

Efeito antimicrobiano do ácido ferúlico: uma revisão integrativa de bioensaios

Antimicrobial effect of ferulic acid: an integrative review of bioassays

Efecto antimicrobiano del ácido ferúlico: una revisión integradora de bioensayos

Mayara Karla dos Santos Nunes¹, José Venâncio Chaves Júnior¹, Fábio Santos de Souza¹, Patrícia Nêris Andrade¹, Ricardo Dias de Castro¹, Hilzeth de Luna Freire Pêsoa¹, Rita de Cássia da Silveira e Sá¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura científica ensaios biológicos, *in vitro*, sobre a ação antimicrobiana do ácido ferúlico (FA). **Métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, especialmente na base de dados PUBMED. Optou-se por realizar um estudo no período dos últimos 5 anos por conta das atualizações sobre a temática abordada. **Resultados:** Foram identificados um total de 682 nas base de dados, perfazendo uma amostra final de 09 trabalhos para a construção deste artigo. Atualmente as pesquisas no campo desenvolvimento de novos antimicrobianos com FA estão voltados a área de biomateriais. Sabe-se que o biomaterial que vem sendo mais utilizado nos estudos é a quitosana. Nesta revisão, 66,6% dos artigos selecionados contemplaram o uso de biofilmes e conjugados de FA e quitosana. As análises microbiológicas incluíram testes de concentração inibitória mínima e bactericida mínima. Foi possível verificar que o FA quando associado a quitosana apresenta melhor ação frente às cepas microbianas testadas. **Considerações finais:** O FA conjugado com a quitosana mostrou potenciais perspectivas de aplicação. No entanto, se faz necessário, mais pesquisas no âmbito multidisciplinar para o desenvolvimento de antimicrobianos e antibacterianos, que atualmente, são uma ameaça crescente à saúde global.

Palavras-chave: Ácido Ferúlico, Atividade Antimicrobiana, Biomateriais.

ABSTRACT

Objective: Identify in the scientific literature biological tests, *in vitro*, on the antimicrobial action of ferulic acid (FA). **Methods:** The present study is an integrative review of the literature, especially in the PUBMED database. It was decided to carry out a study over the last 5 years due to updates on the topic covered. **Results:** A total of 682 were identified in the databases, making a final sample of 09 works for the construction of this article. Currently, research in the field of developing new antimicrobials with FA is focused on the area of biomaterials. It is known that the biomaterial that has been most used in studies is chitosan. In this review, 66.6% of the selected articles included the use of biofilms and FA and chitosan conjugates. Microbiological analyzes included minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal tests. It was possible to verify that FA, when associated with chitosan, presents better action against the microbial strains tested. **Final considerations:** FA combined with chitosan showed potential application prospects. However, more multidisciplinary research is needed for the development of antimicrobials and antibacterials, which are currently a growing threat to global health.

Keywords: Ferulic Acid, Antimicrobial Activity, Biomaterials.

RESUMEN

Objetivo: Identificar en la literatura científica pruebas biológicas, *in vitro*, sobre la acción antimicrobiana del ácido ferúlico (FA). **Métodos:** El presente estudio es una revisión integradora de la literatura, especialmente en la base de datos PUBMED. Se decidió realizar un estudio en los últimos 5 años debido a las actualizaciones en el tema tratado. **Resultados:** Se identificaron en las bases de datos un total de 682, conformando una muestra final de 09 obras para la construcción de este artículo. Actualmente, la investigación en el campo del desarrollo de nuevos antimicrobianos con FA se centra en el área de los biomateriales. Se sabe que el biomaterial que más se ha utilizado en estudios es el quitosano. En esta revisión, el 66,6% de los artículos seleccionados incluyeron el uso de biopelículas y conjugados de FA y quitosano. Los análisis microbiológicos incluyeron pruebas de concentración mínima inhibitoria y pruebas bactericidas mínimas. Se pudo verificar que la FA, cuando se asocia con quitosano,

¹ Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa – PB.

presenta mejor acción contra las cepas microbianas probadas. **Consideraciones finales:** Los FA combinados con quitosano mostraron perspectivas potenciales de aplicación. Sin embargo, se necesita más investigación multidisciplinaria para el desarrollo de antimicrobianos y antibacterianos, que actualmente representan una amenaza creciente para la salud mundial.

Palabras clave: Ácido Ferúlico, Actividad Antimicrobiana, Biomateriales.

INTRODUÇÃO

Os compostos polifenólicos, como os ácidos fenólicos, são um grupo de substâncias presentes na natureza em diversos vegetais, frutas e bebidas. Esses compostos são considerados metabólitos secundários produzidos em plantas com objetivo principal de proteção a estresses abióticos e bióticos, além de possuírem valores nutricionais e farmacológicos importantes para saúde humana. Na maioria, são potentes agentes antioxidantes e por isso têm sido um grande alvo de pesquisas científicas. Devido, principalmente, aos efeitos biofarmacológicos estudados em várias doenças, como no câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, entre outras (ANAND S, et al., 2022).

