

# Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field

## PORTUGUES - ácido ferúlico e seus derivados: moléculas com potencial aplicação no domínio farmacêutico

### RESUMO

O ácido ferúlico é um ácido fenólico amplamente distribuído sem vegetal reino. ELE apresenta uma ampla gama de potenciais efeitos terapêuticos úteis sem tratamento do câncer, diabetes, doenças pulmonares e cardiovasculares, bem como efeitos hepáticos, neuro e fotoprotetores, atividades antimicrobianas e anti-inflamatórias. O potencial farmacêutico do ácido ferúlico pode ser atribuído à sua capacidade em sequestrar radicais livres. No entanto, estudos recentes revelaram que o ácido ferúlico apresenta propriedades farmacológicas, sua além da atividade antioxidante, como uma capacidade de inibir competitivamente a HMG-CoA redutase e ativar a glucoquinase, contribuindo para a redução da hipercolesterolemia e hiperglicemia, respectivamente. A revisão presente aborda as fontes dietéticas de ácido ferúlico, o perfil farmacocinético, os mecanismos de ação como antioxidante e efeitos terapêuticos sem tratamento e prevenção de várias doenças, de modo a proporcionar base para uma compreensão dos seus mecanismos de ação, bem como os seus potenciais farmacêuticos.

**Unitermos:** Ácido ferúlico / Propriedades. Ácido ferúlico / Atividade antioxidante. Ácido ferúlico / Fontes dietéticas. Ácido ferúlico / Efeitos terapêuticos. Produtos Naturais. Farmacognosia.

---

### INTRODUÇÃO

Os antioxidantes naturais exibem potencial terapêutico para uma variedade de doenças, tais como câncer, diabetes, e doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Kayahara *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2003; Soobrattee *et al.*, 2005), onde os radicais livres desempenham um papel fundamental em desenvolvimento (Prior *et al.*, 1998). Recentemente tem havido um aumento de interesse público e científico em empregar antioxidantes naturais em vez de antioxidantes sintéticos, devido aos seus efeitos potenciais adversos para a saúde que podem incluir carcinogenicidade (Ito *et al.*, 1983; Würtzen, 1990; Osawa *et al.*, 1990).

Antioxidantes encontrados em vegetais podem atuar como sequestradores, agentes redutores, inibidores de enzimas, agentes quelantes de metal ou captadores de radicais livres (Wang *et al.*, 2000). Fenóis são amplamente distribuídos no reino vegetal e dieta legumes. Não são encontrados em concentrações significativas em frutas, legumes e bebidas e têm sido apontados como antioxidantes eficazes (Clifford, 1999; Pimentel *et al.*, 2005).

Ácido ferúlico ([Figura 1](#)) é um dos ácidos fenólicos mais abundantes em plantas e pode ser encontrado em concentrações elevadas em alimentos tais como feijão marinha, farelo de milho, farelo de trigo, beringela, alcachofra e beterraba (Rosazza *et al.*, 1995; Kroon *et al.*, 1997; Rechner *et al.*, 2001; D'archivio *et al.*, 2007). Ela pode ser encontrada livre, dimerizada ou esterificada com proteínas e polissacarídeos na parede celular, tais como arabinoxilanos em gramíneas e xiloglucanas em bambu (Iiyama *et al.*, 1994; Rumbold *et al.*, 2003; Fazary, Ju, 2007). Ácido ferúlico (FA) é um componente importante biológico e estrutural da parede da célula da planta. Devido à sua capacidade para interromper reações em cadeia de radicais por ressonância seguido por polimerização, FA oferece proteção contra a radiação UV e é responsável por polissacarídeos de ligação cruzada e outros polímeros da parede celular (Sánchez *et al.*, 1996, Kroon *et al.*, 1999, Santos *et al.*, 2008).

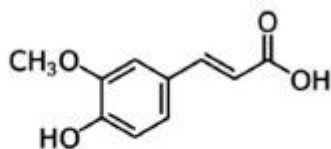


FIGURE 1 - Chemical structure of ferulic Acid (FA).

AA pode ser obtido a partir de paredes celulares de plantas via química alcalina (Taniguchi *et al.*, 1999) ou tratamentos que empregam biotecnológicas feruloil esterases (EC 3.1.1.73) uma subclasse das carboxilesterases produzidas por microorganismos que são capazes de hidrolisar as ligações éster formadas entre a parede celular polissacarídeos e FA ou seus dímeros, mas é necessária mais investigação para fazer rota biotecnológica economicamente atraente (Faulds *et al.*, 1997; Kroon *et al.*, 1999; Wong, 2005; Damásio *et al.*, 2012). Estas enzimas têm sido produzidos e purificados a partir de uma vasta gama de microorganismos, incluindo bactérias e fungos, tais como *Pseudomonas fluorescens*, *Penicillium funiculosum*, *Talaromyces stipitatus*, *Aspergillus niger* (Faulds *et al.*, 1995; De Vries *et al.*, 2002).

FA tem recebido grande atenção na pesquisa oriental, onde ele tem sido usado como um antioxidante em aditivos alimentares no Japão (Itagaki *et al.*, 2009) e, especialmente, em estudos médicos na China depois de ter sido provado ser um componente eficaz de ervas medicinais utilizadas pelos chineses medicina tradicional, como *Angélica sinensis*, *A. cimicifuga* e *A. heracleifolia lignsticum chuangxiong* (Sakai *et al.*, 1999). FA pode ser absorvida pelo intestino delgado e excretado na urina, em que a eficácia terapêutica é dependente das suas concentrações fisiológicas e propriedades farmacocinéticas, que incluem absorção, distribuição, metabolismo e excreção de metabolitos (Choudhury *et al.*, 1999). O presente artigo atualiza as propriedades terapêuticas da FA, revendo suas fontes, mecanismos de ação e farmacocinética, a fim de fornecer informações concisas para os pesquisadores interessados no campo.

