

Os benefícios do ácido ferúlico isolado da própolis: efeito antioxidante e sua ação no organismo

Autores: Emanuelle Cantolini Zamoner¹, Vanessa Leiria Campo²

Colaboradores: Júlio Cezar Borella³

^{1,2,3}Centro Universitário Barão de Mauá

¹manu.zamoner@gmail.com (Fármacia), ²vanessa.campo@baraodemaua.br

Resumo

O ácido ferúlico encontrado na própolis apresenta diversos benefícios à saúde. Dentre eles, vale destacar seu efeito neuroprotetor, sua ação antioxidante na fotoproteção solar e atuação antienvhecimento na pele, e seu potencial antitumoral, particularmente no câncer de mama e de próstata. Portanto, este trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão sistemática a partir da compilação e descrição de artigos que apontem os benefícios do ácido ferúlico. O levantamento de artigos foi realizado nas plataformas Scielo, Pubmed, Google acadêmico, abrangendo o período de 2002 a 2023, utilizando como parâmetro de busca as palavras-chave ácido ferúlico, efeito antioxidante, ação neuroprotetora e atividade antitumoral.

Introdução

Na Alemanha, no ano de 1887, o químico Félix Hoffman criou o primeiro fármaco sintético derivado do ácido acetilsalicílico, realizando modificações estruturais sobre o princípio ativo salicina, extraído das cascas do Salgueiro (*Salix alba*). A partir desse momento, houve um crescimento nos estudos e pesquisas que marcaram o início de uma nova vertente para o desenvolvimento de fármacos. (Watkins, 2009)

Com isso, deu-se início ao desenvolvimento de princípios ativos sintéticos semelhantes às moléculas oriundas da natureza, porém mais puros e isolados, com mecanismo de ação capaz de atuar de forma específica e com eficiência em baixas concentrações. Por outro lado, o grau de pureza dos produtos naturais era pouco, sendo necessárias doses mais elevadas para demonstração dos efeitos farmacológicos, de acordo com as propriedades físico-químicas da molécula ativa de interesse. (Watkins, 2009)

Logo, a vertente de fármacos específicos aumentou, buscando em um primeiro momento, entender o mecanismo de ação da doença no organismo e o estudo da estrutura do receptor ou outro alvo responsável pela ação. Assim, o fármaco seria modificado para se adaptar melhor

à estrutura do alvo, com base no reconhecimento específico entre molécula e receptor. Esse efeito pode ser elucidado por meio do famoso modelo denominado “chave-fechadura”, proposto por Emil Fischer em 1894, o qual elucida a maneira de interação dos princípios ativos com os receptores do organismo.

Entretanto, considerando a interação das moléculas sintéticas com os receptores, as reações adversas causadas por muitos medicamentos podem ser justificadas pela interação do fármaco com outros tipos de receptores além daquele que seria o alvo principal. Atualmente, cada vez mais as pessoas estão em busca de produtos e alimentos naturais, essa tendência também se expande para a classe de fármacos, aumentando a procura por mais medicamentos que, em sua composição, possuam princípios ativos naturais, com maior especificidade, pureza e menor ocorrência de efeitos colaterais.

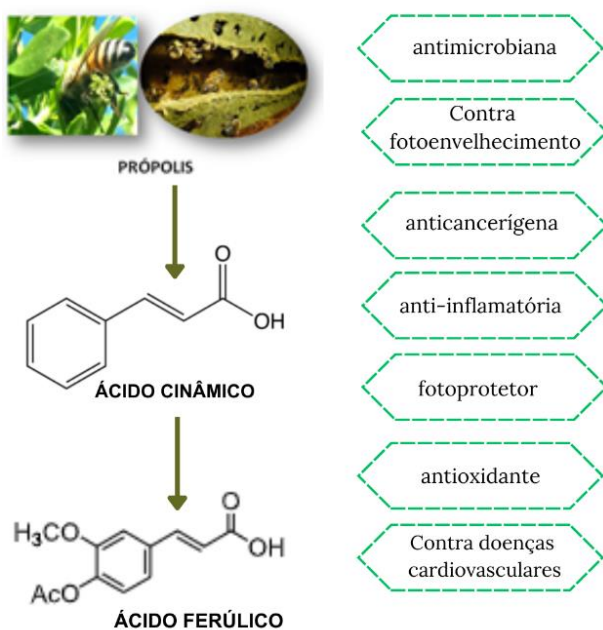
Neste contexto, a própolis representa um produto natural de grande importância, tendo em vista que apresenta várias propriedades terapêuticas. Produzida por abelhas do gênero *Apis mellifera L.*, a própolis bruta é utilizada por elas como uma barreira protetora antisséptica para a colmeia, possuindo em sua composição 50% de resina, 30% de cera, 10% de óleo essencial, 5% de pólen e mais 5% de outros compostos orgânicos (Pereira *et al.*, 2015). Contudo, sabe-se que por ser um produto natural, há diferentes origens botânicas e muitas variações em seus componentes químicos, o que resulta em variações distintas, tais como a própolis verde e a amarela.

