



## Inibição da tirosinase e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais: uma revisão integrativa da literatura

Pedro Henrique Santos de Freitas\*; Luciana Poty Manso dos Santos\*; Janaina de Carvalho Verissimo\*; Sthefany Nolasco de Sena\*; Stéfanie Caneschi Coelho de Souza\*; Elita Scio\*

\*Laboratório de Produtos Naturais Bioativos, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG, Brasil.

\*Autor para correspondência e-mail: [elita.scio@uff.edu.br](mailto:elita.scio@uff.edu.br)

### Palavras-chave

Melanina  
Hiperpigmentação  
Inibidores  
Polifenóis  
Extrato vegetal

### Keywords

Melanin  
Hyperpigmentation  
Inhibitors  
Polyphenols  
plant extract

**Resumo:** Ácidos fenólicos e flavonoides C-glicosilados têm obtido papel de destaque como inibidores da tirosinase oriundos de fontes naturais. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, a fim de identificar a relação existente entre a inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais. Foi realizada uma busca sistemática de artigos em inglês em distintas bases de dados, entre agosto de 2018 e janeiro de 2023, por meio dos seguintes descritores: (*tyrosinase*) and (*inhibitor*) and (*chlorogenic acid* or *orientin* or *isoorientin* or *rutin* or *epicatechin*) and (*plant extracts*). Os critérios de inclusão foram: i) estudos com extratos vegetais inibidores da tirosinase; ii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase por extratos contendo as substâncias citadas anteriormente; iii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase *in vitro*. Como critérios de exclusão foram considerados: i) estudos que não identificaram a presença das substâncias bioativas; ii) estudos de revisão. Um total de 42 artigos foram selecionados, dentre os quais constatou-se que as partes aéreas (n = 26), bem como o extrato metanólico (n = 36), foram o material e o extrato vegetal mais utilizados. As substâncias mais relatadas foram o ácido clorogênico (n = 40) e a rutina (n = 20). A capacidade inibitória da tirosinase foi atribuída a uma maior dosagem de compostos fenólicos e flavonoides, assim como a presença sinérgica das substâncias relatadas no presente estudo. Conclui-se que os resultados encontrados são importantes para a compreensão de extratos inibidores da tirosinase.

### Tyrosinase inhibition and presence of bioactive substances in plant extracts: an integrative literature review

**Abstract:** Phenolic acids and C-glycosylated flavonoids have been shown to play a prominent role as tyrosinase inhibitors from natural sources. The present study aimed to perform an integrative review of the literature in order to identify the relationship between tyrosinase inhibition *in vitro* and the presence of bioactive substances in plant extracts. A systematic search of articles in English was conducted in different databases, between August 2018 and January 2023, using the following descriptors: (*tyrosinase*) and (*inhibitor*) and (*chlorogenic acid* or *orientin* or *isoorientin* or *rutin* or *epicatechin*) and (*plant extracts*). The inclusion criteria were: i) studies with tyrosinase-inhibiting plant extracts; ii) studies that evaluated the inhibition of tyrosinase by extracts containing the substances mentioned above; iii) studies evaluating tyrosinase inhibition *in vitro*. The following exclusion criteria were considered: i) studies that did not identify the presence of bioactive substances; ii) review studies. A total of 42 articles were selected, among which it was found that the aerial parts (n = 26), as well as the methanolic extract (n = 36), were the most used material and plant extract. The most frequently reported substances were chlorogenic acid (n = 40) and rutin (n = 20). The inhibitory capacity of tyrosinase was attributed to a higher dosage of phenolic compounds and flavonoids, as well as the synergistic presence of the substances reported in the present study. It is concluded that the results found are important for the understanding of tyrosinase inhibitor extracts.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



## Introdução

A tirosinase (EC 1.14.18.1), também denominada de polifenoloxidase, é uma glicoproteína localizada na membrana dos melanossomas, sendo encontrada em mamíferos, bactérias, plantas e fungos (AGARWAL *et al.*, 2019). Sua estrutura catalítica é composta por dois íons de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ), ligados coordenadamente a um conjunto distinto de três resíduos de histidina (His), que são responsáveis pela ativação da enzima (CHANG, 2009). Essa proteína atua na catalização de reações de hidroxilação de monofenóis em *o*-difenois (atividade de monofenolase) e a subsequente oxidação dos *o*-difenois em *o*-quinonas (atividade de difenolase), dando origem aos pigmentos de melanina, como a eumelanina e a feomelanina (GILLBRO; OLSSON, 2011).