## fontes naturais

FA [3- (4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-enóico] pode ser encontrado como um monómero, dímero, oligómero livre ou fazendo-se polímeros, ligado de forma covalente através de ligações éster com polissacáridos, glicoproteínas e poliaminas, bem como éter ligado à lignina (Duran, Padilla, 1993; Bourne, Rice-Evans, 1998; Kroon *et al.*, 1999). FA tem dois isómeros: *cis* (líquido oleoso amarelo) e *trans* (cristais brancos), a última correspondente a 90% da sua ocorrência natural (Fulcher, 1983). É sintetizada na via do chiquimato / fenilpropanóide principalmente a partir de L-fenilalanina, ou em gramas de L-tirosina ( [Figura 2](#) ). O caminho de fenilpropanóide começa com desaminação de L-fenilalanina para a produção de ácido cinâmico, uma reacção catalisada por fenilalanina amónia-liase (PAL). Ácido cinâmico é hidroxilado para dar *p* ácido -coumaric, numa reacção catalisada por cinamato 4-hidroxilase (C4H). Alternativamente, a desaminação de L-tirosina, catalisada por liase tirosina amónia (TAL) produz directamente *p* de ácido -coumaric (Castelluccio *et al.*, 1995). *P*-cumárico é então esterificado para coenzima A por a enzima 4-coenzima A-ligase (4CL ), transesterificação com chiquimato ou quinato por hydroxycinnamoyl CoA: quinato / chiquimato hydroxycinnamoyl transferase (HCT) e mais hidroxilado no carbono 3 para produzir cafeoyl-chiquimato / quinato éster pela enzima coumaroyl-3-hidroxilase (C3H). Cafeoil-chiquimato / quinato é transesterificada com CoA e o hidroxilo em C3 é metilado por cinamoil-coenzima A transferase orthomethyl para produzir feruloil-CoA. O éster pode ser exportado para feruloilate polissacáridos em aparelho de Golgi por acção de uma transferase feruloil putativo ou libertado como coniferaldeído numa reacção mediada por cinamoil-coenzima A-redutase (CCR). A FA livres é produzido através da oxidação subsequente de coniferaldeído pela enzima desidrogenase aldeído coniferílico (CALDH) (Chen, 2006).

Elevadas concentrações de FA pode ocorrer em alimentos comuns, tais como farelo de milho (2610-3300 mg / 100 g), farelo de trigo (1358-2293 mg / 100 g), farelo de milho (3000 mg / 100 g), a banana (5,4 mg / 100 g), rebentos de bambu (243,6 mg / 100 g), berinjela (25 mg / 100 g), laranja (9,2-9,9 mg / 100 g), beterraba (800 mg / 100 mg), bem como em brócolos, espinafre , repolho, batata, cenoura, tomate, café, extractos naturais de ervas e uma variedade de frutas e legumes

(Kroon *et al* , 1997;. Zhao *et al* , 2005;. Mattila *et al* , 2005;. Matilla *et al* ., 2006 ; Liyana, Shahidi, 2006; Mattila *et al* , 2007)..

Os ésteres de ácidos hidroxicinâmicos e ácido quínico produzido por HCT ( [Figura 2](#) ) são também genericamente chamado ácidos clorogénicos, dos quais o mais comum é 5- *O* -caffeoil ácido quínico (Clifford, 1999). Encontra-se presente em concentrações particularmente elevadas em vários alimentos e bebidas, tais como café, peras, tubérculos de batata e de maçã, e por conseguinte, no derivado subprodutos. Análise da polpa de café (o resíduo sólido a partir de processamento de café) indicou que o ácido clorogénico (cerca de 40%) é o principal compostos fenólicos (Pandey *et al* ., 2000).

O uso industrial de hydroxycinnamates atraiu g interesse remo durante vários anos desde que eles e seus conjugados foram mostrados para ser moléculas bioativas, que possuem atividades antioxidantes e benefícios potenciais para a saúde. Extracção destes compostos fenólicos a partir de biomassa através da discriminação das ligações éster com polímeros permitiu a exploração de tais compostos com aplicações farmacêuticas, industriais e alimentares (Benoit *et al* ., 2006).

Huang *et al*. (2011) obtidas concentrações elevadas de FA a partir de resíduos agrícolas lignocelulolíticos (farelo de arroz, farelo de trigo, sabugo de milho) empregando uma esterase extracelular (AXE) e xilanase (Tfx) de *Thermobifida fusca* NTU22. Sabugo apresentaram o melhor rendimento de ácido ferúlico, onde 396? M acumulado no caldo de cultura. No entanto, FA com pureza superior a 98% foi obtido a partir de extractos de *Radix Angelicae sinensis* após extracção assistida por micro-ondas (MAE), seguida por cromatografia de alta velocidade contra-corrente (HSCCC) (Liu *et al*., 2006).

## FARMACOCINÉTICAS pré-clínica

Uma pessoa pode ingerir 80-165 mg de FA em uma refeição. FA está presente em alimentos tanto em formas conjugadas e livres (Rondini *et al* ., 2004), e apresenta uma toxicidade muito baixa. O LD oral aguda <sub>50</sub> da FA em ratos F344 masculinos e femininos era 2,445 mg.kg<sup>-1</sup> e 2,133 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente (Tada *et al* ., 1999). Ambos livre e ligada FA são rapidamente absorvidos a partir do estômago, sem modificação devido a pH ácido, de acordo com estudos realizados *in situ* no estômago de rato, mas verificou-se que apenas a forma livre do ácido foi absorvido pelo intestino após a administração de 8 nmol FA / kg de peso corporal (Zhao *et al* ., 2004).

A digestão do ligado FA envolve xilanases (EC 3.2.1.8), feruloil (EC 3.1.1.73) e cinamoílo (EC 3.1.1.1) esterases presentes no tracto gastro-intestinal de ruminantes (Kroon *et al* ., 1997). A absorção de FA ocorre principalmente no cólon por difusão passiva ( c. 90%), ou por transporte activo através do transportador de ácido monocarboxílico (MCT) (Poquet *et ai* ., 2008). Estudos têm demonstrado uma alta taxa de absorção de FA, com pico de concentração plasmática alcançado dentro de 15-30 minutos após a administração da FA. Apenas 0,5-0,8% é encontrado nas fezes de ratos (Zhao *et al* ., 2003). Depois da absorção, de cerca de 50% de FA atinge o fígado, e o restante é distribuído na corrente sanguínea, a mucosa gástrica e os tecidos periféricos (Adam *et ai* , 2002;. Zhao *et ai* ., 2004; Silberberg *et al* ., 2006).

Chang *et ai* . (1993) administrado puro FA em ratos Wistar e descobriram que o ácido livre não entrem na circulação êntero-hepática. A conjugação foi necessária para a sua distribuição no organismo. As reacções de conjugação de FA ocorre principalmente no fígado, mas também pode ocorrer na mucosa intestinal e no rim, catalisada por sulfotransferases (EC 2.8.2.1) e transferases glucuronosil UDP (EC 2.4.1.17) (Piskula, Terao, 1998; Kern *et ai* ., 2003; Zhao *et ai* , 2004).. Estudos em humanos e ratos mostraram que, após a ingestão oral do FA, os metabolitos mais abundantes gerados no plasma foram FA-glucuronido (FA conjugado com ácido glucurónico) e FA-sulfoglucuronide (FA conjugado com sulfato e glucurónido), além de FA não modificado. Os estudos indicaram que as concentrações de metabolitos derivados da FA ingestão são uma função de vários factores, tais como a dose e via de administração, bem como a espécie animal (Zhao *et al* ., 2003, 2004).