O ácido ferúlico (FA) ((E) -3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil) ácido prop-2-enóico) é um derivado hidrocínâmico do ácido fenólico. Este é encontrado, assim como outros ácidos, em plantas como a *Angelica sinensis*, *Climinifuga recemosa* e *Ligusticum chuangxiong*, também é encontrado em algumas frutas como tomate e laranja e em maior concentração em cereais como trigo e milho. É isolado largamente dessas fontes por meios enzimáticos a fim de sua aplicação na indústria farmacêutica e alimentar principalmente por ser de um baixo custo (KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA B, et al., 2021; RAJ ND e SINGH D, 2022). O FA pode ser visto como um monômero, dímero, oligômero livre ou polímeros constituintes, ligados covalentemente por ligações ésteres com polissacarídeos, poliaminas e glicoproteínas e como éter ligado à lignina. Possui isomeria *cis/trans* que apresentam aspectos que se diferenciam entre si: o *cis* é um líquido oleoso amarelo e o *trans* um cristal branco e o mesmo corresponde a 90% da sua ocorrência na natureza (DE OLIVEIRA SILVA E e BATISTA R, 2017).

Ralata-se que o FA apresenta baixa solubilidade em meios aquosos. Quando administrado via oral não é degradado pelo estômago e a maior parte do fitoquímico é absorvido por difusão passiva no cólon. Estudos já mostraram que a biodisponibilidade após ingestão oral representou 20% na sua forma inalterada, com picos de concentração plasmática em torno de 30 minutos, sendo excretado na urina na forma inalterada e glicosilada. No entanto, sua toxicidade oral é baixa apresentando LD50 de 2,1 e 2,4 g/kg em ratos fêmeas e machos, respectivamente (LI D, et al., 2021; ANAND S, et al., 2022). Como um bom composto fenólico o FA e seus análogos são substâncias bioativas com múltiplas funções (ANAND S, et al., 2022). Seu alto poder antioxidante deve-se a eficiente capacidade de sequestrar radicais livres graças aos grupos hidroxila presente em sua estrutura que doam um elétron para o radical livre. A neutralização dos radicais livres é importante pois esses são instáveis e interações com macromoléculas como lipídeos e proteínas, pode levar à peroxidação lipídica acelerando a degradação oxidativa e gerar inflamação, entre outros malefícios à saúde humana (ZDUŃSKA K, et al., 2018).

Entre os antioxidantes mais conhecidos estão as vitaminas, principalmente C e E, e os polifenóis. Em estudos realizados *in vitro*, muitos compostos polifenólicos naturais parecem ser melhores antioxidantes que as vitaminas C e E, além de terem a capacidade de quelar metais, especialmente cobre e ferro, atuando indiretamente como antioxidantes já que inibem a ação desses metais como catalisadores na formação de radicais livres. Não só o FA, mas os seus derivados, principalmente os compostos sintetizados por reações de esterificação, têm alta da atividade antioxidante como, por exemplo, ferulatos de alquila, hexil, octil e 2-etil-1-hexil. Assim como a substância de partida, seus compostos relacionados inibiram a peroxidação lipídica. Esse potencial antioxidante do FA se relaciona com outras atividades como protetor de doenças cardiovasculares e neuroprotetoras, pois depende das células as quais estão sendo afetadas pelos radicais livres (DE OLIVEIRA SILVA E e BATISTA R, 2017). São várias as atividades citadas na literatura para o FA e algumas com possíveis mecanismos de ação abordados. Em ratos hipertensivos, o FA (50 mg/kg) foi capaz de atenuar a inflamação cardíaca e renal ao aumentar os níveis das enzimas superóxido dismutase e catalase,

responsáveis pela neutralização de radicais livres (ALAM MdA, et al., 2013). São considerados também bons anti-inflamatórios (ANAND S, et al., 2022). Em modelo experimental de depressão, inibiu a ativação da microglia, a expressão de citocinas pró-inflamatórias, a sinalização de NF- κ B e diminuiu o inflamassoma NLRP3, sugerindo que o mecanismo relacionado à ação anti-inflamatória estava envolvido com os efeitos semelhantes aos de antidepressivos em camundongos estressados. Protege eficazmente o organismo contra o estresse oxidativo induzido pelo álcool e por dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados (RUKKUMANI R, et al., 2004).

Devido sua estrutura química apresentar várias insaturações, o FA é um potencial absorvedor da luz ultravioleta (UV) que contribui para seu potencial antioxidante contra danos oxidativos às células, gerados pela radiação da luz UV (DE OLIVEIRA SILVA E e BATISTA R, 2017). Assim, também pode ser aproveitado seu potencial uso em cosméticos na proteção solar como já acontece em outros tipos de formulações cosméticas de FA que são comercializadas (TEE-NGAM P, et al., 2013). Foi descoberto que houve o dobro de fotoproteção com os isômeros *trans* de FA em uma formulação na concentração de 0,5% ao reduzir eritemas e queimaduras solares em porcos (LIN FH, et al., 2005).

Todavia, apresenta atividade antioxidante mais elevada quando encapsulada em etossomas, que são esferas microscópicas de fosfolípidios, nanocarregadoras, atóxicas, biodegradáveis e podem ser modulados para encapsular substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas (ALMEIDA MGC, 2018). Foi relatado que a ação sinérgico de microesferas de sílica carregadas com FA e conjugados a fibrina/quitosana/queratina melhorou o crescimento e a fixação celular e, conseqüentemente a cicatrização de feridas *in vitro*. Outro aspecto que se pode destacar é o potencial antibacteriano dos ácidos fenólicos e seus metabólitos secundários contra cepas de bactérias gram-negativas e gram-positivas. A atividade antibacteriana tem sido atribuída à sua natureza hidrofóbica, o que aumenta seu potencial de permeabilidade e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS); ou seja, a atividade pró-oxidante que o ácido ferúlico também apresenta o torna um bom candidato antibacteriano (MAURYA DK e DEVASAGAYAM TPA, 2010; BORGES A, et al., 2013; DASAGRANDHI C, et al., 2018; IBITOYE OB e AJIBOYE TO, 2019; STOMPOR-GORAÇY M e MACHACZKA M, 2021).