O excesso de melanina é responsável pela hiperpigmentação cutânea e pelo escurecimento enzimático em alimentos, sendo a inibição da tirosinase um importante mecanismo de controle enzimático (ŞÖHRETOĞLU *et al.*, 2018). Dentre as substâncias clinicamente mais utilizadas como inibidores da enzima, encontram-se a hidroquinona, o ácido kójico e a arbutina. Entretanto, apesar desses compostos inibirem de forma efetiva a enzima, todos, em menor ou maior grau, podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, como a dermatite de contato, eritema e despigmentação cutânea permanente (SOLIMINE *et al.*, 2016).

Atualmente, extensas investigações têm sido realizadas para a busca de inibidores da tirosinase oriundos de fontes naturais, como os extratos vegetais, devido à presença abundante de substâncias bioativas em sua composição (CHANG, 2009; ZAIDI *et al.*, 2019). Dentre as classes de metabólitos secundários descritos na literatura, os compostos fenólicos constituem-se como um dos principais grupos fitoquímicos com atividade antitirosinase comprovada, sendo considerados inibidores alternativos da enzima (ORHAN; KHAN, 2014; XUE *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2014).

Dentre os compostos polifenólicos encontrados em plantas medicinais, alguns ácidos fenólicos e flavonoides *C*-glicosilados, como os derivados das flavonas, flavan-3-óis e flavonóis, exibiram uma inibição significativa da tirosinase *in vitro* na presença de um substrato monofenólico e/ou difenólico, como a L-tirosina e a L-dopa, respectivamente (GAO *et al.*, 2007; SHANG *et al.*, 2018).

Em linhas gerais, o mecanismo de inibição desses compostos se deve à sua estrutura poli-hidroxi-fenólica, favorecendo a quelação de metais e, conseqüentemente, interagindo com os íons  $\text{Cu}^{2+}$  no sítio ativo da enzima (ALVES *et al.*, 2019; ŞÖHRETOĞLU *et al.*, 2018). Dentre as vantagens apresentadas por essas substâncias, encontram-se uma menor toxicidade e uma melhor biodisponibilidade, sendo muito úteis em aplicações cosméticas, farmacêuticas e/ou alimentícias (ZOLGHADRI *et al.*, 2019).

Neste contexto, em virtude da carência de informações nesta área, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de identificar trabalhos que examinaram a relação entre a inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina.

## Material e Métodos

### Estratégias de pesquisa

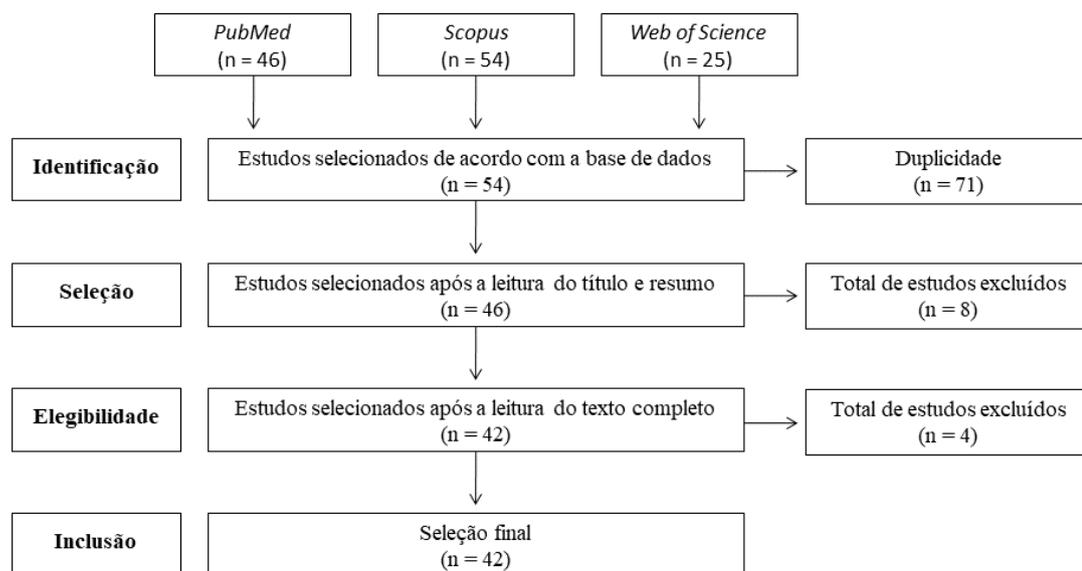
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura elaborada por meio da pesquisa de artigos científicos obtidos a partir de fontes secundárias (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Foi realizada uma busca sistemática em bancos de dados eletrônicos, incluindo *Medline* (do inglês - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *Scopus* e *Web of Science*, com a finalidade de identificar estudos que examinaram a relação entre a inibição da tirosinase e a presença de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina. Na estratégia de busca nas bases de dados, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: (*tyrosinase*) and (*inhibitor*) and (*chlorogenic acid or orientin or isoorientin or rutin or epicatechin*) and (*plant extracts*). Os termos de busca limitaram-se a títulos e resumos. A busca restringiu-se aos estudos publicados em inglês entre 10 de agosto de 2018 e 19 de janeiro de 2023.



## Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos científicos elegíveis foram: i) estudos com extratos vegetais inibidores da tirosinase; ii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase por extratos vegetais contendo ácido clorogênico e/ou orientina e/ou isoorientina e/ou rutina e/ou epicatequina; iii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase *in vitro*. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: i) estudos que não identificaram a presença de ácido clorogênico e/ou orientina e/ou isoorientina e/ou rutina e/ou epicatequina nos extratos vegetais; ii) estudos de revisão. Após a leitura criteriosa do texto completo dos artigos científicos, aqueles que não apresentaram qualquer relação entre a inibição da tirosinase e a presença dessas substâncias em extratos vegetais foram excluídos (Figura 1).

**Figura 1** - Seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

## Extração dos dados

Utilizando-se um formulário de extração de dados padronizado elaborado para este estudo, os seguintes resultados foram extraídos dos artigos científicos analisados: autores e ano de publicação; material vegetal; extrato(s) utilizado(s); substância(s) identificada(s) no extrato vegetal; e concentração inibitória da tirosinase.

## Análise dos resultados

Dada a heterogeneidade dos estudos selecionados, principalmente devido às distintas metodologias utilizadas, os resultados foram analisados e sintetizados de forma descritiva, com o objetivo de possibilitar uma exposição e classificação dos dados, como forma de agrupar e organizar as informações encontradas sobre o tema central explorado nesta revisão.

## Resultados e Discussão

Nas bases de dados pesquisadas, foram encontrados 125 estudos, dos quais 71 foram excluídos devido à duplicidade (Figura 1). Das 54 publicações, foram selecionados 46 artigos após a análise do título e do resumo. Após a leitura do texto completo, procedeu-se a exclusão de mais 4 publicações que não demonstraram a presença das substâncias bioativas de interesse nos extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e/ou epicatequina. Dessa forma, a presente revisão integrativa foi realizada fundamentada na análise de 42 publicações, conforme apresentado nos dados da Tabela 1.



Tabela 1 - Inibição da tirosinase in vitro e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais.