Ácidos fenólicos livres podem ser absorvidos através de transportes paracelular e transporte ativo mediado por transportadores de ácido benzóico (MCT) na mucosa gastrointestinal. De acordo com Konishi *et ai* . (2006), a eficiência de absorção de cada ácido fenólico depende da sua afinidade para o MCT. Para elucidar as afinidades diferentes, ácidos fenólicos diferentes foram administrados no

estômago dos ratos na concentração de  $2,25 \text{ mmol L}^{-1}$ , após o qual as concentrações plasmáticas foram medidos. A taxa de concentração plasmática aumentou na seguinte ordem: ácido clorogênico gálico < ácido caféico < *p* ácido -coumaric = FA, o que corresponde a suas afinidades ao MCT. Os níveis de pico de FA ocorrer dentro de 5 minutos após a administração.

Em ratos, o FA e os seus metabolitos são predominantemente excretada na urina, mas cerca de 4-6% da dose ingerida pode ser excretada através da bile (Adam *et al.*, 2002). Excreção pode ocorrer 1,5 h após a administração do ácido (Rondini *et al.*, 2002), enquanto que em humanos somente 7-9 h após o consumo (Bourne, Rice-Evans, 1998). No entanto, em ambos os ratos e os seres humanos a taxa de FA não modificada recuperada na urina é de apenas 4-5% do ácido ingerida (Bourne, Rice-Evans, 1998; Rondini *et al.*, 2002). A excreção urinária de FA é influenciada pela sua combinação, em que a taxa de eliminação do ácido após o consumo de farelo de trigo foi de 15 vezes mais lento do que depois do consumo da molécula livre (Rondini *et al.*, 2002). Estudos conclusivos sobre a farmacocinética e a biodisponibilidade da FA e suas formas conjugadas em seres humanos são necessárias de modo que ele pode ser utilizado como um suplemento nutricional administrada por via oral na sua forma livre ou ligados a açúcares, a fim de melhorar a sua absorção e interação com os tecidos alvo, aumentando a sua eficiência na prevenção ou tratamento de doenças crônicas.

## PROPRIEDADES limpador do radical

Os radicais livres podem ser definidos como moléculas orgânicas e inorgânicas ou átomos que contêm um ou mais electrões desemparelhados, existentes de forma independente (Halliwell, 1994). Eles apresentam uma meia-vida curta e são muito reactivos. Encontrado em todos os sistemas biológicos, que são continuamente gerados por vários processos fisiológicos tanto de fontes endógenas ou exógenas. A actividade de oxidases, desidrogenases, as peroxidases e a presença de metais de transição na célula dar origem a radicais livres e são considerados como fontes endógenas. O tabaco, poluição do ar, solventes orgânicos, anestésicos, pesticidas, gama e raios ultravioletas são exemplos de fontes exógenas (Soares, 2002).

O equilíbrio desigual entre oxidante e moléculas antioxidantes, o que resulta na indução de danos celulares por radicais livres, é referido como o stress oxidativo (Sies, 1993) e pode desencadear uma série de doenças degenerativas crônicas, tais como artrite, aterosclerose, diabetes, cataratas, inflamações crônicas, disfunção cerebral, envelhecimento, câncer e outros (Bianchi, Antunes, 1999). Um anti-oxidante é definida como "qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações em relação ao substrato oxidável eficazmente retarda ou inibe a oxidação do substrato". Em organismos, os antioxidantes são os agentes responsáveis pela inibição e redução dos danos causados por radicais livres nas células (Sies, 1993; Sies, Stahl, 1995).

O potencial antioxidante de FA pode ser atribuída à formação de um radical fenoxi do núcleo fenólico. Devido à sua diferença de potencial em estruturas de ressonância, um tal radical tem uma baixa energia, que gera uma estrutura de ressonância híbrido mais estável ( [Figura 3](#) ). Na colisão reactiva de FA com um radical livre, o átomo de hidrogénio do ácido é facilmente transferido para o radical, formando um radical fenoxi que é altamente estabilizado desde o electrão não emparelhado pode estar presente não só no oxigénio, mas podem ser deslocados entre toda a molécula. Este radical fenoxi é incapaz de iniciar ou propagar uma reacção em cadeia de radicais e o seu destino mais provável é uma colisão e condensação com um outro radical, incluindo um outro radical de ácido ferúlico para se obter o dímero de curcumina e outros dímeros. A presença da cadeia lateral prolongada aumenta a estabilização do radical metoxi conjugado, porque é uma cadeia insaturada com a função de um ácido carboxílico, mas dímeros e oligómeros ainda são capazes de deixar de reacções em cadeia de radicais. Adicionalmente, este grupo de ácido carboxílico, também actua como uma âncora de FA pela qual se liga à bicamada lipídica, protector contra a peroxidação de lípidos. Em outras palavras, a estrutura de ressonância estável do radical fenoxi é responsável para cessar a propagação de qualquer reacção em cadeia iniciado por radicais livres, tornando FA especialmente capaz de limpar e parar de reacções em cadeia de radicais livres (Kanski *et al.*, 2002; Graf, 1992). FA também apresenta atividade sequestradora "indireta" de radicais livres, ou seja, a capacidade deste ácido fenólico para regular o sistema reductase oxigenase-biliverdina heme (Calabrese *et al.*, 2008; Barone *et al.*, 2009; Fetoni *et al.*, 2010.), que por sua vez gera bilirrubina, um captador de radicais livres endógenos (Mancuso *et al.*, 2006; Mancuso, Barone, 2009b).

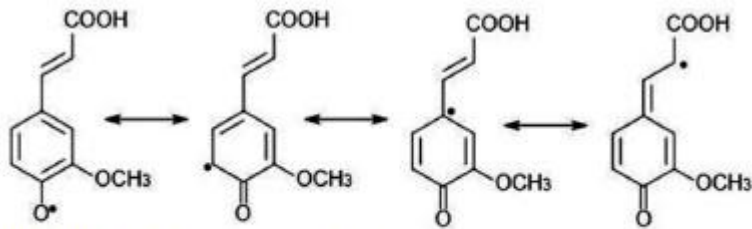


FIGURE 3 - Resonance stabilization mechanism of the FA radical.