O FA exerceu efeitos inibitórios no biofilme de *Salmonella Enteritidis* pela diminuição da expressão dos genes relacionados à motilidade dos flagelos e pela interferência do ácido fenólico nas proteínas de montagem dos flagelos; além de apresentar ação antibiofilme em condições simuladas de processamento de alimentos, possibilitando aplicações na indústria alimentícia (XU JG, et al., 2022). Similarmente apresentou atividade antimicrobiana imediata e sustentada contra *Cronobacter sakazakii*, patógeno oportunista transmitido por alimentos que afeta recém-nascidos, bebês e adultos imunocomprometidos. Promoveu alterações na integridade da membrana do microorganismo, reduziu o pH intracelular e hiperpolarização da membrana, causando conseqüentemente disfunção da membrana celular e alterações na morfologia celular (SHI C, et al., 2016). Do ponto de vista médico, o ácido ferúlico impõe um papel importante nas estruturas e propriedades das enzimas digestivas, como a pepsina; portanto, pode ser um ingrediente importante em formulações de produtos alimentícios para fins médicos especiais (STOMPOR-GORAÇY M e MACHACZKA M, 2021; RAJ ND e SINGH D, 2022).

O oxigênio é essencial para a produção de energia do metabolismo celular, ao menor consumo é reduzido e produz as espécies reativas de oxigênio. Entre todos os radicais livres gerados em organismos vivos, as ROS representam a classe mais importante (MAURYA DK e DEVASAGAYAM TPA, 2010). Devido ao papel ROS na ação antibacteriana de compostos à base de plantas, levantamos a hipótese de que o FA pode apresentar uma atividade antimicrobiana efetiva. Este estudo possui o objetivo de identificar na literatura científica ensaios biológicos, *in vitro*, sobre a ação antimicrobiana do FA.

MÉTODOS

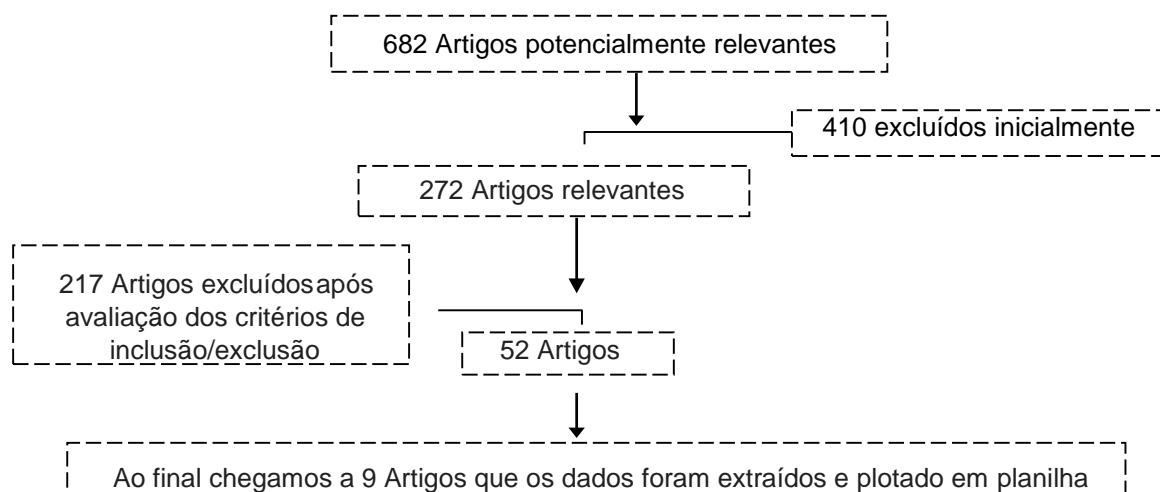
O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, contendo avaliação de artigos científicos em que se buscou resultados de pesquisas originais, básica e que utilizaram de metodologias *in vitro*. Para a execução foi utilizado a questão norteadora: O Ácido Ferúlico apresenta atividade antimicrobiana

efetiva? A pesquisa bibliográfica foi realizada no primeiro semestre de 2023, sendo realizadas buscas na base de dados PUBMED, utilizando os descritores: (1) ferulic acid, (2) antimicrobial activity, usando-se entre eles o operador booleano "AND". Os critérios de inclusão aplicados foram: estudos de pesquisas originais com análises *in vitro*, texto completo disponível gratuitamente na base de dados, idioma inglês e publicados nos últimos 5 anos, conforme o período estabelecido: de primeiro trimestre de 2018 a primeiro trimestre de 2023. E como critérios de exclusão aplicou-se: artigos de revisão, artigos que não estejam disponíveis gratuitamente na íntegra, publicados em outros idiomas, fora do período requisitado, estudos duplicados, estudos com derivados da molécula de ácido ferúlico, estudos *in silico* e que não atendessem ao tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca na base de dados PUBMED, foram localizados 682 artigos. Destes foram excluídos 410 artigos por ultrapassarem o tempo delimitado; 3 por não estarem na língua inglesa, 217 por não tratarem da molécula ácido ferúlico, mas de derivados da substância, e artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 52 artigos para leitura na íntegra, com amostra final de 9 artigos, esquematizados no fluxograma da **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos a partir da base de dados PUBMED.



