

ANÁLISE DOS EFEITOS DO ÁCIDO CAFEICO E OUTROS COMPOSTOS NATURAIS NO FUNCIONAMENTO DA PROTEÍNA CFTR E NA REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO ASSOCIADA À FIBROSE CÍSTICA

**VICTOR EMANUEL MIRANDA SOARES^{1,2*}, THIAGO INÁCIO TEIXEIRA DO
CARMO³, FERNANDA DOS ANJOS³, JONATHA WRUCK³, DÉBORA TAVARES
DE RESENDE E SILVA⁴**

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética de caráter autossômico recessivo determinada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Este gene é responsável por decodificar uma proteína de mesmo nome (CFTR) que age como um canal de cloreto (Cl⁻) na membrana de células de diversos tecidos e sistemas do corpo humano (KEREM et al, 1989; RIORDAN et al., 1989; KLIMOVA et al., 2017). O gene CFTR possui mais de 2000 mutações conhecidas sendo que todas elas afetam, em algum grau, o funcionamento da proteína CFTR (DE BOECK et al., 2014). O defeito funcional da CFTR prejudica o transporte de íons pelas membranas celulares o que, por sua vez, impede o adequado equilíbrio osmótico das secreções. Nesse sentido, as secreções das células afetadas se apresentam mais espessas, causando obstruções glandulares, falências de órgãos, prejuízo na depuração mucociliar das vias aéreas e infecções crônicas (MEHTA, 2008; CASTELLANI et al., 2019; TURCIOS, 2020).

A FC se manifesta em diversos sistemas do corpo, dentre os quais se destacam o respiratório, o gastrointestinal, e o reprodutor. Quanto ao sistema respiratório, o defeito da CFTR faz com que as secreções das células caliciformes do epitélio respiratório sejam mais espessas, o que, por sua vez, prejudica o *clearance* mucociliar (CANTIN et al., 2015; MOORE; TARRAN, 2018; XIE et al., 2018). O *clearance* mucociliar é uma importante ferramenta de eliminação de patógenos que entram em contato com as vias aéreas, uma vez que consiste no trabalho conjunto entre o muco produzido nas células caliciformes e o batimento dos cílios presentes no epitélio local. Como na FC o muco produzido é mais espesso e em menor quantidade, sua eliminação se torna dificultada, o que produz um

1 Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: victor.soares@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas

3 Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

4 Doutorado em Ciências, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó



ambiente propício à colonização bacteriana e inflamação crônicas (HAQ et al., 2016). Com o passar do tempo, a manutenção de tal ambiente hostil causa um remodelamento das vias aéreas que prejudica a função respiratória do paciente, mesmo que este já não esteja mais colonizado (BHAGIRATH et al., 2016; BROWN; WHITE; TOBIN, 2017; BERGERON; CANTIN, 2019).

No sistema gastrointestinal uma das principais manifestações clínicas e que merece maior destaque é a insuficiência pancreática exócrina. A obstrução dos ácinos e canálculos pancreáticos pelo muco espessado em função de uma proteína CFTR defeituosa faz com que os produtos exócrinos do órgão tenham dificuldade de alcançar o duodeno para realizar suas funções digestórias. Além disso, essa obstrução, ao longo do tempo, vai causando um remodelamento do epitélio pancreático que o faz, pouco a pouco, perder suas funções exócrinas e, a longo prazo, até mesmo endócrinas. Sendo assim, o paciente passa a necessitar da ingestão de enzimas pancreáticas por via oral para a correta digestão de lipídeos e, ainda, de uma dieta que evite a perda ponderal de peso por conta da má absorção de nutrientes (STALLINGS et al., 2008; SINGH; SCHWARZENBERG, 2017; BROWNELL; BASHAW; STALLINGS, 2019; OOI et al., 2019). Já no sistema reprodutor a principal manifestação clínica ocorre no sexo masculino e consiste na infertilidade secundária à agenesia do canal deferente (AHMAD; AHMED; PATRIZIO, 2013; DE SOUZA et al, 2018).