Referência	Material vegetal	Extrato(s) utilizado(s)	Substância(s) identificada(s) no extrato vegetal	Concentração inibitória da tirosinase
Mollica et al. (2022)	Folhas e a casca do caule de <i>Alstonia boonei</i>	Extrato aquoso, em acetato de etila e metanólico	O o ácido clorogênico (3-ACQ e 4-ACQ) e rutina	Inibição ativa da enzima pelo extrato em acetato de etila e metanólico (94 - 139 mg EAK/g)
Ilgün et al. (2022)	Flores, folhas e raízes secas de <i>Arctium minus</i>	Extrato metanólico e partições em diclorometano, acetato de etila e <i>n</i> -butanol	Ácido clorogênico e rutina	Inibição mais eficaz da enzima pela partição em acetato de etila a 500 µg/mL [IC <sub>(50)</sub> = 93 µg/mL]
Bian et al. (2022)	Sementes secas de <i>Vernonia anthelmintica</i> (L.) Willd. (VA)	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	Ativação da enzima pelo ácido clorogênico [EC <sub>(50)</sub> = 0,42 mg/mL]
Juee (2022)	Folhas de <i>Salvia officinalis</i> L.	Extrato clorofórmico e metanólico	Ácido clorogênico e rutina	O extrato metanólico (83,06 %) apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato clorofórmico (59,64 %)
Zengin et al. (2022)	Partes aéreas de <i>Malabaila lasiocarpa</i>	Extrato hexânico, em acetato de etila, em diclorometano, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico (5-ACQ), isoorientina e rutina	O extrato em diclorometano apresentou a maior atividade de inibição da enzima (73,92 mg EAK/g) e o aquoso a menor atividade (32,93 mg EAK/g)
Sadeer et al. (2022)	Folhas, raízes, galhos e frutos de <i>Bruguiera gymnorhiza</i> (L.) Lam.	Extrato aquoso	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ, 4-ACQ e 5-ACQ), epicatequina e rutina	O extrato produzido a partir da maceração dos frutos foi o mais potente inibidor da enzima (147,01 mg EAK/g), seguido da decocção dos frutos (101,93 mg EAK/g)
Mahomoodally et al. (2022)	Partes aéreas de <i>Alkanna trichophylla</i> e <i>Convolvulus galaticus</i>	Extrato aquoso e metanólico	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 5-ACQ) e rutina	Inibição significativa da enzima pelo extrato metanólico de <i>A. trichophylla</i> (26,34 mg EAK/g) e por <i>C. galaticus</i> (31,25 mg EAK/g)
Tarifam et al. (2021)	Raízes e partes aéreas de <i>Symphytum officinale</i> L. e <i>Anchusa ochroleuca</i> M. Bieb.	Extrato em diclorometano, etanólico e aquoso	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 5-ACQ)	Ambas as espécies exibiram uma boa inibição da enzima (19,11 - 43,89 mg EAK/g)
Menbari et al. (2021)	Fruto da maçã da variedade <i>Granny Smith</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Efeito inibitório do extrato metanólico [CI <sub>(50)</sub> = 1,21 mg/mL]
Ertas et al. (2021)	Partes aéreas, raízes e sementes de espécies do gênero <i>Gundelia</i>	Extrato hexânico e etanólico	Ácido clorogênico, epicatequina e rutina	O extrato etanólico de <i>G. colemerikensis</i> a 200 µg/mL, apresentou a maior atividade inibitória contra a tirosinase (39,50 %)



**Tabela 1** - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

Chelly et al. (2021)	Flores, folhas e caules de <i>Rhanterium suaveolens</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	O extrato metanólico das flores exibiu os efeitos inibitórios mais fortes sobre a enzima [CI <sub>(50)</sub> = 61,56 µg/mL]
Kurt-Celep et al. (2021)	Partes aéreas de espécies do gênero <i>Astragalus</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico (5-ACQ), epicatequina e rutina	Inibição da enzima (54 - 67 mg EAK/g)
Sarikurkcü et al. (2021)	Partes aéreas (caule, folhas e flores) secas de <i>Campanula macrostachya</i>	Extratos em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [CI <sub>(50)</sub> = 1,51 mg/mL]
Lobine et al. (2021)	Partes aéreas secas de <i>Toddalia asiatica</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	O extrato metanólico (67,9 mg EAK/g) e em acetato de etila (51,2 mg EAK/g) exibiram as maiores atividades de inibição da enzima
Sinan et al. (2021)	Partes aéreas secas de <i>Cajanus cajan</i>	Extrato em acetato de etila, hexânico, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (55,9 mg EAK/g)
Boga et al. (2021)	Partes aéreas e raízes de <i>Hypericum empetrifolium</i>	Extrato etanólico e óleo essencial	Ácido clorogênico e rutina	Em 200 µg/mL, os extratos etanólicos foram capazes de inibir a enzima em 49,91 % (raízes) e 40,86 % (partes aéreas)
Sarikurkcü (2020)	Flores secas de <i>Anthemis chia</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (290,22 mg EAK/g)
Trendafilova et al. (2020a)	Flores e folhas secas de seis espécies de <i>Inula</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico (5-ACQ)	Os extratos de <i>I. bifrons</i> [CI <sub>(50)</sub> = 0,123 µg/mL] e <i>I. germanica</i> [CI <sub>(50)</sub> = 0,159 µg/mL] apresentaram uma maior capacidade de inibição da enzima
Etienne et al. (2020)	Partes aéreas secas de <i>Mitracarpus hirtes</i>	Extrato em diclorometano, acetato de etila, metanólico e aquoso	Rutina	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (93,39 mg EAK/g)
Ali et al. (2020)	Folhas e caules de <i>Monothecca buxifolia</i>	Extrato metanólico e clorofórmico	Epicatequina e rutina	Os extratos metanólicos das folhas e caule exibiram maior atividade de inibição da enzima, com valores de 132,90 e 140,16 mg EAK/g, respectivamente
Sarikurkcü et al. (2020a)	Partes aéreas de <i>Micromeria myrtifolia</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (256,54 mg EAK/g)