Fonte: Nunes MKS, et al., 2024.

A **Tabela 1** apresenta de maneira resumida os dados extraídos dos artigos incluídos na amostra final, contendo: os autores e ano de publicação, objetivos, métodos, microorganismos testados, e conclusões relativas à ação antimicrobiana. Com a análise dos estudos selecionados foi possível ter uma visão sobre as pesquisas realizadas nos últimos cinco anos com a molécula de ácido ferúlico para avaliação da atividade microbiológica. Observamos que a análise combinada do ácido ferúlico incorporado à biomateriais, em especial, a quitosana têm sido o foco das investigações científicas. Neste cenário, foi possível identificar que 66,6% das publicações encontradas reportaram a atividade antimicrobiana do ácido ferúlico conjugado à biofilmes de quitosana.

Apesar dos méritos farmacológicos do FA, suas características hidrofílicas limitam sua aplicabilidade na indústria farmacêutica devido à sua baixa estabilidade e baixa biodisponibilidade e, conseqüentemente, dificultam sua implementação na clínica, o que limita seu potencial terapêutico ao ser administrado por via oral. Supõe-se que este é um dos motivos pelo qual os pesquisadores têm empenhado esforços para o desenvolvimento de novas estratégias tecnológicas para aprimorar essa problemática. Uma das abordagens propostas para superar os problemas acima mencionados foi verificada, no uso de formulações à base de FA em carreadores nanoparticulados, como por exemplo nanoemulsões ou combinados com outros métodos como com a luz ultravioleta (UV-C), e também associado à substâncias que possam melhorar a solubilidade (DE OLIVEIRA EF, et al., 2021).

Quadro 1 - Síntese dos artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N	Autor e Ano	Objetivos	Métodos	Microorganismos	Conclusões
1	Dasagrandhi, et al., 2018	Investigar o potencial antibacteriano e antibiofilme da quitosana enxertada com ácido ferúlico	CIM, CBM, microdiluição em caldo e quantificação de materiais citoplasmáticos liberados da célula, atividade antibiofilme	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	Ácido ferúlico conjugado apresentou atividade bactericida contra <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> , enquanto que para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> apresentou atividade bacteriostática. O modo de ação antimicrobiana foi devido à atividade de dano à membrana celular, confirmada estrutural e funcionalmente. O Ácido ferúlico conjugado também mostrou propriedades inibidoras de biofilme para as bactérias de maneira dose-dependente.
2	Pattnaik, et al., 2018	Comparar o potencial antiplacoma e antibiofilme de nanopartículas de tripolifosfato de quitosana encapsuladas com ácido ferúlico (FANPs) com molécula isolada de ácido ferúlico contra <i>P. aeruginosa</i> PAO1	CIM, Ensaio de inibição da piocianina, Atividade estafilolítica de LasA, Análise da curva de crescimento, Ensaio antimotilidade, atividade anti-biofilme	<i>P. aeruginosa</i> PAO1	As nanopartículas de tripolifosfato de quitosana encapsuladas com ácido ferúlico apresentaram eficácia de atenuação significativamente maior do que a molécula ácido ferúlico sozinha, sugerindo o papel de um sistema nanocarreador biocompatível para o direcionamento eficaz da virulência com liberação lenta e controlada de drogas encapsuladas.
3	Kot, et al., 2019	Avaliar a atividade antimicrobiana: trans -cinamaldeído, ácido ferúlico, ácido p -cumárico, ácido cafeico, ácido clorogênico, óleo essencial de <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Eugenia caryophyllus</i> , <i>Melaleuca alternifolia</i> contra espécies patogênicas de <i>Aeromonas</i> isoladas de peixes	CIM e CBM	Dezesseis cepas pertencentes ao gênero <i>Aeromonas</i> , espécies: <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Aeromonas salmonicida</i> subsp. <i>salmonicida</i> , <i>Aeromonas sobria</i> .	Resultados indicam que todos os fitoquímicos utilizados apresentaram efeito inibitório contra três espécies de <i>Aeromonas</i> que podem ser patogênicas aos peixes, o que indica a possibilidade de seu uso como agentes antibacterianos ecologicamente corretos para prevenir e controlar <i>A. hydrophila</i> , <i>A. salmonicida</i> subsp. <i>salmonicida</i> e <i>A. sobria</i> na aquicultura.
4	Pernin, et al., 2019	Avaliar a capacidade do ácido ferúlico e eugenol de inibir o crescimento de <i>Listeria monocytogenes</i> em um sistema alimentar complexo realista, ou seja, uma emulsão de óleo em água.	CIM e concentração não inibitória	<i>Listeria monocytogenes</i>	Emulsificantes, como proteínas de soro de leite e Tween 80, têm um impacto negativo na atividade antimicrobiana do eugenol. A CIM do ácido ferúlico foi menos afetada pela adição de Tween 80. E em pH 5,5 é um antimicrobiano eficiente em baixas concentrações em tais sistemas, provavelmente porque é menos hidrofóbico.
5	Zhang, et al., 2019	Avaliar as propriedades antibacterianas de compostos fenólicos (ácido ferúlico, p-ácido cumárico, ácido cafeico, ácido clorogênico, (-)-epigalocatequina e floretina) isolados e para tratamentos de combinação binária. em <i>S. maltophilia</i>	CIM e checkerboard	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	As atividades antibacterianas dos polifenóis foram dependentes da estrutura, e o ácido cinâmico apresentou fortes efeitos inibitórios. É importante ressaltar que não observamos nenhum efeito sinérgico óbvio em todas as combinações binárias. O mecanismo antibacteriano foi relacionado ao dano à membrana, causado pela perda da integridade da membrana celular e alteração da morfologia celular.