O tratamento da doença, no Brasil, ainda consiste no controle dos sintomas e das exacerbações e prevenção da infecção e inflamação crônicas (BHATT, 2013; DE BOECK; AMARAL, 2016; GHIGO et al., 2021). Atualmente existem novos fármacos, conhecidos como moduladores de CFTR, que agem diretamente na proteína defeituosa, tratando a doença pela sua maior base fisiopatológica. Esses medicamentos demonstraram-se seguros e muito eficazes na melhora da função pulmonar de pacientes com FC (BOYLE; DE BOECK, 2013; DE BOECK, 2016; BELL ET AL, 2020). No entanto, devido ao seu alto custo e baixa disponibilidade, principalmente fora dos países desenvolvidos, o acesso aos mesmos ainda é muito restrito e, portanto, privilégio de poucos. Sendo assim, é de suma importância o estudo de moléculas com potencial terapêutico para a FC que proporcionem uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes com baixo custo e, nesse sentido, surgem os compostos naturais, dentre os quais destacamos o *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE).

O CAPE é um composto derivado principalmente da própolis e que possui fortes capacidades antioxidantes, antiinflamatórias e antibacterianas, as quais o tornam um



composto de grande potencial terapêutico para a FC, uma vez que o estresse oxidativo, a inflamação crônica e a colonização bacteriana são responsáveis pela grande maioria dos efeitos deletérios da doença (YILDIRIM et al., 2007; KORISH; ARAFA, 2011; MURTAZA et al., 2014; MA et al., 2016; TOLBA et al., 2016; KARABOĞA et al., 2019).

2 OBJETIVOS

Apesar de todos os seus efeitos benéficos em postos-chave da fisiopatologia da FC, até o momento não existem estudos que avaliaram as ações do CAPE especificamente na doença. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é fornecer uma base teórica sólida para o início de tais estudos e, assim, enriquecer a literatura científica acerca do tema e melhorar o tratamento da doença e a qualidade de vida dos pacientes que a possuem.

3 METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão narrativa da literatura, explorando artigos que abordem detalhadamente os efeitos do estresse oxidativo, da inflamação e da infecção crônica nos pacientes com FC. Além disso, também são explorados os efeitos do CAPE nesses pontos, apontando sua importância como potencial terapêutico futuro para a doença. Por fim, é realizada a análise cruzada dos resultados das duas pesquisas para que possam ser observados os possíveis efeitos benéficos do estudo do CAPE em pacientes com FC.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultados, destacamos que o estresse oxidativo, a inflamação e a colonização bacteriana possuem grande relação com os efeitos deletérios da FC, sendo responsáveis pela maior parte dos sintomas e dos danos celulares e falências orgânicas (GALLI et al., 2012; HOLGUIN, 2013). O CAPE, por sua vez, mostrou fortes efeitos antioxidantes por meio da inibição de enzimas importantes para a produção de radicais livres, como a sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) e a mieloperoxidase (MOP) (ÖZYURT et al., 2004; GHANBARI et al., 2020; DICKERHOF et al., 2017). Já seus efeitos anti-inflamatórios residem principalmente na inibição da atividade da ciclooxigenase-2 (COX2), enzima que possui papel fundamental na cascata da inflamação (LEE et al., 2004; KARABOĞA et al., 2019). Por fim, CAPE mostrou reduzir a colonização bacteriana por bactérias comumente presentes em indivíduos com FC, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (PERUMAL;



MAHMUD; RAMANATHAN, 2015; PERUMAL; MAHMUD; ISMAIL, 2017; KEPA et al., 2018; DOS SANTOS et al., 2018).

No entanto, um dos problemas do CAPE é sua baixa biodisponibilidade, que pode ser melhorada por meio de pequenas modificações na molécula. Nesse sentido, vários compostos derivados do CAPE, com as mesmas ações terapêuticas, mas com melhores indicadores farmacocinéticos vem sendo testados, dentre os quais se destaca o FA-9, muito estudado na doença de Alzheimer (WAN et al., 2019) e na Doença Inflamatória Intestinal (MEI et al., 2020) e que, portanto, poderia ser testado na FC.

