apoptose de carcinoma mamário MCF-7, além de sua ação antitumoral ao inibir o fator transcricional nuclear kappa B (NF-κB), consequentemente inibindo a produção da ciclo-oxigenase (COX), conferindo a este composto múltiplas atividades imunomodulatórias e anti-inflamatórias (KAPOOR, 2013; SILVA, 2014; SANTOS, 2015, BANDEIRA, 2017).

O presente estudo foi motivado devido aos diversos resultados promissores envolvendo o CAPE como adjuvante terapêutico para o tratamento do câncer e a elevada taxa de mortalidade envolvendo o câncer, visando compreender e elucidar a importância de novos meios de combater essa doença.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do CAPE na progressão de diferentes tipos de neoplasias.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar como o CAPE pode ser utilizado como adjuvante no tratamento contra o câncer.
- Demonstrar o mecanismo do CAPE na redução da proliferação e migração celular.
- Estabelecer relação entre o potencial antineoplásico do CAPE na metástase celular.

3. METODOLOGIA

O presente estudo é considerado uma revisão de literatura, com coleta de dados referentes ao período de junho a dezembro de 2022. O método de busca do material bibliográfico utilizado nesse estudo foi o de exclusão e inclusão nas bases de dados eletrônicas *US National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed), SCIELO, Scholar Google (Google Acadêmico), onde foram utilizados como descritores: “Câncer”, “adjuvante”, “compostos fenólicos”, “flavonoides”, “ácido cafeico”, “Cape”.

Foram selecionados para o desenvolvimento do estudo de revisão 45 (quarenta e cinco) artigos publicados entre os anos de 2002 a 2022, assim como artigos relacionados ao assunto que estivessem nos idiomas português e inglês.

Após a leitura total dos artigos, foram considerados e utilizados 27 (vinte e sete) artigos, os quais fizeram parte deste trabalho de conclusão de curso.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO DO CANCER

Sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes, ou uma em cada seis mortes em 2018, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, onde homens apresentam com mais frequência câncer de pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado, enquanto entre as mulheres, os cânceres mais comuns são de mama, colorretal, pulmão, cervical e tireoide; além de estar entre as doenças não transmissíveis que mais impactam na mudança do perfil de adoecimento da população brasileira (BRASIL, 2020; BRASIL, 2022; OPAS, 2020; WHO, 2022).

A OMS destaca a necessidade de intensificar os serviços para pessoas com câncer em países de baixa e média rendas, pois há um aumento previsto de 60% nos casos de câncer nas próximas duas décadas, sendo os países de baixa e média renda os mais afetados, com aumento de 81% de novos casos e taxas de sobrevivência mais baixas (INCA, 2020; WHO, 2022).

A vigilância do Câncer faz parte da vigilância epidemiológica, uma das principais e mais valiosas ferramentas da vigilância em saúde, composta por ações focadas em conhecer, detectar e prevenir fatores determinantes ao processo de saúde e doença. Por isso, as informações levantadas sobre novos casos de câncer, com casos de câncer assistidos na rede de atenção oncológica, mortes por câncer, entre outras, são de suma importância para uma maior compreensão em relação a necessidade de políticas públicas, de serviços e de ações para combater essa doença. No entanto, de acordo com dados disponíveis no sistema público de saúde em 2019, menos de 15% dos países de baixa renda relataram serviços abrangentes de diagnósticos e tratamentos de qualidade para câncer (INCA, 2020; INCA, 2022; WHO, 2022).

Para que os serviços de saúde possam focar em curar, prolongar, ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes, é preciso que os objetivos do tratamento e dos cuidados paliativos estejam integrados e centrados nas pessoas. Dessa maneira, o diagnóstico correto do câncer é essencial para um tratamento adequado e eficaz, uma vez que cada doença precisa de um tratamento específico, ou mais modalidades, como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, variando apenas quanto à suscetibilidade dos tumores a cada uma. (BRASIL, 2020).

Cuidados paliativos são uma forma de ajudar as pessoas a viver mais confortavelmente, podendo alcançar mais de 90% dos pacientes com câncer avançado, sendo um tratamento e necessidade humanitária urgente para aliviar os problemas físicos, psicossociais, e espirituais de pessoas em todo o mundo com câncer, e outras doenças crônicas fatais, em vez de curar os sintomas; muito necessário em locais com uma elevada proporção de pacientes em estágios avançados com pouca possibilidade de cura (BRASIL, 2020; OPAS, 2020).

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos denominados quimioterápicos, ou antineoplásicos, administrados respeitando esquemas terapêuticos específicos. Esse tratamento se divide em: quimioterapia prévia, neoadjuvante ou citorrredutora; quimioterapia adjuvante ou profilática; quimioterapia curativa; quimioterapia para controle temporário de doença; ou quimioterapia paliativa (BRASIL, 2020).