N	Autor e Ano	Objetivos	Métodos	Microorganismos	Conclusões
6	Aragón-Gutiérrez, et al., 2020	Desenvolver filmes bioativos à base de copolímero de etileno álcool vinílico que inibam o crescimento microbiano e forneçam proteção contra a oxidação em produtos alimentícios por meio da incorporação de baixas quantidades de ácido ferúlico	método padrão JIS Z 2801	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i>	A atividade antioxidante significativa de todos os filmes ativos expostos a dois simuladores de alimentos, indicando que FA conservou seu bem as propriedades antioxidantes. As amostras de EVOH-FA apresentaram atividade antibacteriana <i>in vitro</i> contra <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> , mostrando assim o potencial do ácido ferúlico como composto bioativo a ser utilizado no processamento de extrusão para aplicações de embalagens ativas.
7	Kaczmarek-Szczepańska, et al., 2021	Avaliar e determinar a influência da luz UVC nas propriedades de filmes à base de quitosana modificada por diferentes ácidos fenólicos: ferúlico, cafeico e tânico.	Método de diluição em caldo	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) e <i>Escherichia coli</i> (ATCC 35218)	A adição de ácidos fenólicos melhora as propriedades físico-químicas dos filmes à base de quitosana e apresentam melhor atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Confirmamos que a esterilização de filmes de quitosana/ácidos fenólicos pela exposição à luz UVC é eficaz. Foram comparadas as propriedades físico-químicas dos materiais antes e depois da exposição, bem como sua atividade antimicrobiana. A quitosana composta com ácido ferúlico apresentou as propriedades mais adequadas para embalagens de alimentos.
8	Sivakumar, et al., 2021	Avaliar a ação sinérgica da queratina, quitosana e fibrina juntamente com o ácido ferúlico no processo de cicatrização de feridas.	Método de diluição em caldo	<i>Streptococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i>	A liberação controlada de ácido ferúlico por 3 dias e os resultados do estudo antimicrobiano mostraram que o biomaterial desenvolvido pode ser usado como curativo para feridas crônicas infectadas. O ensaio de cicatrização de feridas <i>in vitro</i> provou a ação sinérgica dos três componentes e foi confirmada por meio deste estudo, novas investigações nessa linha podem ser realizadas.
9	Anand, et al., 2022	Preparar e avaliar nanofibras híbridas à base de seda-sericina com diferentes proporções de policaprolactona e acetato de celulose carregados com ácido ferúlico para úlcera de pé diabético.	Método de Difusão em Disco de Ágar, Ensaio de Time Kill, atividade antibiofilme	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	Os estudos antimicrobianos mostraram que as nanofibras preparadas possuíam boas atividades antimicrobianas e antibiofilme contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Com base nesses resultados, concluímos que a formulação de nanofibras desenvolvida teve excelentes propriedades de cicatrização de feridas em ratos induzidos por diabetes.

Legenda: CIM = Concentração Inibitória Mínima; CBM = Concentração Bactericida Mínima.

Fonte: Nunes MKS, et al., 2024.

Este levantamento bibliográfico destaca-se por ser um tema atual, oportuno e que aumenta as expectativas em torno de substâncias naturais, como os ácidos fenólicos, que podem ser úteis no uso contra bactérias e fungos patogênicos. Constatou-se que nos trabalhos os microorganismos estudados foram bactérias gram positivas, mas em sua maioria, gram negativas, principalmente as patogênicas humanas (*Pseudomonas aeruginosa*, as do gênero *Aeromonas*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Escherichia coli*). Em relação aos testes escolhidos pelos autores para a realização da atividade antimicrobiana, foi possível verificar que a técnica mais utilizada foi a de concentração inibitória mínima (CIM), que é a concentração mais baixa que um agente antimicrobiano pode inibir completamente o crescimento dos microrganismos; é o método de diluição que possibilita estimar a concentração do microrganismo testado, através de macro ou microdiluição. Além disso, também foi possível saber a concentração bactericida mínima (CBM) que é uma estimativa da atividade bactericida, definida pela menor concentração de agente antimicrobiano necessário para matar 99,9% do inóculo final após 24 horas de incubação (BRIXNER B, et al., 2022).

Já observado a atividade antimicrobiana e anti-biofilme de 11 compostos fenilpropanóides e aldeídos fenólicos, incluindo ácido ferúlico, contra isolados de *S. aureus* resistentes a medicamentos onde houve diminuição da expressão de genes associados à formação de biofilme em comparação com o isolado resistente não tratado (MASTOOR S, et al., 2022). O FA também possui efeitos antivirais *in vitro* contra parvovírus suíno em células renais, pela diminuição da expressão dos genes pró-apoptóticos, de ROS mitocondrial, por aumentar, conseqüentemente, a viabilidade celular (MA X, et al., 2020).