Tabela 1 - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

Sarikurkcu et al. (2020b)	Partes aéreas de <i>Onosma ambigenes</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [ $CI_{(50)} = 2,81$ mg/mL]
Sarikurkcu et al. (2020c)	Partes aéreas de <i>Onosma pulchra</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [ $CI_{(50)} = 2,47$ mg/mL]
Sarikurkcu et al. (2020d)	Partes aéreas de <i>Onosma sieheana</i> e <i>Onosma stenoloba</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	Os extratos foram capazes de inibir a enzima com valores de $CI_{(50)}$ de 2,12 e 1,89 mg/mL para <i>O. sieheana</i> e <i>O. stenoloba</i> , respectivamente
Sarikurkcu et al. (2020e)	Partes aéreas de <i>Valeriana dioscoridis</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [ $CI_{(50)} = 2,53$ mg/mL]
Trendafilova et al. (2020b)	Partes aéreas de <i>Jurinea tzarferdinandii</i> Davidov	Extrato clorofórmico e metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Inibição da enzima pelo extrato metanólico [ $CI_{(50)} = 208$ µg/mL]
Sinan et al. (2019)	Folhas secas de <i>Bersama abyssinica</i> e <i>Scoparia dulcis</i>	Extrato aquoso, metanólico e em acetato de etila.	Ácido clorogênico	Os extratos metanólicos de ambas as espécies foram potentes inibidores da tirosinase, com valores entre 148,94 e 144,73 mg EAK/g
Ersoy et al. (2019)	Partes aéreas de espécies do gênero <i>Hypericum</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Extrato metanólico de <i>H. calycinum</i> apresentou maior inibição (54,30 %) do que o extrato metanólico de <i>H. perforatum</i> (48,22 %) e de <i>H. confertum</i> (40,92 %)
Fernández-Poyatos et al. (2019)	Folhas de <i>Berberis thunbergii</i>	Extrato metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Extrato metanólico apresentou maior inibição da enzima (33 mg EAK/g) em comparação ao extrato aquoso (29,8 mg EAK/g)
Kirran (2019)	Partes aéreas de <i>Stachys cretica</i> subsp. <i>vacillans</i>	Extrato metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico [314,04 mg EAK/g e $CI_{(50)} = 1,14$ mg/mL] teve maior inibição do que o extrato aquoso [149,69 mg EAK/g e $CI_{(50)} = 2,40$ mg/mL].
Oh et al. (2019)	Frutos secos de <i>Cudrania tricuspidata</i>	Extrato etanólico	Ácido clorogênico	Extrato etanólico a 80 % apresentou a maior inibição da enzima (68,3 %)
Zengin et al. (2019)	Partes aéreas de quatro espécies do gênero <i>Bunium</i>	Extrato metanólico	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ, 4-ACQ e 5-ACQ), rutina, orientina e isoorientina	O extrato metanólico da espécie <i>B. brachyactis</i> (138,96 mg EAK/g) apresentou a maior atividade inibitória da enzima