Já a radioterapia é o método de tratamento local ou locorregional do câncer que irradia áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas. A divisão desse tratamento é feita em radioterapia curativa; radioterapia pré-operatória, prévia ou citorrredutora; radioterapia pós-operatória ou pós-quimioterapia, profilática; radioterapia paliativa; radioterapia antiálgica; radioterapia anti-hemorrágica. As finalidades da radioterapia relacionadas referem-se a pacientes adultos, já que há em crianças e adolescentes efeitos colaterais tardios no desenvolvimento orgânico (BRASIL, 2020).

4.2 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E AS NADPH OXIDASES

Um dos principais componentes reguladores na relação entre câncer e inflamação crônica são as espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo oriundas de diversas fontes intrínsecas e extrínsecas. Suas fontes intrínsecas incluem principalmente mitocôndrias, células inflamatórias e vários processos enzimáticos, neste caso as NOX (AGGARWAL *et al*, 2019).

A família das enzimas NADPH oxidases, também chamados de NOX, consiste em sete diferentes unidades, que tem sido amplamente estudada em células vasculares, uma vez que são capazes de medir processos fisiológicos e patológicos críticos, incluindo sinalização celular, inflamação e mitogênese através da geração de EROs. A associação das EROs produzidos pela NOX são comuns em doenças

malignas por promoverem a sobrevivência celular sobre a apoptose através de indução de crescimento, desenvolvimento e metástase. (ROY *et al*, 2015; KITAMOTO *et al*, 2018; YOUSEFIAN *et al*, 2019).

Esse processo ocorre através de novos vasos sanguíneos criados a partir de células já existentes, processo conhecido como angiogênese, o qual suporta a proliferação e sobrevivência do tumor através da ativação dos fatores moduladores da inflamação, aumento da carga de mutação, defeitos na transdução e inativação da apoptose. Tal processo ocorre em um curto período devido a fatores de crescimento, sendo sua ativação sustentada por processos inflamatórios, como fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β) (ROY *et al*, 2015; AGGARWAL *et al*, 2019).

Dessa forma, as células inflamatórias levam a uma produção massiva de EROs, ativando o agente gerador de enzimas oxidantes, acumulando mais EROs e produzindo dano oxidativo ao DNA, RNA, proteínas, lipídios e mitocôndrias. Por isso a modulação de sua atividade é de grande importância para o tratamento de diversas doenças (AGGARWAL *et al*, 2019; YOUSEFIAN *et al*, 2019).

Pensando nisso, descobriu-se que compostos antioxidantes naturais, como certos compostos fenólicos, podem afetar o NOX e tem potencial para melhorar a disfunção endotelial e diminuir a estresse oxidativo vascular. Em comparação com outros compostos fenólicos de plantas, a variabilidade estrutural dos flavonoides deve ter diferentes impactos no estresse oxidativo, incluindo inibição da NOX. Esses compostos naturais podem impedir a produção de EROs por perturbar as subunidades NADPH montagem, em específico p47phox. Como resultado, a redução de EROs por tais compostos têm o potencial de desempenhar um papel importante na prevenção e tratamento de doenças malignas (KITAMOTO *et al*, 2018; YOUSEFIAN *et al*, 2019).

4.3 FATOR NUCLEAR-KB

A apoptose é essencial para a homeostase tecidual no organismo, sendo sua ação excessiva responsável pelas doenças degenerativas, e sua supressão crucial para o desenvolvimento de neoplasias (PIRES, 2014).

A família NF- κ B é descrita como reguladora de processos como a proliferação celular e a sobrevivência de células cancerígenas, uma vez que sua via de sinalização tem sido associada ao desenvolvimento de células cancerígenas através de uma ligação entre inflamação, microambiente tumoral e metástase. Desde a sua

descoberta de sua ligação ao DNA no *enhancer* intrônico da cadeia leve da imunoglobulina kappa, o complexo NF- κ B tem sido extensivamente estudado como regulador da expressão de genes envolvidos com a resposta imune, inflamatória e proliferação célula (PIRES, 2014).

O complexo NF- κ B induz e controla o crescimento da massa tumoral ao regular genes antiapoptóticos, com BCL-2, BCL-XL, c-IAP1/2, XIAP, c-FLIP e BIRC5 (Survivina), os quais protegem as células tumorais da apoptose induzida por terapias anticâncer. Sua ativação pode ser iniciada por muitos estímulos extracelulares, bem como a sinalização das citocinas Interleucina (IL)-1 β , TNF- α (fator de necrose tumoral α) ou CD40, entre outros (PIRES, 2014).