## aplicações farmacológicas

### agente antioxidante

Isquemia intestinal é uma doença que ocorre na ausência ou redução do fluxo de sangue arterial e / ou malformação venosa intestinal por obstrução aguda ou crónica das artérias e / ou veias viscerais. Pode ser causado por um trombo, estenose - derivado (ou não) da aterosclerose, um trauma ou vasoespasm induzido por drogas vasoactivas (Simi, 2002). Entre os vários mecanismos envolvidos na formação das lesões intestinais que resultam de isquemia e reperfusão subsequente, a geração de espécies reactivas de oxigénio (ROS) por meio do sistema de oxidase de hipoxantina / xantina é um importante factor causador de dano intestinal. Os radicais livres gerados ato principalmente na peroxidação das membranas celulares, a inactivação de enzimas dependentes de ligações dissulfureto, a inibição da síntese de ATP através de mudanças de ADN e a formação de vários resíduos derivados do oxigénio, que têm grande redução potencial (Horton, Walker, 1993; Schoenberg, Beger, 1993; Yoshida, 1996). A fim de investigar os efeitos protetores da FA em lesões intestinais decorrentes de isquemia-reperfusão, Itagaki *et al.* (2009) conduzido *in vivo*, ensaios utilizando ratos Wistar do sexo masculino para comparação da actividade antioxidante do ácido ferúlico com ácido ascórbico e epigallocatequina galato (EGCG).

O ácido ascórbico e EGCG são compostos com uma elevada actividade para a eliminação do anião de superóxido e de xantina oxidase inibição. Mancuso e Barone (2009a) relatam a possibilidade de que EGCG inibe várias enzimas de metabolização da droga, aumentando assim os potenciais efeitos tóxicos de xenobióticos. Estudos anteriores demonstraram que EGCG inibe o crescimento de tumores do fígado e do intestino (Nishida *et al.*, 1994; Fujita *et al.*, 1989). Nestes estudos, verificou-se que EGCG e o ácido ascórbico têm efeitos protectores na isquemia-reperfusão lesão intestinal no intestino delgado de ratos. Embora a actividade antioxidante combinado de eliminação de radicais e inibição da xantina oxidase de FA foi muito mais fraca do que as actividades antioxidantes combinados de EGCG e ácido ascórbico, o tratamento com FA também preveniu o aumento da permeabilidade vascular causada por intestinal isquemia-reperfusão, o que sugere que ela pode ser usada como um ingrediente em alimentos funcionais para aumentar o efeito de outros compostos protectores.

Kawata *et al.* (2000) investigaram os efeitos protetores da FA sobre carcinogénese do cólon de ratos induzidos por azoximetano (OMA). Numa experiência, verificou-se que o grupo que recebeu FA doses de 250 e 500 ppm apresentou uma menor incidência de carcinomas do cólon (23 e 27%, respectivamente) em comparação com o grupo que recebeu apenas AOM (59%). Noutra experiência, verificou-se que a FA influenciado as actividades da glutiona S-transferase e quinona-reductase no fígado e cólon quando se utiliza doses de 25, 50 e 100 mg de FA / kg de peso corporal. A dose mais elevada aumentou significativamente a actividade de ambas as enzimas, o que sugere que as suas actividades desintoxicantes estão relacionadas com o efeito de FA na carcinogénese do cólon induzida por AOM.

### Antimicrobiana e agente anti-inflamatório

Estudos realizados *in vitro* para a actividade de ferulato de etilo (EF) sobre VIH FA e revelaram que estes compostos reduziram a libertação e actividade do antigénio p24, uma proteína essencial da cápside do vírus, após as células cronicamente infectadas foram tratadas com 1, 5 e 10 pmol L<sup>-1</sup> de FA ou EF. FA e FE em 5 umol L<sup>-1</sup> inibiu a replicação do vírus, sem citotoxicidade, sugerindo que a FA e são derivados de moléculas potencialmente úteis para a terapia antiviral (Edeas *et al.*, 1995).

FA também inibe o crescimento de bactérias Gram-positivas e negativas (*Escherichia coli*) e já está presente na composição de fármacos anti-inflamatórios utilizada na medicina oriental (Jeong *et al.*, 2000).

Hirabayashi *et al.* (1995) investigaram os efeitos de AF e ácido isoferúlico (IFA), componentes activos do rizoma de *Cimicifuga* espécies (plantas utilizadas como agentes anti-inflamatórios em medicamentos japonesas) sobre a interleucina-8 (IL-8) a produção de murídeo em resposta a infecções por vírus influenza *in vitro* e *in vivo* usando o ensaio de imuno-sanduíche anticorpo-enzima ligada. IL-8 é uma proteína da família das citocinas, que actua como um mediador no processo inflamatório, que também é expresso em células tumorais. No *in vitro* estudo, a linha celular de macrófagos de murino RAW 264.7 foram infectadas com 10 UFP (unidades formadoras de placas) de vírus da gripe e cultivadas na presença ou ausência de ácidos fenólicos. Os níveis de IL-8 foi reduzida após 20 horas em meio condicionado, quando comparado com o controlo, mas o efeito de IFA era maior do que a FA: IL-8 níveis foram reduzidos para 43% e 56% (em comparação com o controlo) em a presença de 100 mg / mL de IFA e FA, respectivamente. No *in vivo* estudo, os ratinhos foram infectados com uma PFU do vírus e receberam administrações orais diárias do *heracleifolia Cimicifuga* extracto (5 mg / rato / dia), FA (0,5 mg / rato / dia), IFA (0,125 mg / murganho / dia), ou solução salina tamponada com fosfato. Todas as drogas apresentaram uma tendência para reduzir os níveis de IL-8 observadas através da lavagem broncoalveolar (BAL), dois dias após a infecção, e tanto os ácidos significativamente reduziu o número de neutrófilos exsudado em BAL. Os dados indicam que estes dois compostos são os princípios activos mais da espécie anti-inflamatórios obtidos de *Cimicifuga*.

### **agente hepatoprotetor**

O fígado desempenha um papel chave na desintoxicação e eliminação de vários agentes nocivos, que pode entrar no organismo através da exposição ocupacional ou ambiental (Vander *et al.*, 1994). Mas também podem sofrer danos causados por uma variedade de hepatotoxinas, como a ingestão excessiva de álcool, os metais pesados, e os solventes orgânicos e inorgânicos, resultando na produção excessiva de radicais livres que causam lesões hepatotóxicos incluindo hepatite aguda, cirrose, fibrose portal e carcinoma hepático (Vander *et al.*, 1994; Tolman, Sirrine, 1998; Nakagiri *et al.*, 2003).. Rukkumani *et al.* (2004) avaliaram o efeito hepatoprotector de FA na toxicidade induzida por ácidos gordos e álcoois poli-insaturado em ratos Wistar fêmeas por administração de (oralmente) de etanol e óleo de girassol no nível de 40 mg FA / kg de peso corporal, durante 45 dias. As enzimas fosfatase alcalina, glutamil transferase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase apresentou diminuiu significativamente atividades após o tratamento com FA. As enzimas com actividade antioxidante, como a superóxido dismutase, catalase, e glutathione peroxidase apresentou actividade significativamente menor no fígado de ratos que receberam etanol puro, óleo de girassol puro e ambos. No entanto, no fígado de ratos que receberam doses de FA, as actividades destes enzimas foram aumentadas e a redução do stress oxidativo foi mais significativa na dose menor (20 mg FA / kg de peso corporal). Estes resultados sugerem que positivos FA é um agente hepatoprotector contra toxinas ingeridas comumente na dieta e isto tem a vantagem de não apresentando efeitos secundários. Deste modo, pode ser considerada uma molécula potencial de tratamentos alternativos de danos no fígado. Shanmugarajan *et al.* (2008) ainda avaliados os efeitos protetores da FA sobre D-galactosamina, uma hepatotoxina empregada em estudos envolvendo doença hepática, porque provoca danos (necrose), semelhante à resultante lesão de hepatite viral em seres humanos (Shi *et al.*, 2008). Os resultados mostraram que o grupo de ratos Wistar machos que receberam pré-tratamento (20 mg FA / kg de peso corporal) tinham um aumento da actividade de enzimas antioxidantes no tecido do fígado, inibição significativa de peroxidação lipídica e diminuição dos níveis de colesterol, triglicéridos e ácidos gordos livres em relação ao grupo de controlo.