A própolis verde é nativa do Brasil e possui dentre seus muitos componentes um composto fenólico, sendo ele o destaque deste estudo, denominado ácido ferúlico, o qual possui propriedades neuroprotetoras, antidiabéticas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, hematoprotetoras e antineoplásticas (Dedek *et al.*, 2019) (Figura 1)

Os compostos fenólicos são encontrados em várias espécies do reino vegetal, possuindo em sua estrutura geral um anel benzênico, um grupamento carboxílico e um ou mais grupamentos hidroxila e/ou metoxila. Essa estrutura confere a essas substâncias a atividade antioxidante.

Por conseguinte, dentre esses compostos fenólicos, destaca-se a classe do ácido cinâmico, que representa o arranjo químico de origem do ácido ferúlico descrita por Soares (2002).

Estruturado com nove átomos de carbono (C6-



C3), seis que formam um anel benzênico e 3 constituindo uma cadeia lateral. (Figura1).

Figura 1 – Propriedades terapêuticas da própolis e do seu constituinte ácido ferúlico.

Fonte: Os autores

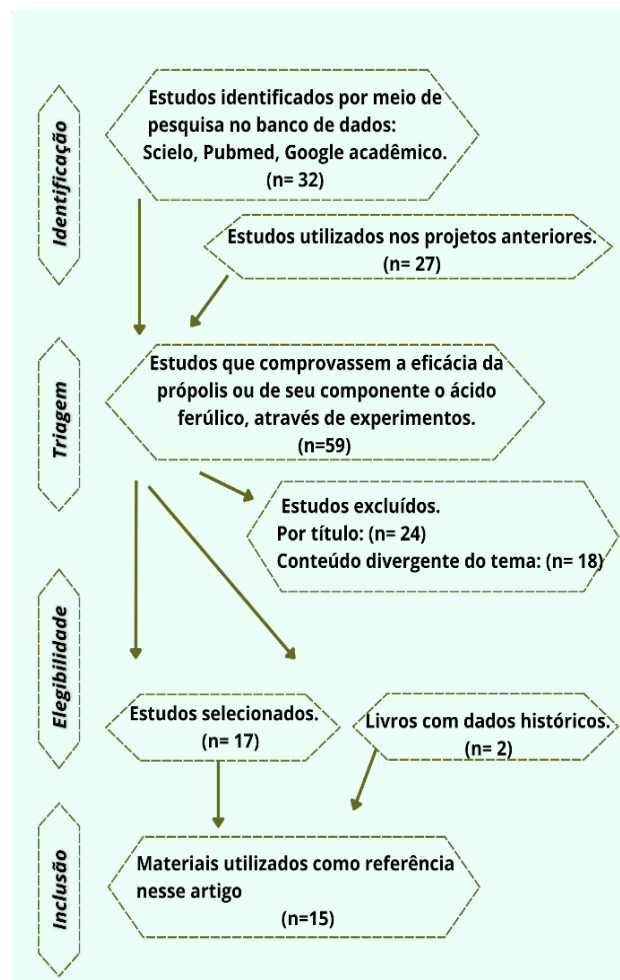
Com base no exposto, este trabalho apresenta as propriedades terapêuticas decorrentes do uso da própolis e do ácido ferúlico, considerado um de seus principais constituintes.

Objetivos

O objetivo desse trabalho é apresentar uma revisão a partir da compilação de estudos que, através de ensaios biológicos, comprovaram os benefícios e propriedades terapêuticas decorrentes do uso da própolis e do ácido ferúlico.