O FA demonstrou ser útil como conservante natural em alimentos, inibiu significativamente a adesão de *S. flexneri* e a formação de biofilme, alterou drasticamente a expressão de genes no associados a formação de biofilme, como genes de adesão, de regulação transcricional e de síntese e transporte de substâncias poliméricas extracelulares (KANG J, et al., 2020). Atualmente, no cenário mundial, uma das maiores preocupações da saúde pública é o surgimento de agentes resistentes aos antimicrobianos; seja pelo uso indiscriminado de antibiótico ou por mutações genéticas. Cepas bacterianas resistentes continuam a aparecer e se espalhar, dado que a resistência antimicrobiana é um desafio multifacetado e em evolução o que desperta interesse em desenvolver novos biomateriais antimicrobianos eficazes (QIN Y e LI P, 2020; BRIXNER B, et al., 2022).

Como encontrado em nossa busca bibliográfica, a quitosana é um dos polímeros naturais que vem sendo amplamente utilizado na produção de novos biomateriais. Possui biodegradabilidade, biocompatibilidade, não toxicidade, não antigenicidade e suas diversas propriedades biológicas, tais como a atividade antimicrobiana, antitumoral, antioxidante, antiinflamatória, etc (DASAGRANDE C, et al., 2018; QIN Y e LI P, 2020; BRIXNER B, et al., 2022). O conjugado quitosana-FA teve efeito antibacteriano sinérgico com o antibiótico oxacilina contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) via inibição da expressão do gene *mecA* e a produção de PBP2a, que é um determinante chave para a resistência aos antibióticos β -lactâmicos, de maneira dose-dependente (EOM SH, et al., 2016).

A atividade antioxidante de conjugados quitosana-ácido hidroxicinâmico, ácido ferúlico, foi melhor do que a quitosana sem o ácido. O conjugado quitosana-ácido ferúlico inibiram significativamente a peroxidação lipídica no sistema de emulsão de ácido linoléico. Considera-se que, conjugados quitosana-ácido hidroxicinâmico podem ser úteis em aplicações nas indústrias alimentícia e farmacêutica (ARAGÓN-GUTIÉRREZ A, et al., 2020). Em materiais fibrosos de ϵ -caprolactona e quitosana incorporados com AF exibiram boa atividade antioxidante. As fibras com quitosana e FA exibiram ação antibacteriana principalmente contra *S. aureus*. e vantajoso efeito antitumoral contra células tumorais cervicais humanas HeLa pela indução de apoptose nas células tumorais (YAKUB G, et al., 2019). Sugere-se que o efeito antimicrobiano encontrado do AF nos estudos selecionados deve-se às alterações das propriedades da membrana (seja na carga, na permeabilidade intra ou extracelular e propriedades físico-químicas), alterações de hidrofobicidade, diminuição da carga superficial negativa e ocorrência de ruptura local ou formação de poros nas membranas celulares com conseqüente vazamento de substâncias intracelulares essenciais (BORGES A, et al., 2013). Vale ressaltar que, com este estudo, podemos enfatizar o potencial do FA como fonte natural de novos produtos antimicrobianos de amplo espectro e conjugado a novos biomateriais.

Membranas bacterianas compostas de celulose-quitosana enxertadas com ácido ferúlico podem encontrar aplicações na indústria alimentícia como material de embalagem para prolongar a vida útil dos alimentos e como materiais de curativo para feridas (HERNÁNDEZ-GARCÍA E, et al., 2022). Recentemente, outros biomateriais contendo FA foram relatados na literatura, como, por exemplo, a utilização de partículas de sílica nanoporosas ocas como transportadores de FA parecer ser promissor para liberação controlada deste na distribuição de medicamentos (YAMAGUCHI T, et al., 2023). Filmes de poli (álcool vinílico) e poli (ácido láctico) com carvacrol e FA foram eficazes no controle do crescimento microbiano da carne bovina durante o armazenamento refrigerado e apresentaram funcionalidade adequada para fins de embalagem de alimentos e promoveram com sucesso a preservação da carne e à longo prazo (ANDRADE J, et al., 2022).

Em animais de corte, como frango Tianfu desafiados com lipopolissacarídeo (LPS), a suplementação com FA preservou os níveis secretores de imunoglobulina A (IgA), aumentou a expressão proteínas intestinais de junção estreita, Claudina-1 (CLDN-1) e Ocludina (OLDN), aumentou a proliferação epitelial na mucosa ileal e corrigiu os distúrbios da microflora ileal; ou seja, melhorou a função intestinal e a microflora em frangos pelo aumento da capacidade antioxidante e mantendo a integridade intestinal (TANG Z, et al., 2023). A contaminação microbiana é um problema grave que diminui a qualidade dos alimentos e o FA apresenta-se como um composto natural promissor com ação antimicrobiana. Reforçando o que foi dito inicialmente, o FA é um bom absorvedor de luz UV e a combinação da exposição à luz com ácidos fenólicos aumenta a qualidade alimentar, se mostra como uma tecnologia de desinfecção promissora para aplicações na agricultura e no processamento de alimentos (DE OLIVEIRA SILVA E e BATISTA R, 2017; KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA B, et al., 2021).