FA também tem um efeito hepatoprotector contra a toxicidade induzida *in vivo* por tetracloreto de carbono, como relatado por Srinivasan *et al.* (2005). O tratamento com o ácido diminuiu significativamente o índice de peroxidação lipídica no fígado e aumentou significativamente as actividades de superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase.

Yeh e Yen (2006) investigaram os efeitos moduladores de FA no *in vivo* do sistema, em que os ratinhos receberam uma dose de 100 mg FA / kg de peso corporal, durante 14 dias. As actividades de superóxido dismutase hepática, a glutathione peroxidase e catalase foram maiores após a administração de AA, quando comparado com o grupo de controlo (P <0,05), e homogeneizados de fígado de ratos tratados com FA tinha uma maior capacidade de absorção de radicais de oxigénio do que o grupo de controlo.

Kim *et al.* (2011) também investigou o efeito hepatoprotetor da FA contra o tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) induzida por lesão hepática aguda. Os ratos foram tratados por via intraperitoneal com o veículo ou FA (20, 40, e 80 mg / kg) 1 hora antes e 2 h após a  $\text{CCl}_4$  injeção (20  $\mu\text{L}$  / kg), seguido de análise de soro. O pré-tratamento com FA atenuou o aumento na actividade de aminotransferases, nível hepático de malondialdeído, os níveis séricos e a expressão do mRNA do factor de necrose tumoral  $\alpha$ , os níveis de sintetase de óxido nítrico induzível e ciclo-oxigenase-2, proteínas, bem como a expressão de ARNm. FA atenuou significativamente o aumento em níveis de p38 e JNK fosforilada da proteína activada por mitógeno (MAP) quinase, bem como a translocação nuclear de C activada-junho. Enquanto aguda  $\text{CCl}_4$  desafio induziu a proteínas e mRNA expressão de TLR4, TLR2 e TLR9, FA inibiu significativamente a expressão de TLR4. Este estudo fornece evidências de que a FA pode oferecer uma alternativa para a prevenção de doenças hepáticas agudas, porque impede  $\text{CCl}_4$  induzida hepatotoxicidade devido à supressão do estresse oxidativo e vias inflamatórias sinalização. Estes estudos mostram que a FA também pode ser utilizado para a protecção e tratamento de lesão hepática causada por drogas, vírus ou doenças metabólicas.

Recentemente, Ramar *et al.* (2012) investigaram o efeito da FA e resveratrol em ratos diabéticos induzidos pela aloxana, através da análise de parâmetros básicos bioquímicas, atividades enzimáticas, a peroxidação lipídica e estudos de imuno-histoquímica. Neste estudo FA foi administrada oralmente a ratinhos induzida por aloxano diabética, na concentração de 10 mg FA / kg de peso corporal e 20 mg de resveratrol / kg de peso corporal. Os ratos diabéticos tratados com FA e o resveratrol exibiram níveis menores de peroxidação lipídica, níveis mais elevados de antioxidantes no fígado, rim e de soro, e uma diminuição acentuada na imunorreactividade do factor de transcrição nuclear (NF- $\kappa$ B) em comparação com ratos diabéticos não tratados. Estes resultados mostraram que a FA e o resveratrol exerce efeitos antioxidantes e anti-diabéticos, provavelmente através da inibição dos pró-inflamatórias e NF- $\kappa$ B factores B, reduzindo, fígado, rim e pâncreas danos causados pela diabetes induzida por aloxano.

### **agente anti-diabético**

A doença metabólica Diabetes Mellitus (DM), que apresenta origem multifatorial e aumento do estresse oxidativo tem sido indicado como desempenhando um papel central nestas desordens (Reis *et al.*, 2008;. Sharma *et al.*, 2005). A evidência sugere que a lesão celular oxidativo causado por radicais livres contribui para o desenvolvimento de complicações em diabetes do tipo 1 (DM1) e reduz enzimática e defesas antioxidantes não enzimáticos (Reis *et al.*, 2008).

*In vivo*, os estudos mostraram que o AF tem a capacidade de neutralizar os radicais livres presentes no pâncreas induzida por estreptozotocina. Ratos Wistar do sexo feminino receberam 10 e 40 mg de álcool furfurílico / kg de peso corporal, durante 45 dias. O resultado foi um aumento no peso corporal de 61% no grupo que recebeu a dose mais baixa e 52% no grupo que recebeu a dose mais elevada. Além disso, os níveis de glucose no sangue diminuiu de 60% para a dose elevada em comparação com o grupo de ratos diabéticos que não receberam FA. Actividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase foram mais elevados no fígado dos ratos diabéticos que receberam doses FA em comparação com o grupo diabético não tratado. Este estudo demonstra que a eliminação de radicais livres facilita a proliferação de  $\beta$ -cells que segregam insulina, o que por sua vez, melhoram a utilização da glucose pelos tecidos extra-hepáticos, reduzindo assim os níveis de glucose no sangue (Balasubashini *et al.*, 2004).

Noumura *et al.* (2003) relataram que as amidas derivadas de FA também influenciar o aumento da secreção de insulina pelo pâncreas  $\beta$ -cells. Estudos realizados em ratos mostraram que a administração dos derivados, a uma dose de 0,01% a 0,1% da dieta base de diminuição dos níveis de glucose em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Em um estudo realizado por Ohnishi *et al.* (2004) com ratinhos KK-Ay, a dose de 0,05% de FA suprimidos eficazmente os níveis de glucose no sangue e reduziu a peroxidação lipídica no tecido adiposo, o que indica que a FA pode ser útil na redução do stress oxidativo e hiperglicemia em indivíduos que sofrem de MS. Subsequentemente, Jung *et al.* (2007), demonstraram, em estudos utilizando ratinhos diabéticos que FA aumenta a actividade da enzima glucoquinase, uma enzima chave na regulação dos níveis de glucose no sangue.