A ativação do complexo NF- κ B vem sendo associada ao pior prognóstico em diversos tipos de câncer devido ao fato de elevar a resistência ao tratamento, tanto quimio, quanto radioterápico, do câncer de mama e ao risco de metástase à distância. Isso se deve a ativação da expressão de citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, além da indução da expressão de Cathepsin B, Cathepsin L, uPA (receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase) e de MMPs (metaloproteinases), descritas como efectoras da degradação da matriz extracelular, que permite a disseminação das células cancerígenas (PIRES, 2014).

Nos últimos anos, a associação entre a inflamação e o câncer foi extremamente discutida, uma vez que a inflamação é um agente promotor de mutações, instabilidade genética e anormalidades cromossômicas, demonstrando altos níveis de EROs e RNS (Espécies Reativas de Oxigênio), potentes indutores de dano ao DNA, presentes nos casos de inflamação crônica associada ao câncer. Sendo assim, a indução da ativação de citocinas pró-inflamatórias com a sinalização de NF- κ B proporciona uma retroalimentação positiva, proporcionando uma potencialização no processo inflamatório e favorecendo o microambiente tumoral (PIRES, 2014).

4.4 METÁSTASE

Sendo conhecida a mais de 100 anos, as metástases com formação dos tumores malignos estão ligadas à aproximadamente 90% das mortes por câncer, fruto de uma sequência de transformações, denominada como “cascata metastática”, processo pelo qual células cancerosas deixam o local de desenvolvimento original e se instalam em sítios secundários e distantes, sofrendo multiplicação no novo local,

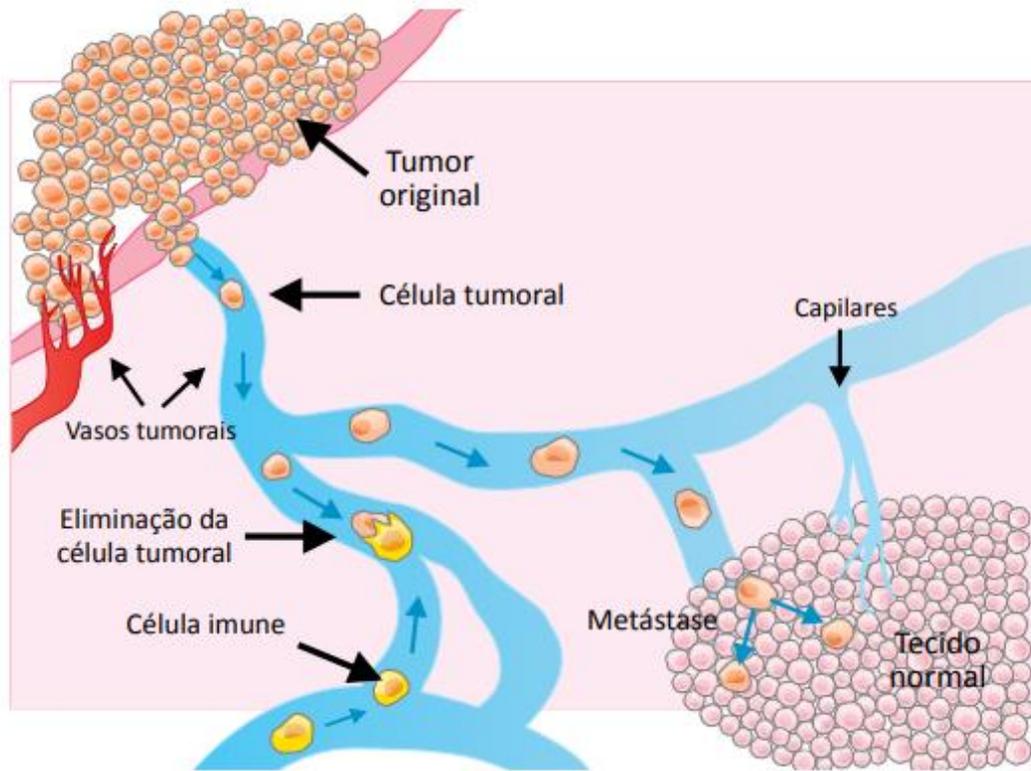
utilizando as vias hematogênicas e as linfáticas para alcançarem outros órgãos (PIACENTINI, 2012; FEPEG 8°, 2014).

Durante anos a metástase foi tida como a fase terminal do processo carcinogênico, mas a partir da década de 1970, diversos estudos elucidaram novas informações referentes a diversificação de células no interior dos tumores, evidenciando a coexistência de diferentes subpopulações de variados níveis. Evidenciando assim que a primeira expressão metastática é a capacidade de uma determinada célula se desprender da matriz extracelular (PIACENTINI, 2012).