Material e Métodos

Essa revisão bibliográfica utilizou com metodologia a pesquisa do histórico da obtenção dos medicamentos, assim como de trabalhos científicos que possuíssem testes para comprovação de seus benefícios. Tal pesquisa foi realizada por levantamento de artigos científicos nas plataformas Scielo, Pubmed, Google acadêmico, abrangendo artigos publicados dentre os anos de 2002 a 2023, utilizando como parâmetro de busca as palavras-chave ácido ferúlico, efeito antioxidante, ação neuroprotetora e atividade antitumoral. Logo, os estudos encontrados com essas palavras foram filtrados e selecionados aqueles que descrevessem as propriedades da própolis e do ácido ferúlico. Da mesma forma, a apuração desses artigos buscou a comprovação da eficácia por meio de testes que serão discutidos nesta revisão. Em outras palavras, os artigos que não apresentassem comprovação científica da efetividade foram excluídos e desconsiderados. Conforme



apresentado em fluxograma. (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma de revisão de literatura.

Fonte: Os autores

Discussão

Efeito neuroprotetor da própolis

O pilocarpino é um agonista colinérgico e seus sintomas em ratos se assemelham aos efeitos de uma convulsão em humanos, devido ao fato de ser um alcaloide parassimpático. A epilepsia possui muitas causas, sendo algumas delas os fatores genéticos, o estresse oxidativo e a excitotoxicidade causada pelo neurotransmissor glutamato, resultando em desequilíbrio intracelular do metabolismo.

Atualmente, o medicamento valproato de sódio é utilizado como anticonvulsivante, pois sua ação consiste em aumentar a liberação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico, conhecido pela sigla inglesa GABA (Gamma-AminoButyric Acid), visando reduzir a excitação neuronal e diminuir a incidência de toxicidade quando comparado com os outros medicamentos no mercado farmacêutico. Entretanto, há relatos de severa hepatotoxicidade sendo, os pacientes tratados com essa medicação, mais suscetíveis a doenças nos ossos, como osteoporose e doença do metabolismo do osso. (Mannaa *et al.*, 2011)

Como Shimazawa *et al.* (2005), puderam comprovar em seu trabalho, a própolis possui um efeito neuroprotetor, pois age inibindo o estresse oxidativo. Mannaa *et al.* (2011) propuseram em sua pesquisa a comparação e avaliação das qualidades antioxidantes do óleo de peixe e da própolis para avaliar o desempenho de ambos.

No trabalho de Mannaa *et al.* (2011), houve a divisão em 7 grupos de ratos e os efeitos foram analisados durante 6 meses; o primeiro foi designado como grupo controle (sem medicamento convulsionante); ao segundo grupo foi administrado o pilocarpino e somente óleo de peixe por via oral; o terceiro grupo foi tratado com própolis (dissolvido em solução salina quente) por via oral, e não houve registro de mortes nesses dois grupos durante os meses de tratamento; ao quarto grupo foi administrado o medicamento convulsionante, sendo esse o grupo de controle das convulsões, ou seja, receberia apenas o pilocarpino. Assim sendo, durante esses meses, foram observados tremores na cabeça e no corpo, coceira, salivação, movimento crônico da mandíbula, perda de peso severa e 50% do grupo pereceu entre o 3º e 5º mês de estudo. O quinto grupo recebeu o pilocarpino e valproato via oral, resultando em perecimento de 33,3 % de ratos entre o mês 4 e 6; ao sexto grupo foi administrado o convulsionante, valproato combinado com óleo de peixe oral, resultando em 16,6% de mortes; no

sétimo grupo houve 8,3% de mortalidade, sendo administrado o medicamento convulsionante e valproato com própolis oral.

Por meio desses resultados, foi comprovada a eficiência da combinação de Valproato com óleo de peixe ou com própolis, pois os mesmos se mostram eficazes contra o estresse oxidativo. Logo, conclui-se que o óleo de peixe e a própolis proporcionam efeito neuroprotetor contra distúrbios cerebrais causados pelo pilocarpino, assim como a proteção contra efeitos colaterais do Valproato, tal qual a osteoporose. (Mannaa *et al.*, 2011).

A atividade da própolis está ligada aos seus componentes, sendo seus compostos fenólicos, responsáveis por controlar os radicais livres que causam estresse oxidativo, podendo levar à indução da inativação da síntese do glutamato, resultando em uma excitação anormal do neurotransmissor GABA.