Adisakwattana *et al.* (2009) investigaram a actividade inibidora dos derivados de ácido cinâmico contra intestinal de rato  $\alpha$ -glucosidase e porcina pancreática  $\alpha$ -amilase *in vitro* a fim de encontrar inibidores eficazes a partir de fontes naturais que podem ser utilizados na prevenção e no tratamento de MS. A inibição da  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase atrasa a digestão de amido e dissacarídeos a monossacarídeos absorvíveis, resultando na redução da hiperglicemia pós-prandial. Entre os ácidos

cinâmicos testados, o ácido caféico, FA e IFA foram os inibidores mais potentes contra maltase intestinal, enquanto IFA e FA foram inibidores eficazes da sucrase intestinal. No entanto, todos os derivados de ácido cinâmico foram encontrados como sendo inactivo no que diz respeito ao pâncreas  $\alpha$  inibição da  $\alpha$ -amilase. Tais estudos são úteis no desenvolvimento de tratamentos para a diabetes, bem como a prevenção.

### **agente anti-cholesterolemic**

Kim *et al.* (2003) mostrou que o AF tem a capacidade de reduzir o nível de lipoproteínas de baixa densidade em ratos. Sugeriu-se que a síntese de colesterol foi reduzida por inibição competitiva de hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) por FA. Esta enzima é o passo mais importante na regulação da biossíntese do colesterol no organismo que catalisa a síntese do ácido mevalónico. Em outro *in vivo* estudo, conduzido por Yogeta *et al.* (2006), relatou-se que o pré-tratamento com FA, a uma dose de 20 mg / kg de peso corporal e de ácido ascórbico a uma dose de 80 mg / kg de peso corporal, em ratos intoxicados com níveis isoproterenol significativamente reduzidos de triglicéridos, colesterol total, ésteres de colesterol e ácidos graxos livres no soro e tecidos cardíacos. Também foi observada uma diminuição dos níveis de fosfolípidios, peróxidos lipídicos e lipoproteínas de baixa densidade. Este estudo confirmou a acção de dois antioxidantes no metabolismo dos lípidos e o efeito sinérgico entre eles.

Recentemente, Kwon *et al.* (2010) estudaram os efeitos anti-aterogénicos de álcool furfurílico por administração de 0,02% de FA (w / w) em comparação com o clofibrato (0,02%, w / w) em apolipoproteína E-deficient [E apo (- / -)] ratinhos. O clofibrato diminui o colesterol e triglicéridos no sangue. Os resultados revelaram que as concentrações de colesterol total (C-total) e apolipoproteína B (apo B) em tecido de plasma e tecido adiposo foram significativamente menores no grupo que recebeu FA ou clofibrato, e que não houve formação de placas de gordura na aorta em comparação para o grupo de controlo. As actividades de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione redutase e paraoxonase) do hepatócito e de eritrócitos foram significativamente maiores no grupo de FA do que no grupo de controlo, e o nível de TBARS hepática foi apenas ligeiramente inferior no grupo FA. Este estudo demonstrou que FA é tão eficaz como clofibrato para reduzir o colesterol e merece atenção devido à sua propriedade anti-aterogénico em apo E (- / -) ratos alimentados com uma dieta ocidental.

### **agente neuroprotector**

Em outro estudo realizado por Kanski *et al.* (2002), a presença de FA em sistemas de células neuronais expostos a radicais peróxido e hidroxilo reduziu os danos nas células sem provocar a sua morte, a provar ser mais potente do que o ácido vanílico, ácido cumárico e ácido cinâmico. Análise utilizando a técnica de ressonância paramagnética electrónica em proteínas de membrana sinaptosomais indicou que a protecção oferecida por FA contra os radicais livres é mediada por alterações conformacionais nestas proteínas.

Doença de Parkinson (DP) e doença de Alzheimer (AD) são doenças neurodegenerativas associadas com a inflamação crónica causada pelo stress oxidativo resultante da ROS e espécies reactivas de azoto. Estas espécies oxidativas afectar a actividade de proteínas essenciais, ferir RNA e DNA, e induzir a peroxidação lipídica resultante em disfunção neuronal (Barnham *et al.*, 2006; Joshi *et al.*, 2006). AD é caracterizada por perda neuronal, atrofia cortical difusa, a presença de grandes números de placas senis e emaranhados neurofibrilares, degeneração vacuolar-grânulo, perda neuronal, a acumulação de  $\beta$  proteínas -amilóides em placas senis e distúrbios da transmissão de acetilcolina e acetiltransferases (Katzman, 1986; Mancuso *et al.*, 2007). A produção de radicais livres e neuroinflamação contribui para a destruição de algumas regiões do cérebro tal como o córtex (Mancuso *et al.*, 2007). Assim, FA pode ter um efeito favorável sobre AD, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes (Graf, 1992; Kanski *et al.*, 2002).

Ono *et al.* (2005) avaliaram a capacidade de FA para inibir a formação de  $\beta$  fibrilas -amilóides (FA  $\beta$ ) e a desestabilização de fibrilas existentes quando comparado com os resultados obtidos *in vitro* em estudos anteriores com a curcumina, rifampicina e tetraciclina. Usando análise de fluorescência espectroscópica com tioflavina T e microscopia electrónica, FA  $\beta$  em pH 7,5 e 37 °C foi analisada. FA dependente da dose, inibiu a formação de álcool furfurílico  $\beta$  e desestabilizado fA  $\beta$ s já formadas. A actividade de todas as moléculas examinadas foi curcumina (um diferulate) > FA > = rifampicina tetraciclina. Inibição de AA  $\beta$  e desestabilização de álcool furfurílico preformados  $\beta$  no sistema nervoso central são alvos terapêuticos atractivos para o tratamento de AD, tornando FA uma molécula de



interesse em estudos no sentido do desenvolvimento de um tratamento terapêutico. Em estudos realizados *in vivo* por Yan *et al.* (2001), os ratinhos foram pré-tratados por meio da ingestão de água pura ou que contém FA (0,006%). Depois de 4 semanas, 410 pmol de  $\beta$  péptido amilóide (A $\beta$  1-42) foi administrada por meio de injeção intracerebroventricular. O pré-tratamento com FA neuroinflamaçãoz significativamente reduzida, que foi avaliada utilizando a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) como um marcador bioquímico para a gliose e interleucina-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) no hipocampo, indicando que a entrega prolongada de FA induz resistência aos toxicidade causada por uma  $\beta$  1-42 no cérebro e pode ser um agente quimiopreventivo útil contra AD. Sultana *et al.* (2005) também constatou que ácido ferúlico etílico (EFA) tem um efeito protetor contra a neurotoxicidade induzida por uma  $\beta$  1-42. No pré-tratamento de culturas de hipocampo primários com 10-50 mmol L<sup>-1</sup> EFA, citotoxicidade, a acumulação intracelular de ROS, oxidação de proteínas e peroxidação lipídica induzida por uma  $\beta$  1-42 foram diminuídos. O estudo mostra que a derivada de FA, EFA, pode ser uma molécula-chave no tratamento terapêutico da doença de Alzheimer e outras doenças relacionadas com o stress oxidativo.