A combinação de FA com UV-A apresentou ação antifúngica associado à alterações nas funções celulares de *Saccharomyces cerevisiae* por induzir o aumento de modificações oxidativas de proteínas citosólicas, desencadeando assim a inativação de células de levedura (SHIRAI A, et al., 2022). Nanocápsulas de etilcelulose contendo AF foram capazes de prevenir, tratar e reverter danos oxidativos e nitrosativos induzidos pelo peróxido de hidrogênio, bem como melhorar a biodisponibilidade e reduzir possíveis efeitos indesejáveis; incluindo resultados superiores na atividade antioxidante tornando possível a sua aplicação na prevenção, tratamento e reversão de doenças neurodegenerativas e associadas ao envelhecimento, síndromes metabólicas e processos inflamatórios (RAMPELOTTO CR, et al., 2022).

Nanocápsulas poliméricas e lipídicas de FA apresentaram propriedades anticancerígena em linhagens celulares de câncer colorretal por regular genes apoptótico/anti-apoptótico BAX/Bcl-2; além de exibirem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias significativas (EL-GOGARY RI, et al., 2022). O ácido p-cumárico e o FA inibiram a proliferação de células cancerígenas colorretais por meio da regulação negativa do gene do receptor do fator de crescimento epidérmico humano EGFR, semelhantes ao comportamento de medicamentos anticâncer (ROY N, et al., 2016).

Em suma, o ácido ferúlico, um fitoquímico de origem natural, ganhou grande importância como um potente agente terapêutico em virtude de sua fácil disponibilidade comercial, baixo custo e efeitos colaterais mínimos. Sua ação terapêutica é mediada principalmente pelas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Este ácido fenólico apresenta diferentes atividades tanto biológicas como farmacológicas. Notadamente, pôde-se evidenciar os efeitos: anti-inflamatório, antiapoptótico, anticancerígeno, antidiabético, hepatoprotetor, cardioprotetor, neuroprotetor, antifúngico, antibacteriano e até o efeito de proteção solar, etc. Esta revisão abordou particularmente os efeitos antimicrobianos do FA, *in vitro*, sob forma isolada e/ou conjugada à biomateriais; portanto, fornecemos uma compreensão mais atual e otimizada do seu potencial antimicrobiano, que poderá ajudar no desenvolvimento de novos medicamentos e sua aplicação no futuro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto nesta revisão, reiteramos a nossa hipótese e concluímos que o ácido ferúlico faz jus a ser considerado como um bom agente antimicrobiano isoladamente, conjugado à materiais biológicos e/ou associado à outras substâncias. Assim como outros metabólitos secundários dos compostos fenólicos, foi capaz de evitar a propagação de microorganismo e a formação de biofilmes. Em síntese, o ácido ferúlico

apresentou atividade contra cepas bacterianas gram-negativas e gram-positivas e mostrou potenciais perspectivas de aplicação na indústria alimentícia e farmacêutica. Posto isto, se faz necessário mais pesquisas no âmbito multidisciplinar para avanços no desenvolvimento e inovação tecnológica de antimicrobianos, sejam eles antibacterianos ou antifúngicos que, atualmente, são uma ameaça crescente à saúde mundial.

REFERÊNCIAS

1. ALAM MdA, et al. Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2013; 61 (3): 240-249.
2. ALMEIDA, MGC. Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants, LISBOA. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica) – Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Centro Universitário de Lisboa, Lisboa, 2018; 78 p.
3. ANAND S, et al. Electrospun biomimetic multifunctional nanofibers loaded with ferulic acid for enhanced antimicrobial and wound-healing activities in STZ-Induced diabetic rats. *Pharmaceuticals*, 2022; 15 (3): 302.
4. ANDRADE J, et al. Antimicrobial PLA-PVA multilayer films containing phenolic compounds. *Food Chem.* 2022; 375: 131861.
5. ARAGÓN-GUTIÉRREZ A, et al. Melt-Processed Bioactive EVOH Films Incorporated with Ferulic Acid. *Polymers (Basel)*. 2020; 13(1): 68.
6. BORGES A, et al. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microb Drug Resist.* 2013; 19 (4): 256-265.
7. BRIXNER B, et al. Antimicrobial activity of chitosan associated with essential oils in biomedical application: an integrative review. *Research, Society and Development*, 2022; 11 (14): e447111436563-e447111436563.
8. DASAGRANDEHI C, et al. Antibacterial and Biofilm Modulating Potential of Ferulic Acid-Grafted Chitosan against Human Pathogenic Bacteria. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2157.
9. DE OLIVEIRA SILVA E e BATISTA R. Ferulic Acid and Naturally Occurring Compounds Bearing a Feruloyl Moiety: A Review on Their Structures, Occurrence, and Potential Health Benefits. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2017; 16 (4): 580-616.
10. DE OLIVEIRA EF, et al. Screening of antimicrobial synergism between phenolic acids derivatives and UV-A light radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2021; 214: 112081.
11. EL-GOGARY RI, et al. Ferulic acid nanocapsules as a promising treatment modality for colorectal cancer: Preparation and in vitro/in vivo appraisal. *Life Sci.* 2022; 298: 120500.
12. EOM SH, et al. Synergistic Antibacterial Effect and Antibacterial Action Mode of Chitosan-Ferulic Acid Conjugate against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Micr Biot.m* 2016; 26 (4): 784-789.
13. HERNÁNDEZ-GARCÍA E, et al. Active Starch-Polyester Bilayer Films with Surface-Incorporated Ferulic Acid. *Membranes (Basel)*. 2022; 12 (10): 976.
14. IBITOYE OB e AJIBOYE TO. Ferulic acid potentiates the antibacterial activity of quinolone-based antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Microb Pathog.* 2019; 126: 393-398.
15. KANG J, et al. Ferulic acid inactivates *Shigella flexneri* through cell membrane destruction, biofilm retardation, and altered gene expression. *J of Agricultural and Food Chemistry.* 2020; 68 (27): 7121-7131.
16. KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA B, et al. The Physicochemical and Antibacterial Properties of Chitosan-Based Materials Modified with Phenolic Acids Irradiated by UVC Light. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (12): 6472.
17. KOT B, et al. Antibacterial activity of commercial phytochemicals against *Aeromonas* species isolated from fish. *Pathogens*, 2019; 8 (3): 142.
18. LI D, et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. *Life Sci.* 2021; 284:119921.
19. LIN FH, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005; 125 (4): 826-832.