Em outro estudo, Cinthia Silveira (2015) buscou comprovar os efeitos neurocomportamentais e o estresse oxidativo em ratos tratados com extrato etanólico de própolis amarela. No final do estudo foi possível comprovar a eficácia da própolis sobre os ratos analisados e relatou-se uma diminuição dos efeitos adversos, quando comparado aos ratos que estavam sob efeitos de benzodiazepínicos e ansiolíticos. Da mesma forma, segundo Shimazawa *et al.* (2005), a propriedade antioxidativa da própolis verde resultou em um efeito neuroprotetor nos testes *in vitro*, contra peroxidação lipídica e produção de radicais livres, e *in vivo* contra lesão isquêmica.

Ácido ferúlico e seu efeito fotoprotetor

Em formulações cosméticas de fotoproteção, são muito utilizadas substâncias com propriedades antioxidantes para preservação da mesma, fazendo com que ela não oxide. Em alguns casos o ácido ferúlico, considerado um potente antioxidante, também pode ser utilizado para atuar na pele como um agente antienvelhecimento, combatendo os radicais livres responsáveis por provocarem o estresse oxidativo que resulta em diversos danos ao organismo.

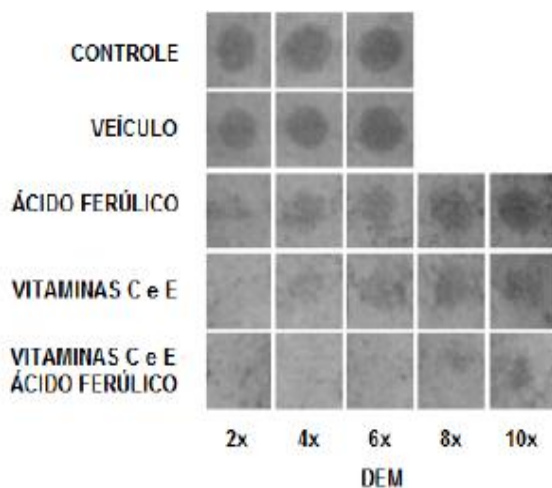
Entretanto, segundo o estudo realizado por Peres (2015), por ter propriedades antioxidantes e fotoprotetora o ácido ferúlico foi testado comprovando o aumento de aproximadamente 90% na atividade antioxidante *in vitro* das formulações. Esse potencial é ocasionado pela redução do composto químico 2,2-difenil-1-picrilhidrazil também conhecido como DPPH (radical livre orgânico), pois a molécula do

composto reagirá e receberá um hidrogênio do ácido, com isso a quantidade de DDPH será consequentemente reduzida, levando à diminuição dos valores de absorbância. Assim, verificou-se um aumento do fator de proteção solar FPS e do fator de proteção UVA em testes in vivo, e em testes ex vivo, sendo possível também a observação do aumento da atividade antioxidante natural da pele.

As formulações fotoprotetoras possuem dois mecanismos distintos de proteção, sendo eles por meio de filtros químicos, que absorverão a radiação UV e os filtros físicos que são partículas, responsáveis por refletirem os raios UV. A absorção pelos filtros químicos irá reduzir a energia da radiação, dissipando-a em forma de calor; por outro lado, a reflexão que ocorre pelos filtros físicos/ inorgânicos, se dá devido às partículas desses filtros ficarem dispersas na formulação, de modo que quando entram em contato com a radiação, refletem e espalham, evitando que ela seja absorvida. (Peres, 2015)

Seguindo tal pressuposto, a pesquisadora Peres (2015), realizou alguns testes para entender os benefícios do ácido ferúlico em relação aos fotoprotetores. Dentre eles está a prevenção da formação de eritema, o qual consiste em aplicar a amostra em uma área e irradiar com radiação UV. As formulações com ácido ferúlico, vitamina C e E evitaram por mais tempo a formação de eritema. (Figura 3.) Logo, entende-se que o ácido ferúlico pode proporcionar níveis de proteção contra os malefícios da radiação UV. Os fotoprotetores do estudo foram produzidos em triplicatas e utilizado como filtro solar apenas octil triazona e bemotrizinol em suas concentrações máximas.

Figura 3 – Grau de formação de eritema com aplicação tópica de vitaminas e do ácido ferúlico.



Fonte: PERES, Daniela D'Almeida. Ácido ferúlico em protetores solares: desenvolvimento e eficácia

multifuncional in vitro, ex vivo e in vitro. 2015. 168 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-03092015-075933/publico/Daniela_Dalmeida_Peris_DO_Original.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-03092015-075933/publico/Daniela_Dalmeida_Peris_DO_Original.pdf). Acesso em: 12 jun. 2023.