### **agente anticancerígeno**

Espécies reativas de oxigênio são considerados uma classe importante de agentes cancerígenos, participando na iniciação, progressão e metástase de neoplasia. ROS gerado no ambiente intracelular pode produzir directamente alterações no ADN de cadeia simples ou dupla, levando a mutagénese (Ames, 1983). Grandes quantidades de peróxido de hidrogénio são produzidos e segregados pelas células tumorais, o que confirma a sua importância na disseminação e a invasão do tumor (Szatrowski, Nathan, 1991). A actividade anti-cancro de FA está relacionada com a sua propriedade antioxidante para eliminar a ROS e estimular a actividade de enzimas antioxidantes (Hirose *et al.*, 1999).

Mori *et al.* (1999) estudaram os efeitos da FA no cancro oral após causando carcinogénese induzida quimicamente em ratos utilizando 4-nitroquinolina 1-óxido de (4NQO), expondo-as a água potável contendo 0,02 g 4NQO / kg durante 5 semanas e após esse período submetendo-os a FA 0,5 g / kg de peso corporal. Verificou-se que a incidência de carcinomas na língua e lesões pré-neoplásicas foram significativamente menores no grupo que recebeu a dose de FA do que o grupo de controlo, sugerindo que a FA possuem actividade quimiopreventivo contra o cancro oral. Em outro estudo realizado por Kawabata *et al.* (2000), os efeitos da FA administrados aos ratos dietas foram examinados após a carcinogénese induzida no cólon por azoximetano (AOM). Após 35 semanas, no grupo que recebeu doses de 0,25 e 5 g de FA / kg de peso corporal apresentaram uma menor incidência de carcinomas do cólon em relação ao grupo que recebeu apenas AOM. Observou-se também que as enzimas responsáveis para a desintoxicação do fígado e do cólon, glutathione S-transferase e quinona redutase, mostraram um aumento da actividade em ratinhos tratados com FA, sugerindo estas enzimas estão directamente relacionadas com o efeito de bloqueio causado por FA em carcinogénese induzida pela OMA.

Alias *et al.* (2009) avaliou e comparou a potencial quimiopreventivo de aplicação tópica e administrado por via oral contra FA 7,12-dimetilbenz [a] antraceno (DMBA) carcinogénese da pele induzida, estimar o estado da fase I e de fase II, agentes de desintoxicação e subprodutos de peroxidação lipídica antioxidantes. Carcinoma de células escamosas da pele foi induzida na dorsal rapada de ratinhos, pintando com DMBA (25 mg em 0,1 ml de acetona) duas vezes por semana durante 8 semanas. A administração oral de FA impediu completamente a formação de tumores da pele e reverteu o estado de fase I e fase II agentes de desintoxicação, os subprodutos de peroxidação lipídica e antioxidantes para intervalo próximo do normal em ratos tratados com DMBA. No entanto, quando aplicada topicamente, a FA não mostraram actividade significativa quimiopreventivo durante a carcinogénese de pele induzido por DMBA em ratos. Os resultados demonstram que a administração oral FA tem um potente efeito supressor sobre a proliferação celular durante a carcinogénese da pele induzida por DMBA, provavelmente devido ao seu efeito modulador sobre o estado da peroxidação de lípidos, antioxidantes e agentes de desintoxicação durante a carcinogénese da pele induzida por DMBA.

Outro estudo recente utilizando ratos Sprague-Dawley avaliado o potencial quimiopreventivo FA por monitorização da incidência de tumores, bem como analisando a fase II enzimas de desintoxicação durante a carcinogénese mamaria induzidos por DMBA. A administração oral de FA a uma dose de 40 mg / kg de peso corporal impediu a formação de tumores em 80% dos ratos (Baskaran *et al.*, 2010). Embora não haja nenhum mecanismo detalhado do processo, o efeito modulador de FA na cascata de desintoxicação fase II podem desempenhar um papel possível e que merece atenção devido ao seu potencial terapêutico na prevenção do cancro da mama.

### **agente de proteção UV**

Saija *et al.* (2000) realizado *in vitro* e *in vivo*, os estudos que comprovam a eficácia de FA na luta contra os danos da pele causados pelos raios ultravioletas. Eles também mostraram que a absorção de FA através da pele não é influenciada pelo pH da formulação de loção, o que sugere que a AA pode ser utilizado na composição de loções para combater o fotoenvelhecimento. Murakami *et al.* 2002 demonstraram ainda que um derivado da FA, FA15 (2-metil-1-butílico do ácido ferúlico) também é um agente quimiopreventivo. Em ensaios realizados *in vitro*, FA15 marcadamente suprimida a expressão de proteínas de lipopolissacáridos e interferão-gama induzido por combinados de sintase de óxido nítrico induzível e ciclo-oxigenase-2, e também inibiu a libertação de factor de necrose tumoral alfa acompanhado pela supressão da I- $\kappa$  B degradação em RAW264.7, uma linha celular de macrófagos de murino. Em testes realizados *in vivo*, em pele de ratinho, a aplicação tópica de FA15 causou uma diminuição na produção de peróxido de hidrogénio e a formação de edema causado por radiação ultravioleta enquanto aplicação de FA não o fez. Estes resultados sugerem que FA15 é um novo agente quimiopreventivo, tanto estruturalmente como funcionalmente.