20. MA X, et al. Ferulic acid isolated from propolis inhibits porcine parvovirus replication potentially through Bid-mediate apoptosis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 83: 106379.
21. MASTOOR S, et al. Analysis of the Antimicrobial and Anti-Biofilm Activity of Natural Compounds and Their Analogues against *Staphylococcus aureus* Isolates. *Molecules.* 2022; 27 (20): 6874.
22. MAURYA DK e DEVASAGAYAM TPA. Antioxidant and prooxidant nature of hydroxycinnamic acid derivatives ferulic and caffeic acids. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48 (12): 3369-3373.
23. RAJ ND e SINGH D. A critical appraisal on ferulic acid: Biological profile, biopharmaceutical challenges and nano formulations. *Health Sciences Review,* 2022; 5, 100063.
24. PATTNAIK S, et al. Ferulic acid encapsulated chitosan-tripolyphosphate nanoparticles attenuate quorum sensing regulated virulence and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *IET nanobiotechnology,* 2018; 12 (8): 1056-1061.
25. PERNIN A, et al. Ferulic acid and eugenol have different abilities to maintain their inhibitory activity against *Listeria monocytogenes* in emulsified systems. *Frontiers in Microbiology,* 2019; 10: 137.
26. QIN Y e LI P. Antimicrobial Chitosan Conjugates: Current Synthetic Strategies and Potential Applications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 499.
27. RAMPELOTTO CR, et al. Ferulic acid-loaded nanocapsules: Evaluation of mucosal interaction, safety and antioxidant activity in human mononucleated cells. *Toxicol In Vitro.* 2022; 78: 105259.
28. ROY N, et al. Plant Phenolics Ferulic Acid and P-Coumaric Acid Inhibit Colorectal Cancer Cell Proliferation through EGFR Down-Regulation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 (8): 4019-23.
29. RUKKUMANI R, et al. Influence of ferulic acid on circulatory prooxidant-antioxidant status during alcohol and PUFA induced toxicity. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55 (3): 551-61.
30. SHI C, et al. Antimicrobial Activity of Ferulic Acid Against *Cronobacter sakazakii* and Possible Mechanism of Action. *Foodborne Pathog Dis.* 2016; 13 (4): 196-204.
31. SHIRAI A, et al. Antifungal action of the combination of ferulic acid and ultraviolet-A irradiation against *Saccharomyces cerevisiae*. *J Appl Microbiol.* 2022; 132 (4): 2957-2967.
32. SIVAKUMAR S, et al. Ferulic acid loaded microspheres reinforced in 3D hybrid scaffold for antimicrobial wound dressing. *Int J Biol Macromol.* 2021; 1 (77): 463-473.
33. STOMPOR-GORAŃY M e MACHACZKA M. Recent Advances in Biological Activity, New Formulations and Prodrugs of Ferulic Acid. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12889.
34. TANG Z, et al. Effects of Dietary Ferulic Acid on Intestinal Health and Ileal Microbiota of Tianfu Broilers Challenged with Lipopolysaccharide. *Molecules.* 2023; 28 (4): 1720.
35. TEE-NGAM P, et al. Simple and rapid determination of ferulic acid levels in food and cosmetic samples using paper-based platforms. *Sensors,* 2013; 13 (10): 13039-13053.
36. XU JG, et al. Comparative study on inhibitory effects of ferulic acid and p-coumaric acid on *Salmonella* Enteritidis biofilm formation. *World Journal of Microbiology and Biotechnology,* 2022; 38 (8): 136.
37. YAKUB G, et al. Chitosan/ferulic acid-coated poly(ϵ -caprolactone) electrospun materials with antioxidant, antibacterial and antitumor properties. *Int J Biol Macromol.* 2018; 107 (Pt A): 689-702.
38. YAMAGUCHI T, et al. Time-Dependent Controlled Release of Ferulic Acid from Surface-Modified Hollow Nanoporous Silica Particles. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (13): 10560.
39. ZDUŃSKA K, et al. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018; 31 (6): 332-336.
40. ZHANG Y, et al. Structure-dependent inhibition of *Stenotrophomonas maltophilia* by polyphenol and its impact on cell membrane. *Frontiers in Microbiology,* 2019; 10: 2646.