Este processo de progressão tumoral é resultado de eventos multifatoriais, já que além das propriedades intrínsecas ao tumor, como o aumento da instabilidade genética e suas mudanças nas células transformadas, o microambiente onde está inserido este tumor e o microambiente onde a célula tumoral irá se fixar desempenham importantes papéis no desenvolvimento da cascata metastática, como propiciar o surgimento de uma diversificada população de células, as quais apresentam excessivo crescimento, perda da regulação proliferativa, angiogênese, aumento da mobilidade e capacidade invasiva (PIACENTINI, 2012; FEPEG 8°, 2014).

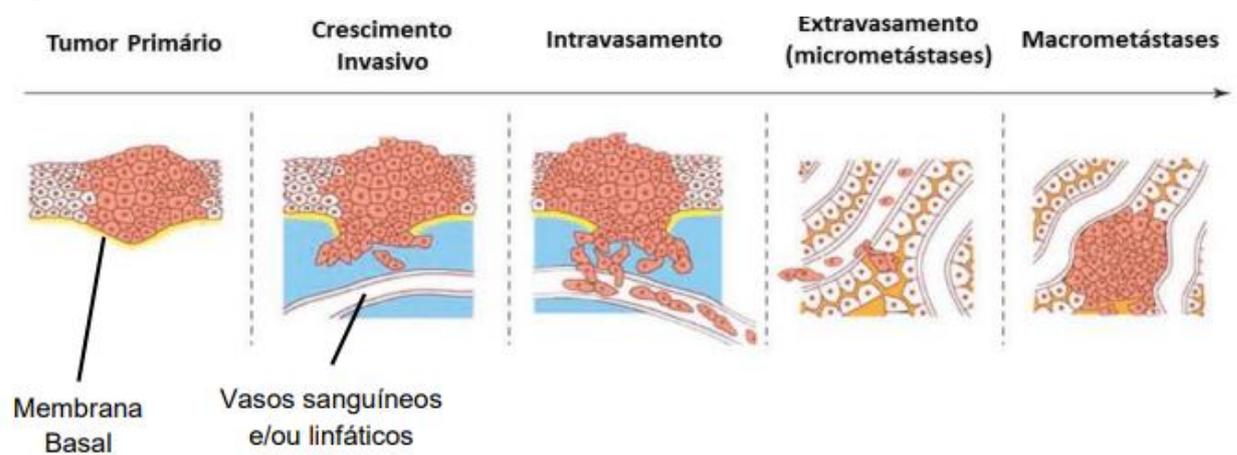
O deslocamento invasor da metástase ocorre com a transposição da membrana basal facilitado pela circulação sanguínea, linfática, e cavidades do corpo como peritônio, pleura ou espaços subaracnóides, como visto na Figura 1. As células neoplásicas promovem um crescimento invasivo, degradam a membrana basal e invadem os tecidos adjacentes, em seguida, migram em direção ao sistema circulatório, e através da hematogênica se dividem para linfonodos e órgãos à distância, escapando pelos capilares e, dessa forma, invadem e proliferam em órgãos distantes, ilustrado pela Figura 2. Além disso, recentemente, metástases têm sido observadas após transplante de tecidos e, em raros casos, através de transferência materno-fetal (PIACENTINI, 2012; FEPEG 8°, 2014; PIRES, 2014).

Figura 1 - Metástase



Fonte: BRASIL, 2020.

Figura 2 - Etapas da metástase em tumores sólidos



Fonte: PIRES, 2014.

A grande maioria das células metastáticas são extintas por apoptose ou através da ação lítica de células citotóxicas, porém, as sobreviventes se estabelecem em novas regiões onde podem desenvolver novos tumores, ou mesmo se autopreservar. Cerca de 0,01% das centenas de células que sofreram metástase chegam a desenvolver novos tumores, iniciando assim o processo denominado de fase de colonização, fase essa responsável pela proliferação e formação de um tumor secundário macroscópico no novo microambiente em que a célula cancerígena se encontra (PIACENTINI, 2012).

As metástases têm diferentes padrões clínicos de apresentação, podendo ser identificadas anos após o tumor primário ter sido retirado, ou serem diagnosticadas quando há a descoberta do câncer, bem como ser a primeira manifestação da doença. Tal disseminação é um aspecto essencial das neoplasias malignas e sua ocorrência é variável de acordo com o tipo de câncer estudado, sendo a condição clínica que está mais relacionada à morbidade e ao óbito dos pacientes (FEPEG 8°, 2014).

4.5 COMPOSTOS FENÓLICOS

Os principais tipos de antioxidantes presentes nos vegetais são as vitaminas C e E, os carotenoides e os compostos fenólicos, em especial os flavonoides. Eles são compostos que protegem o sistema biológico contra o efeito nocivo das EROs, diminuindo a concentração de oxigênio, e podendo apresentar propriedade protetora em diferentes etapas do processo de oxidação (PAGNAN, 2017).