FA pode ser utilizado como um aditivo em protectores solares disponíveis no mercado para aumentar a fotoprotecção da pele, cabelo e combater o envelhecimento prematuro e natural de acordo com estudos realizados por Lin *et al.* (2008). Pele de porco foi tratado com cinco compostos bem conhecidos (isoflavona genisteína, o equol, a daidzeína, biochanina A, formononetina e) e uma solução antioxidante combinação de 15% de vitamina C, 1% de vitamina E e 0,5% de FA por dia durante 4 dias. A pele foi irradiada com radiação UV solar simulada, 1 a 5 dose eritematosa mínima (DEM) em intervalos de 1-MED. A aplicação tópica de soluções 0,5% dos três fitoestrogénios individuais - genisteína, daidzeína e biochanina A, mostrou menos proteção do que a prevista pela mistura antioxidante medida pela formação de células queimaduras solares e / ou eritema. Com o objectivo de determinar se uma formulação tópica estável de 15% de ácido L-ascórbico, 1% $\alpha$ -tocoferol, e 0,5% de FA poderia proteger a pele humana *in vivo* a partir de quantidades substanciais de radiação UV solar simulada, esta mistura e o seu veículo eram aplicada a manchas separadas de aparência normal da pele humana durante 4 dias. Cada adesivo foi irradiada com radiação UV solar simulada, 2 a 10 MED, em intervalos de 2-MED, e um dia depois da pele foi avaliada em células de eritema e queimaduras solares, bem como para imuno-histoquimicamente dímeros de timina e p53. Induzida por UV de formação de citocina e factor de necrose tumoral  $\alpha$  foram avaliados por PCR em tempo real. Os resultados mostraram que a loção mistura antioxidante fornecida fotoprotecção significativo para a pele de acordo com todos os métodos de avaliação e o seu mecanismo de acção é diferente de filtros solares, sugerindo que eles podem ser utilizados como um suplemento aos protectores solares convencionais (Murray *et al.*, 2008).

Oresajo *et al.* (2008) avaliaram os efeitos protectores de uma mistura antioxidante tópica que contenham vitamina C, FA e floretina contra o fotoenvelhecimento induzido por ultravioleta na pele humana utilizando biomarcadores de danos à pele. Dez sujeitos humanos (18-60 anos de idade; Fitzpatrick tipos de pele II e III) foram aleatoriamente seleccionados e tratados com o produto antioxidante ou de controlo de veículo sobre a região lombar, durante quatro dias consecutivos. No dia 4, os dois locais de teste recebeu a irradiação UV solar simulada, e no dia 5 imagens digitais foram tomadas e biópsias coletadas dos dois locais de teste, bem como um local de controle de cada sujeito para a morfologia e imuno-histoquímico. O pré-tratamento da pele com a composição antioxidante limitado o aumento do eritema, formação de células de queimadura solar e a expressão da proteína p53. Tal como no caso acima mencionado, este estudo confirmou o papel protector de uma mistura única de antioxidantes contendo vitamina C, FA, e floretina sobre a pele humana dos efeitos nocivos da radiação UV e pode ser proposto como um complemento de filtro solar para proporcionar fotoprotecção a humanos pele.

## **radioprotetora**

Radioprotectores são antioxidantes que têm a capacidade para equilibrar os radicais livres produzidos por incidência de radiação ionizante oferecer algum grau de protecção para os tecidos vivos (Aruoma *et al.*, 1989). Hoje em dia um número de substâncias radioprotectores foram pesquisados que reduzem os efeitos negativos causados pela exposição a radiação ionizante. Mesmo com um mecanismo de acção que ainda não tenha sido totalmente elucidado, vários autores relatados na literatura de que o seu papel de protecção está relacionada com a ligação química com certos enzimas que são activadas por estas substâncias e os radicais livres (Malinda, Kleinman, 1996). Os intervalos de moléculas que podem atuar como radioprotectores, com exceção de substâncias sintéticas, são comumente encontrados em alimentos como frutas, legumes e carnes (Aruoma *et al.*, 1989). Assim, FA pode ser incluída entre as moléculas potencialmente radioprotective (Kanski *et al.*, 2002; Graf, 1992).

Srinivasan *et al.* (2006) avaliaram os efeitos protetores da FA em hepatócitos isolados de fígado de ratos expostos à radiação gama. O pré-tratamento de células com 1, 5 e 10 mg FA / ml diminuiu significativamente os danos do ADN, a geração de ROS e aumento dos níveis de enzimas antioxidantes, sugerindo que o AF tem potencial para utilização em radioterapia como um agente radioprotector.

Estudos em ratos mostraram que a administração intraperitoneal de 50, 75 e 100 mg de peso de FA / kg de corpo 1 h antes de exposição a radiação gama (4 Gy) encontrada uma diminuição no rendimento de quebras da cadeia de ADN em murino leucócitos sanguíneos e células da medula óssea periférica (maurya *et al.*, 2006). A dose de 50 mg de FA / kg de peso corporal resultou no desaparecimento mais rápido de quebras da cadeia de ADN do que o grupo de ratinhos que não receberam o FA. Janakiraman *et al.* (2012) repetida a mesma experiência, fornecendo 50 mg de FA / kg de peso corporal uma vez por dia durante cinco dias consecutivos. Uma hora após a última administração de FA no sexto dia, todo o corpo dos animais foi exposta à radiação gama, de 8 Gy e os efeitos de FA pré-tratamento sobre as alterações induzidas pela radiação em enzimas antioxidantes e estado peroxidação lipídica no baço, fígado e intestino foram analisados. O pré-tratamento com a FA aumentou significativamente a actividade das enzimas antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase, a catalase e a peroxidase de glutathione em 24 h após a irradiação. Utilizando o ensaio de cometa, observou-se que o pré-tratamento FA diminuiu significativamente a percentagem de ADN da cauda, o comprimento da cauda, momento da cauda e momento de cauda de oliveira no sangue periférico de ratos com o corpo todo foi submetido à radiação. As observações histológicas indicaram uma diminuição na altura das vilosidades da cripta e número com um aumento na população de células calciformes e mortos no grupo irradiado, que foi normalizada por FA de pré-tratamento. Estes estudos indicaram que o tratamento FA previne a peroxidação de lípidos induzida por radiação, e danos no ADN estado antioxidante restaurado e alterações histopatológicas em animais experimentais, sugerindo que pode ser adjuvante em radioterapia para proteger os tecidos normais dos danos de radiação gama.

## CONCLUSÕES

Ácido ferúlico e alguns derivados têm sido provado ser eficaz antioxidante, anti-microbiana, anti-inflamatório, hepatoprotective, neuroprotector, anticarcinogenic, anti-diabéticos, anti-cholesterolemic, UV-protetora e compostos radioprotective. A maior parte das diversas propriedades farmacológicas da FA pode estar associada com a sua capacidade de reacções em cadeia radicais se libertar, mas não todos. Os efeitos positivos da FA sobre HMG-CoA redutase, glucoquinase e expressão de genes antioxidantes e desintoxicação sugerem propriedades adicionais cujos mecanismos merecem uma investigação mais aprofundada. As propriedades farmacológicas notáveis de FA - vasto leque de aplicações terapêuticas e ausência de efeitos secundários conhecidos - torná-lo um composto interessante para utilização como um alimento funcional, bem como um substituto para drogas sintéticas. No entanto, o grande número de *in vitro* testes animais e contrasta com a falta de ensaios clínicos, evitando a utilização de FA em saúde humana, tanto como um suplemento nutricional, assim como um fármaco terapêutico contra doenças humanas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e da Ciência e Tecnologia Laboratório de bioetanol brasileiro pelo apoio financeiro.