5 CONCLUSÃO

A partir do exposto, concluímos que CAPE apresentou consideráveis efeitos benéficos em pontos importantes da fisiopatologia da FC. A partir disso, nós postulamos que o CAPE se constitui como uma molécula com grande potencial terapêutico para a doença e que, portanto, merece ser testada diretamente em modelos da doença por meio de estudos pré-clínicos e clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, Asima; AHMED, Aysha; PATRIZIO, Pasquale. Cystic fibrosis and fertility. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 3, p. 167-172, 2013.

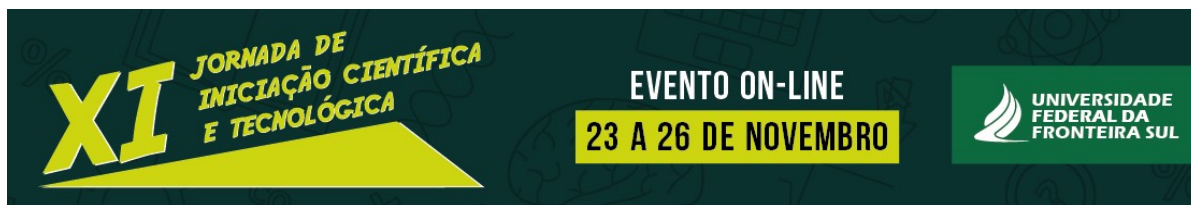
BELL, Scott C. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 65-124, 2020.

BERGERON, Christelle; CANTIN, André M. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. **Thieme Medical Publishers**, 2019. p. 715-726.

BHAGIRATH, Anjali Y. et al. Cystic fibrosis lung environment and Pseudomonas aeruginosa infection. **BMC pulmonary medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-22, 2016.

BHATT, Jayesh M. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. **European Respiratory Review**, v. 22, n. 129, p. 205-216, 2013.

BOYLE, Michael P.; DE BOECK, Kris. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 2, p. 158-163, 2013.



BROWN, Sheena D.; WHITE, Rachel; TOBIN, Phil. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Journal of the American Academy of PAs**, v. 30, n. 5, p. 23-27, 2017.

BROWNELL, Jefferson N.; BASHAW, Hillary; STALLINGS, Virginia A. Growth and nutrition in cystic fibrosis. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. **Thieme Medical Publishers**, 2019. p. 775-791.

CANTIN, André M. et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: pathogenesis and therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 14, n. 4, p. 419-430, 2015.

CASTELLANI, Carlo et al. Cystic fibrosis diagnosis in newborns, children, and adults. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. **Thieme Medical Publishers**, 2019. p. 701-714.

DE BOECK, Kris et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 13, n. 6, p. 674-680, 2014.

DE BOECK, Kris; AMARAL, Margarida D. Progress in therapies for cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. 662-674, 2016.

DE SOUZA, Denise Andréa Silva et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. **Andrology**, v. 6, n. 1, p. 127-135, 2018.

DICKERHOF, Nina et al. Oxidative stress in early cystic fibrosis lung disease is exacerbated by airway glutathione deficiency. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 113, p. 236-243, 2017.

DOS SANTOS, Joycy FS et al. In vitro e in silico evaluation of the inhibition of Staphylococcus aureus efflux pumps by caffeic and gallic acid. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 57, p. 22-28, 2018.

GALLI, Francesco et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 5, p. 690-713, 2012.

GHANBARI, Mahboubeh et al. Changes in nitric oxide synthase levels are associated with impaired cardiac function and tolerance to ischemia-reperfusion injury in male rats with transient congenital hypothyroidism. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, p. 1-9, 2020.

GHIGO, Alessandra et al. Dysfunctional Inflammation in Cystic Fibrosis Airways: From Mechanisms to Novel Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1952, 2021.

HAQ, Iram J. et al. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. **Thorax**, v. 71, n. 3, p. 284-287, 2016.



HOLGUIN, Fernando. Oxidative stress in airway diseases. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 10, n. Supplement, p. S150-S157, 2013.

KARABOĞA, İhsan et al. Caffeic acid phenethyl ester ameliorates pulmonary inflammation and apoptosis reducing Nf- κ β activation in blunt pulmonary contusion model. **Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 25, n. 5, p. 433-439, 2019.

KEPA, Małgorzata et al. Antimicrobial potential of caffeic acid against Staphylococcus aureus clinical strains. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

KEREM, Bat-sheva et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, 1989.