**Tabela 1** - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

Tomczyk et al. (2019)	Partes aéreas de <i>Ziziphora taurica</i> subsp. <i>taurica</i> (Lamiaceae)	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato em acetato de etila apresentou maior atividade de inibição da enzima [262,76 mg EAK/g e $CI_{(50)} = 1,37$ mg/mL]
Benabderahim et al. (2019)	Partes aéreas de <i>Datura innoxia</i> Mill. (Solanaceae) e <i>Dipsacus laciniatus</i> L (Dipsacaceae)	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e epicatequina	Extrato metanólico de <i>D. innoxia</i> apresentou maior atividade de inibição da enzima [ $CI_{(50)} = 1,02$ mg/mL] do que <i>D. laciniatus</i> [ $CI_{(50)} = 1,21$ mg/mL]
Ojo et al. (2019)	Folhas frescas de <i>Spondias mombim</i> L.	Extrato metanólico e fração em acetato de etila	Ácido clorogênico	Fração em acetato de etila apresentou uma boa inibição da enzima [ $CI_{(50)} = 26,56$ µg/mL]
Uysal et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Somente o extrato aquoso inibiu significativamente a enzima (17,05 mg EAK/g)
Zengin et al. (2018a)	Partes aéreas de <i>Salvia modesta</i> e <i>Thymus argaeus</i>	Extrato em diclorometano, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico de <i>S. modesta</i> (125,50 mg EAK/g) e <i>T. argaeus</i> (121,52 mg EAK/g) apresentaram a maior inibição da enzima
Zengin et al. (2018b)	Partes aéreas e raízes de <i>Scrophularia lucida</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico das partes aéreas (134,18 mg EAK/g) e da raiz (138,29 mg EAK/g) foram os que apresentaram a maior inibição da enzima
Kirkan et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Onosma tauricum</i> var. <i>tauricum</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Extrato aquoso [ $CI_{(50)} = 2,22$ mg/mL] apresentou a melhor atividade inibitória da enzima
Pereira et al. (2018)	Raízes e partes aéreas de <i>Artemisia campestris</i> L. subsp. <i>Arcang marítimo</i>	Extrato aquoso e hidroetanólico	Ácido clorogênico e rutina	Todos os extratos foram ativos na inibição da enzima, principalmente a infusão das partes aéreas [ $CI_{(50)} = 4,13$ mg/mL]
Mollica et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Cavolo nero</i> e <i>Broccolo fiolaro</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e epicatequina	Ambas as espécies, <i>B. fiolaro</i> (11,90 mg EAK/g) e <i>C. nero</i> (11,93 mg EAK/g) apresentaram inibição da enzima
Zengin et al. (2018c)	Partes aéreas de <i>Ferula halophila</i>	Extrato em acetona, clorofórmio e metanólico	Ácido clorogênico	Extrato metanólico (137,63 mg EAK/g) e extrato em acetona (133,43 mg EAK/g) apresentaram potente ação inibitória contra a enzima

Legenda:  $CI_{(50)}$  - Concentração inibitória média; EAK - Equivalentes em ácido lójico.

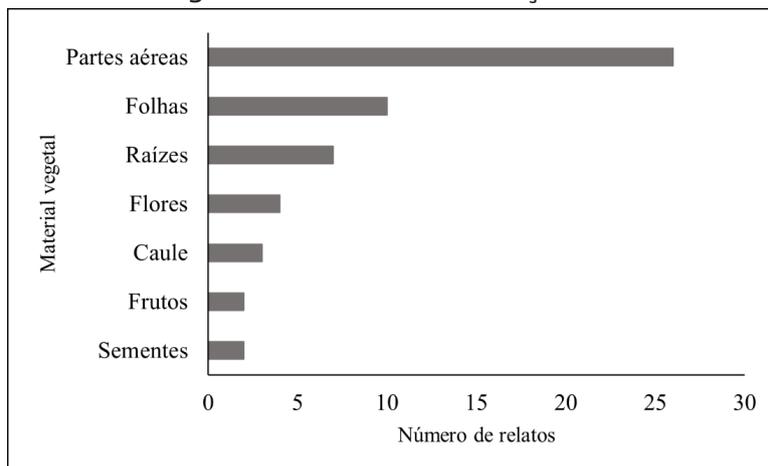
Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

### Material vegetal

Conforme demonstrado na Figura 2, o material vegetal mais utilizado na elaboração dos extratos vegetais foram as partes aéreas (n = 26), seguido das folhas (n = 10), raízes (n = 7), flores (n = 4), caule (n = 3), frutos (n = 2) e sementes (n = 2). ▶



Figura 2 - Material vegetal utilizado na elaboração dos extratos vegetais.