Em relação ao fator de proteção solar, foram observados aumentos de valores de absorbância que abrangem tanto a região do UVB como a região do UVA. Com base em valores de FPS observados na formulação com os dois filtros citados anteriormente e o agente antioxidante, foi possível observar um fator de 58%. Da mesma forma, quando o ácido ferúlico foi associado ao octil triazona (filtro químico exclusivamente UVB) houve um aumento na fotoproteção de UVA. (Peres, 2015)

Atividade antitumoral

As células cancerígenas são oriundas de mutações que ocorrem nas células do organismo possuindo uma proliferação extremamente rápida e desenfreada. Com isso, o sistema imunológico não consegue reconhecer e impedir tal proliferação na mesma velocidade sem um auxílio exógeno, ou seja, algo que não seja do organismo.

Com base em pesquisas conduzidas por Rodrigues *et. al.* (2021), verificou-se que a própolis verde possui atividades antitumorais. Foram realizados testes com três compostos isolados da própolis que conseguem seletivamente inibir a enzima “aldo-keto reductase family 1 member C3” (AKR1C3), encontrada excessivamente em casos de câncer hormônio dependentes como o de mama e de próstata. Estes três compostos inibidores de AKR1C3 são artepilina C, drupanina, bacarina, a partir dos quais, os pesquisadores do estudo também realizaram a síntese de novos derivados por meio do acoplamento com diferentes aminoácidos. Dentre os 23 derivados sintéticos obtidos, 10 demonstraram melhor atividade antitumoral em comparação aos 3 compostos isolados da própolis sem a reação de acoplamento.

As moléculas derivadas da drupanina apresentaram resultados mais promissores que as correspondentes derivadas da bacarina e artepilina C. Esses compostos conjugados agiram em células MCF-7, as quais são hormônio dependentes e possuem receptores de estrogênio. Com isso, houve uma queda significativa da formação de novas células da linhagem MCF-7, confirmando que esses

compostos derivados da própolis são capazes de inibir a sobrevivência e proliferação das células MCF-7, confirmando a atividade citotóxica destes compostos (Rodrigues *et. al.*, 2021).

Conclusões

Com base na compilação dos estudos demonstrados, foram evidenciados relevantes propriedades terapêuticas decorrentes do uso da própolis e do ácido ferúlico, como atividades neuroprotetora, fotoprotetora e antitumoral. Tais resultados evidenciam o potencial destes produtos naturais para o desenvolvimento de novos medicamentos com maior eficácia e menor ocorrência de efeitos colaterais.

Referências

- CARVALHO, L. G. .; LEITE, S. da C. .; COSTA, D. de A. F. . Principais fitoterápicos e demais medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e depressão. **Revista de Casos e Consultoria**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 1-17. 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25178>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- CASTALDO, Stefano; CAPASSO, Francesco. Propolis, anoldremedyused in modern medicine. **Fitoterapia**, [s.l.], v. 73, p. 1-6, nov. 2002. Elsevier. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X02001855>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- DEDEK, K.; KACZMAREK, J.R.; NEBESNY E.; KOWALSKA G. Characteristic sand biological properties of ferulic acid. **Biotechnologyand Food Science**, [s.l.], v.83, n1, p.71-85, mar.2019. **Biotechnologyand Food Science**. DOI: <http://dx.doi.org/10.34658/BFS.2019.83.1.71-85>. Disponível em: <https://eczasopisma.p.lodz.pl/BFS/article/view/234> Acesso em: 16 jun. 2023
- GRIFFENHAGEN, George B. Great Moments in Pharmacy: Development of the Robert Thorn Series Depicting Pharmacy's History. **Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington,D.C. : 1996)**, v. 42, n. 2, p. 170-182. 2002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/1143808_1_Great_Moments_in_Pharmacy_Development_of_the_Robert_Thorn_Series_Depicting_Pharmacy's_History/citation/download . Acesso em: 03 mar. 2024
- LI, Y-J; XUAN, H-Z; SHOU, Q-Y; ZHAN, Z-G; LU, X; HU, F-L. Therapeutic effects of propolis essential oil on anxiety of restraint-stressed

mice. **Human & Experimental Toxicology**, [s.l.], v. 31, n. 2, 14 jun. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0960327111412805>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672965/>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LUSTOSA, Sarah R.; GALINDO, Alexandre B.; NUNES, Lívio C. C.; RANDAU, Karina P.; ROLIM NETO, Pedro J.. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 447-454, set. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2008000300020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbfar/a/x4sTg6wQWMW6zNLKfdp5hDb/>. Acesso em: 12 fev. 2023.