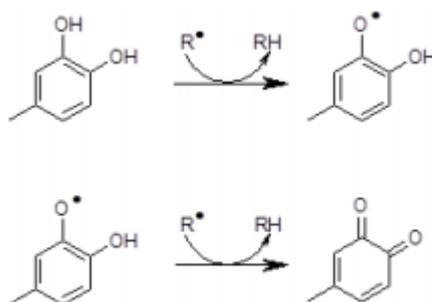
Os compostos fenólicos podem ter sua capacidade antioxidante dividida em duas categorias: antioxidantes primários, quando ocorre a inibição ou retardamento do processo de oxidação por inativação dos radicais livres; e antioxidantes secundários, quando há a ligação de íons metálicos, a inativação EROs, a conversão de hidroperóxidos em espécies não-radicalares ou a absorção de radiação ultravioleta (PAGNAN, 2017).

Os compostos fenólicos, ou polifenóis, são substâncias que resultam do metabolismo secundário das plantas, sendo essenciais para o seu crescimento e reprodução, além contribuírem na pigmentação dos vegetais. As frutas cítricas como limão, tangerina e laranja, bem como cereja, uva, ameixa, framboesa e maçã, podem conter até 200-300 mg de polifenóis por 100 g de peso, porém, se encontram em maior concentração em sucos (NEVES, 2015; PAGNAN, 2017; YOUSEFIAN *et al*, 2019).

A atividade antioxidante dos ácidos fenólicos e dos seus derivados varia com o número, local, e posição de grupos hidroxila ligados ao anel aromático, ou seja, depende da organização dos grupos funcionais em volta da estrutura nuclear, sendo que a organização espacial dos substituintes tem uma maior importância na atividade antioxidante, assim como a natureza dos substituintes, sendo a sua eficácia antioxidante superior quando o grupo hidroxila ocupa a posição *meta*, bem como a adição de um segundo grupo hidroxila. Devido a essa estrutura variável, eles são considerados multifuncionais, podendo variar de estruturas simples a estruturas complexas, dependendo do seu grau de polimerização (NEVES, 2015; PAGNAN, 2017).

A configuração dos grupos hidroxila é o fator mais significativo para o sequestro dos EROs, resultando em um aumento da atividade antioxidante. Logo, uma estrutura como a 3',4'-catecol, com seu grau de hidroxilação e a posição dos grupos hidroxila, promove uma maior ação antioxidante por possuir uma maior capacidade de doação de elétrons através de uma deslocalização eletrônica facilitada, atuando como local predileto para a ligação dos metais de transição, como demonstrado na Figura 3 (NEVES, 2015).

Figura 3 - Mecanismo dos flavonóides na remoção de radicais



Fonte: NEVES, 2015.

O potencial antioxidante dos ácidos fenólicos em sistemas lipofílicos demonstrou menor eficiência em relação a todos os monofenóis se comparados aos polifenóis, sendo a introdução de um segundo grupo na posição *meta*, caso do CA e ácido protocatéquico, um aumento do potencial antioxidante. A dupla ligação presente na cadeia lateral dos ácidos hidroxicinâmicos contribuir com uma ação de

estabilização, apresentando assim uma capacidade antioxidante superior à dos ácidos hidroxibenzoicos correspondentes (NEVES, 2015).

4.6 PRÓPOLIS

Visando novas formas de tratamento, estudos com o CAPE foram iniciados e os efeitos em células cancerígenas têm sido estudados em relação ao uso de sua fonte, a própolis.

A palavra própolis é derivada do grego *pro-*, em defesa, e *polis-*, cidade ou comunidade; sendo uma complexa mistura de material resinoso e balsâmico coletado pelas abelhas dos ramos, flores, pólen, brotos e exudatos de árvores com a adição de secreções salivares e enzimas por parte das próprias abelhas (LUSTOSA *et al*, 2008).

A própolis é um dos muitos produtos naturais que vem sendo utilizado durante séculos pela humanidade desde os egípcios, por suas propriedades anti-putrefativas para embalsamar cadáveres, além de médicos gregos e romanos como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno, reconhecerem suas propriedades medicinais (LUSTOSA *et al*, 2008).

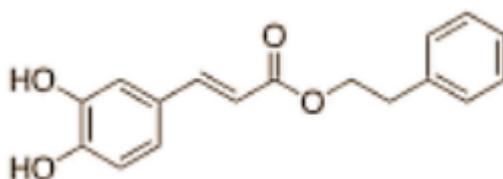
Durante a guerra ao final do século XIX, na África do Sul, a própolis teve seu uso amplamente difundido devido às suas propriedades cicatrizantes, e na segunda guerra mundial foi empregada em várias clínicas soviéticas. Durante os anos de 1950 e 1960, a própolis passou a ser utilizado como meio para tratamento de problemas de saúde na ex-União Soviética e em países do leste da Europa, como Bulgária, República Tcheca e Polônia, se tornando um importante produto na medicina alternativa e complementar em meados dos anos 80 (LUSTOSA *et al*, 2008).