KLIMOVA, Blanka et al. Cystic fibrosis revisited—a review study. **Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 102-109, 2017.

KORISH, Aida Abdelhamid; ARAFA, Maha Mohamed. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 332-338, 2011.

LEE, Ki Won et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression and restoration of gap junction intercellular communication in H-ras-transformed rat liver epithelial cells by caffeic acid phenethyl ester. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1030, n. 1, p. 501-507, 2004.

MA, Yuan et al. Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 101, p. 163-175, 2016.

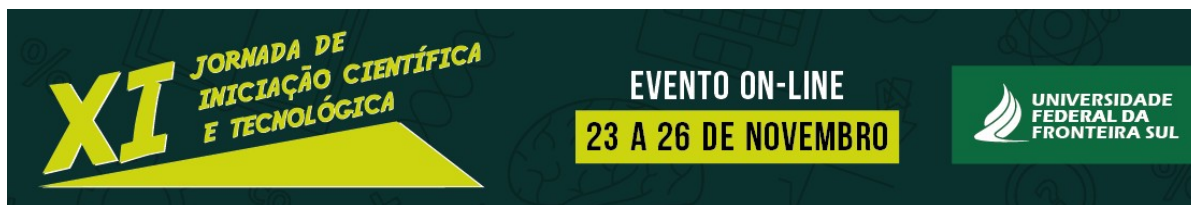
MEHTA, Anil. Cystic fibrosis as a bowel cancer syndrome and the potential role of CK2. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 316, n. 1, p. 169-175, 2008.

MEI, Yu et al. FA-97, a new synthetic caffeic acid phenethyl ester derivative, ameliorates DSS-induced colitis against oxidative stress by activating Nrf2/HO-1 pathway. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2969, 2020.

MOORE, Patrick J.; TARRAN, Robert. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis lung disease. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 22, n. 8, p. 687-701, 2018.

MURTAZA, Ghulam et al. Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

OOI, Chee Y. et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. **BMC pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2019.



ÖZYURT, Huseyin et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. **Clínica Chimica Acta**, v. 339, n. 1-2, p. 65-75, 2004.

PERUMAL, S.; MAHMUD, R.; RAMANATHAN, S. Anti-infective potential of caffeic acid and epicatechin 3-gallate isolated from methanol extract of *Euphorbia hirta* (L.) against *Pseudomonas aeruginosa*. **Natural product research**, v. 29, n. 18, p. 1766-1769, 2015.

PERUMAL, Shanmugapriya; MAHMUD, Roziahaman; ISMAIL, Sabariah. Mechanism of action of isolated caffeic acid and epicatechin 3-gallate from *Euphorbia hirta* against *Pseudomonas aeruginosa*. **Pharmacognosy magazine**, v. 13, n. Suppl 2, p. S311, 2017.

RIORDAN, John R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 1989.

SINGH, Vikesh K.; SCHWARZENBERG, Sarah Jane. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, p. S70-S78, 2017.

STALLINGS, Virginia A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 5, p. 832-839, 2008.

TOLBA, Mai F. et al. Caffeic acid phenethyl ester: a review of its antioxidant activity, protective effects against ischemia-reperfusion injury and drug adverse reactions. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 56, n. 13, p. 2183-2190, 2016.

TURCIOS, Nelson L. Cystic fibrosis lung disease: An overview. **Respiratory care**, v. 65, n. 2, p. 233-251, 2020.

WAN, Ting et al. FA-97, a new synthetic caffeic acid phenethyl ester derivative, protects against oxidative stress-mediated neuronal cell apoptosis and scopolamine-induced cognitive impairment by activating Nrf2/HO-1 signaling. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019.

XIE, Yuliang et al. Mucociliary transport in healthy and cystic fibrosis pig airways. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. Supplement 3, p. S171-S176, 2018.

YILDIRIM, Ozlem et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on treatment of experimentally induced methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis in a rabbit model. **Cell biochemistry and function**, v. 25, n. 6, p. 693-700, 2007.

Palavras-chave: Fibrose Cística. CAPE. Inflamação. Estresse Oxidativo.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2020-0102

Financiamento UFFS