MANNAA, Fathia; EL-SHAMY, Karima A.; EL-SHAIKH, Kamal A.; EL-KASSABY, Mahitab. Efficacy of fish liver oil and propolis as neuroprotective agents in pilocarpine epileptic rats treated with valproate. **Pathophysiology**, [s.l.], v. 18, n. 4, set. 2011. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2011.04.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621986/>. Acesso em: 11 fev. 2023.

MENEZES, H.. PRÓPOLIS: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. **Arquivos do Instituto Biológico**, [s.l.], v. 72, n. 3, p. 405-411 jul. 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1808-1657v72p4052005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/aib/a/FmZnZDD5zCqgCBjMmcgdJmf/?lang=pt>. Acesso em: 11 fev. 2023.

PAIVA, Livia Brenelli de; GOLDBECK, Rosana; SANTOS, Wanderley Dantas dos; SQUINA, Fabio Marcio. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 49, p. 395-411 ,07 jun. 2013. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502013000300002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjps/a/CGvWdYQBcVpYJ64xxtbTtqR/?format=html>. Acesso em: 10 mar. 2023.

PEREIRA, D.S.; FREITAS, C.I.A.; FREITAS, M.O.; MARACAJÁ, P.B.; SILVA, J.B.A.; SILVA, R.A; SILVEIRA, D.C.Histórico e principais usos da própolis apícola. **Agropecuária Científica no Semiárido**. v 11, n. 2, p. 01-21 abr./jun., 2015. Disponível em: UFCG - Universidade Federal de Campina Grande. Centro de Saúde e Tecnologia Rural – CSTR. Campus de Patos – PB. www.cstr.ufcg.edu.br. Acesso em: 10 jun. 2023

PERES, Daniela D'Almeida. **Ácido ferúlico em protetores solares: desenvolvimento e eficácia multifuncional in vitro, ex vivo e in vitro.** 2015. 168 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-03092015-075933/publico/Daniela_Dalmeida_Peris_DO_Original.pdf. Acesso em: 12 jun. 2023.

RODRIGUES, Débora Munhoz; PORTAPILLA, Gisele Bulhões; SICCO, Gabriel Soubihe de; SILVA, Iris Fraioli Reis da; ALBUQUERQUE, Sergio de; BASTOS, Jairo Kenupp; CAMPO, Vanessa Leiria. Novel synthetic derivatives of cinnamic and p-coumaric acids with antiproliferative effect on breast MCF-7 tumor cells. **Natural Product Research.** [s.l.], v. 37, n. 24, p. 4210-4220, fev. 2023. DOI: 10.1080/14786419.2023.2177992 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36799539/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

RODRIGUES, Débora Munhoz; PORTAPILLA, Gisele Bulhões; SILVA, Guilherme Martins; DUARTE, Andressa; ROTTA, Cristiana Gonçalves; SILVA, Carlos Henrique Tomich de Paula da; ALBUQUERQUE, Sérgio de; BASTOS, Jairo Kenupp; CAMPO, Vanessa Leiria. Synthesis, antitumor activity and in silico analyses of amino acid derivatives of artemisinin, drupanin and baccharin from green propolis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry.** [s.l.], v. 47, p. 1-14, ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116372>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454129/>. Acesso em: 11 fev. 2023.

SHIMAZAWA, Masamitsu; CHIKAMATSU, Satomi; MORIMOTO, Nobutaka; MISHIMA, Satoshi; NAGAI, Hiroichi; HARA, Hideaki. Neuroprotection by Brazilian Green Propolis against In vitro and In vivo Ischemic Neuronal Damage. Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 201-207, jun. 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/neh078>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1142190/>. Acesso em: 15 fev. 2023.

SILVEIRA, Cinthia Cristina Souza de Menezes da. **Efeitos neurocomportamentais e no estresse oxidativo em ratos tratados com extrato etanólico de própolis amarela.** 2015. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências

Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém - Pa, 2015. Disponível em: <https://www.ppgcf.propesp.ufpa.br/index.php/br/teses-e-dissertacoes/12-teses-e-dissertacoes/dissertacoes/38-2015>. Acesso em: 11 fev. 2023.

WATKINS, Elizabeth Siegel. From history of pharmacy to pharmaceutical history. **Pharmacy in history**, [s.l.], v. 51, n. 1, p. 3-13 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027914/>. Acesso em 07 fev. 2024