A composição da própolis é de 60% de resinas e bálsamos, 30% de ceras, 5% de óleos essenciais, 5% de grão de pólen, além de microelementos como alumínio, cálcio, estrôncio, ferro, cobre, manganês e pequenas quantidades de vitaminas B1, B2, B6, C e E. Essa composição vem da variedade de componentes utilizados em sua confecção, sendo partes das plantas como materiais lipofílicos nas folhas e germes alguns desses materiais usados (LUSTOSA *et al*, 2008).

4.7 ÉSTER FENETIL DO ÁCIDO CAFEICO

O CAPE vem do CA, o qual pertence aos compostos fenólicos não-flavonoides, derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, constituídos por compostos aromáticos que apresentam uma cadeia lateral de três carbonos, C6-C3, tendo como diferença a adição de um componente de éster fenetílico, como visto na Figura 4 (NEVES, 2015; SANTOS, 2015).

Figura 4 - Estrutura química do Fenetil éster do ácido caféico



Fonte: SANTOS, 2015.

Recentes estudos compararam seus efeitos em células agressivas de câncer de mama e descobriram que o CAPE apresentou toxicidade, perfil apoptótico e parada do ciclo celular mais significativos do que o CA nas mesmas dosagens em até setenta vezes, com constatação de redução de migração, crescimento celular e inibição do ânion superóxido de maneira mais eficiente. Isso se deve a adição do componente de éster fenetílico, permitindo ao CAPE uma maior hidrofobicidade, ou seja, uma maior lipofilicidade. Essa modificação faz com que o CAPE seja cerca de 40 mil vezes mais lipossolúvel que seu antecessor, permitindo uma penetração eficiente na membrana lipídica e acesso ao interior da célula e organelas. Esse mecanismo de ação de compostos fenólicos gera interferência na produção de EROs, causada pela inibição das enzimas NOX na expressão do gene p53, levando a um aumento da apoptose e redução da migração celular (RUSSO *et al*, 2002; ADELMANN, 2005; PAGNAN *et al*, 2022).

4.8 RESULTADOS CLINICOS E LABORATORIAIS

Quase 95% dos níveis de CD44 em células com câncer de mama foram reduzidos ao serem tratadas com CAPE, demonstrando assim o efeito da autorregeneração. Em vários experimentos com própolis, como ocorrido à própolis turca, houve apoptose, a qual reduziu a viabilidade celular em quase 18% em casos de câncer de próstata; já o própolis português apresentou efeitos citotóxicos contra células com carcinoma renal; assim como o própolis vermelho inibiu o crescimento de linhagens de células leucêmicas. Esses exemplos mostram claramente os efeitos anticancerígenos de moléculas derivadas de substâncias naturais, inclusive o CAPE. Desse modo ainda existe a necessidade de novos estudos nesse sentido (KAPOOR, 2013).

A molécula também apresentou, através de seu mecanismo de ação antitumoral, como um inibidor potente e específico do NF- κ B, o qual é relatado como inibidor do processo de apoptose e promotor de proliferação celular, mantendo um perfil invasivo e migratório, associado à progressão tumoral. Outros pontos relatados que reforçam as características antineoplásicas foram a capacidade de realizar o sequestro do ânion superóxido e radicais DPPH, bem como a inibição da atividade da 5-lipooxigenase (5-LOX), e a produção de prostaglandina E2 (PGE2) estimulada por forbol miristato acetato (PMA) em células epiteliais orais humanas. (CUNHA, 2004; KAPOOR, 2013; SANTOS, 2015; BANDEIRA, 2017).

O CAPE demonstrou em testes com ratos a capacidade de inibir a migração de leucócitos induzida por carragenina no modelo de bolha de ar, assim como em um modelo de lesão vascular. A sua administração crônica foi capaz de reduzir a expressão de enzima cicloxigenase-2 (COX-2) e reestenose (proliferação neointimal), além de reduzir a inflamação respiratória induzida por ovalbumina em camundongos e a produção de EROs e malondialdeído induzida por TNF- α e TGF- β 1 em células epiteliais brônquicas e musculares lisas do trato respiratório. Ainda, a administração oral de CAPE melhorou a fibrose hepática induzida por álcool e a administração intraperitoneal melhorou a fibrose induzida por bleomicina em ratos. O CAPE melhorou o reparo de lesões isquêmicas da medula espinhal em coelhos e reduziu os níveis de malondialdeído (CUNHA, 2004; ADELMANN, 2005; BANDEIRA, 2017).

Estudos anteriores demonstraram que a administração de CAPE reduziu o dano oxidativo aos lipídios e aumentou a expressão de enzimas antioxidantes, que reduziram a formação de lesões induzidas por ciclos de isquemia e reperfusão (IR) no íleo, rins, coração e músculo esquelético de ratos em modelos de lesões isquêmicas e por queimadura. Além disso, a administração de CAPE reduziu a peroxidação lipídica e a síntese de EROs no plasma, rins e pulmões de ratos gravemente queimados. O efeito modulador do CAPE na COX-2, TNF- α , NOS-2 foi descrito havendo redução a translocação da subunidade p65 do NF- κ B ao núcleo, reduzindo a expressão e atividade da NOS-2 e os níveis de NO, PGE2 e TNF- α (BANDEIRA, 2017).

Os estudos elaborados por OMENE *et al* (2013) com o CAPE demonstram inibição das histonas deacetilases (HDAC), exercendo efeito terapêutico favorável em mulheres com câncer de mama avançado. Os achados revelaram que o tratamento com própolis, ou CAPE, não apenas diminui a expressão de receptores hormonais em células receptoras de hormônio positivas (HR+), mas também diminuem a expressão de proteínas ligadas ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células hormonal negativo (HR-) e p-Her2 em Her2+, o que pode contribuir para um resultado terapêutico favorável. Assim, apresentando diminuição dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e de progesterona (PR), sugerindo que esta diminuição da expressão poderia levar a efeitos anti-hormonais em terapia hormonal refratária. Dessa forma gerando uma patente no uso do CAPE no tratamento do câncer de mama.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os diversos estudos levantados para a elaboração deste trabalho, conclui-se que há diversos efeitos protetores exercidos pelo CAPE envolvendo a inibição da produção de EROs por NOX, bem como por outros mecanismos de ação. Apesar disso, são necessários mais estudos referentes ao CAPE e seus efeitos antioxidantes, bem como para outros compostos fenólicos, uma vez que ainda são necessárias mais informações sobre seu envolvimento com células neoplásicas e sistemas enzimáticos produtores de EROs.

REFERÊNCIAS

ADELMANN, J. **PRÓPOLIS: VARIABILIDADE COMPOSICIONAL, CORRELAÇÃO COM A FLORA E BIOATIVIDADE ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE.**

Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, CURITIBA, 2005.

Disponível em: <

<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/1249/julianaadelmann.pdf;jsessionid=3FF1978A539258ACCA551C762C32D4FA?sequence=1>>

Acesso em: 12/11/2022

AGGARWAL *et al.* Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. **Biomolecules** 2019 Nov 13; 9 (11): 735; doi:10.3390/biom9110735

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766246/>>

Acesso em: 06/11/2022

BANDEIRA, L. G. **Ácido cafeico fenetil éster antecipa as fases do reparo de úlceras de pressão em camundongo.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro/UERJ, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Rio de Janeiro, RJ, 2017

Disponível em:

<<https://www.btd.uerj.br:8443/bitstream/1/12800/1/Luana%20Graziella%20Bandeira%20Dissertacao%20completa.pdf>>

Acesso em: 27/10/2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [INCA]. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2020.**

Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-5-edicao.pdf> //>

Acesso em: 13/07/2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. **OMS e IARC lançam relatórios globais sobre o câncer.** FEV, 2020.

Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/oms-e-iarc-lancam-relatorios-globais-sobre-o-cancer> //>

Acesso em: 13/07/2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. **O que é câncer?** MAIO, 2022.

Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>

Acesso em 13/07/2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. **Vigilância de Câncer.** JUN, 2022.

Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/vigilancia>>

Acesso em 13/07/2022

CISDEM, 6º, 2016, Paraná. CONSIMP, 2016.

Disponível em:

<<https://eventosunioeste.unioeste.br/images/cosimp/anais/pages/artigos/13725.pdf>>

Acesso em: 09/09/2022

CUNHA, F. M. da. **Estudo dos efeitos de derivados do ácido caféico em modelos de inflamação in vitro e in vivo**. Florianópolis, 2004. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Florianópolis, SC, 2004.

<<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/86826/199965.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

Acesso em: 25/10/2022

FEPEG, 8º, 2014, Montes Carlos, MG.

Disponível em: <

http://www.fepeg2014.unimontes.br/sites/default/files/resumos/arquivo_pdf_anais/fepeg_metastase.pdf>

Acesso em: 18/11/2022

KAPOOR, S. Propolis and it's emerging anti-neoplastic effects: beyond its role in oral dysplasia. **Braz J Otorhinolaryngol**. JUL/AGO 2013.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/bjorl/a/gS7NwbxnN9MwBs3nxhCrGVD/?lang=pt&format=pdf>>

Acesso em: 09/09/2022

KITAMOTO *et al.* Inhibition of NADPH oxidase 2 induces apoptosis in osteosarcoma: The role of reactive oxygen species in cell proliferation. **Oncology Letters** 15: 7955-7962, March, 2018.

Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8291>>

Acesso em: 06/11/2022

LUSTOSA *et al.* PRÓPOLIS: ATUALIZAÇÕES SOBRE A QUÍMICA E A FARMACOLOGIA. **Rev. bras. farmacogn.** 18 (3) Set 2008.

Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/rbfar/a/x4sTg6wQWMW6zNLKfdp5hDb/?lang=pt>>

Acesso em: 17/11/2022

NEVES, P. D. O. **IMPORTÂNCIA DOS COMPOSTOS FENÓLICOS DOS FRUTOS NA PROMOÇÃO DA SAÚDE**. 2015. Monografia - (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa. 2015.

Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5241/1/PPG_15639.pdf>

Acesso em: 03/11/2022

OMENE *et al.* **PROPOLIS AND CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER AND USES THEREOF**. Applicant: NEW YORK UNIVERSITY [US/US]. Agent: FASHENA, Sarah, J. International Application Number: PCT/US20 12/038777. International Filing Date: 21 May 2012. International Publication Date: 24 Jan 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. **Câncer**. [OPAS], OUT 2020.

Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=Folha%20informativa%20atualizada%20em%20outubro%20de%202020&text=Uma%20caracter%C3%ADstica%20que%20define%20o,%C3%B3rg%C3%A3os%2C%20processo%20referido%20como%20met%C3%A1stase.>>

Acesso em: 13/07/2022

PAGNAN, A. L. **AVALIAÇÃO DO TEOR DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS EM FRUTAS, POLPA E NÉCTAR DE FRAMBOESA**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru – SP. 2017.

Disponível em: < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25149/tde-11112021-112933/publico/AnaLigiaPagnan.pdf> >

Acesso em: 04/11/2022

PAGNAN *et al.* Anti-tumour potential and selectivity of caffeic acid phenethyl ester in osteosarcoma cells. **Tissue and Cell** Volume 74, February 2022, 101705.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040816621002214?via%3Dihub>>

Acesso em: 02/11/2022

PIACENTINI, A. B. **NOVAS PERSPECTIVAS PARA A BIOLOGIA DO CÂNCER: COMPREENDENDO AS METÁSTASES**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro. 2012.

Disponível em: <

https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120556/piacentini_ab_tcc_rcla.pdf?sequence=1>

Acesso em: 18/11/2022

PIRES, B. R. B. **Avaliação do papel de NF- κ B na regulação de fatores de transcrição envolvidos com a transição epitélio-mesenquimal em modelos in vitro de câncer de mama**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva, 2014. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Avaliacao_do_papel_de_NF

-
KB_na_regulacao_de_fatores_de_transcricao_envolvidos_Pires_Bruno_Ricardo_Barrreto.pdf>

Acesso em: 18/11/2022

ROY *et al.* NADPH oxidases and cancer. **Clinical Science** (2015) 128, 863–875 (Printed in Great Britain) doi: 10.1042/CS20140542

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818486/>>

Acesso em: 06/11/2022

RUSSO *et al.* Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. **Fitoterapia**. 2002 Nov;73 Suppl 1:S21-9. doi: 10.1016/s0367-326x(02)00187-9. 2002.

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495706/>>

Acesso em 06/11/2022

SANTOS, J. A. F. dos. **Avaliação de estudos pré-clínicos de análogos sintéticos do fenetil ester do ácido caféico com potencial antitumoral**. 2015. Monografia (Graduação) – UFPB/CCS, João Pessoa, PB, 2015.

Disponível em:

<<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/933/1/JAFS18052015.pdf>>

Acesso em: 09/09/2022

SILVA, R. B. **Avaliação do efeito do éster fenetil do ácido caféico (CAPE) em modelos experimentais da Doença de Parkinson**. Ribeirão Preto, 2014. Tese (Doutorado em Toxicologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 2014.

Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-31102014-105854/publico/Tese_Completa_Original_2.pdf>

Acesso em: 09/09/2022

WANG *et al.* Cytoprotective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and catechol ring-fluorinated CAPE derivatives Against menadione-induced oxidative stress in human endothelial cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 14 (2006) 4879–4887. 2006.

Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089606002161>>

Acesso em: 05/11/2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. [WHO] 2022.

Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>

Acesso em: 13/07/2022

YOUSEFIAN, *et al.* The natural phenolic compounds as modulators of NADPH oxidases in hypertension. **Phytomedicine** Volume 55, Pages 200-213, March 2019.

Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711318302678?via%3Dihub>>

Acesso em: 06/11/2022