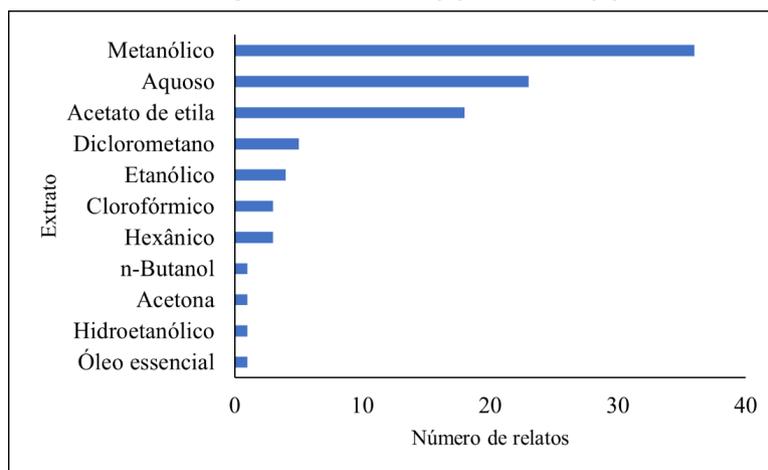
Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Esse fato pode ser justificado pela maior predominância de constituintes bioativos, como os metabólitos secundários, nas partes aéreas dessas espécies, que englobam o caule, as folhas e as flores. Ademais, normalmente, as partes aéreas apresentam uma alta abundância e facilidade de coleta, sendo uma prática mais sustentável do que a coleta de outras partes da planta, como as raízes, por exemplo (AUMEERUDDY; MAHOMOODALLY, 2021).

#### Extrato(s) utilizado(s)

Distintos solventes foram utilizados na extração do material vegetal, conforme demonstrado na Tabela 1, sendo produzidos os seguintes extratos vegetais: metanólico (n = 36), aquoso (n = 23), acetato de etila (n = 18), diclorometano (n = 5), etanólico (n = 4), clorofórmico (n = 3), hexânico (n = 3), n-butanol (n = 1), acetona (n = 1), hidroetanólico (n = 1) e óleo essencial (n = 1) (Figura 3).

Figura 3 - Extrato(s) utilizado(s).



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

O solvente utilizado no processo extrativo depende do que se pretende extrair da planta (MIGLIATO *et al.*, 2011). Para compostos polares ou moderadamente polares, como é o caso dos fenóis e flavonoides, utiliza-se solventes polares, como o etanol, metanol, n-butanol, água e combinações entre esses solventes (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013). Dessa forma, de acordo com a Tabela 1 e a Figura 3, o extrato metanólico e aquoso foram os mais relatados, provavelmente devido a uma maior

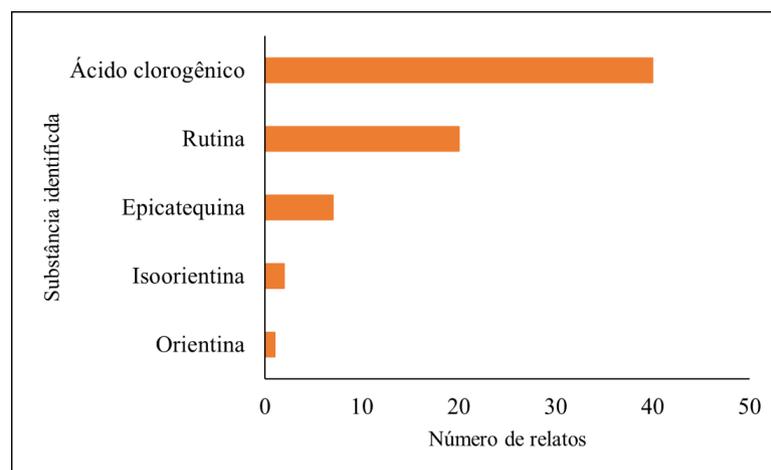


concentração desses metabólitos secundários, como os isômeros do ácido clorogênico e os flavonoides C-glicosilados, comprovadamente utilizados como inibidores da tirosinase (EL-NASHAR *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2019).

### Substância(s) identificada(s) no extrato vegetal

Como objetivo do presente estudo, a identificação de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais foi analisada, com a finalidade de identificar a relação entre elas e a inibição da tirosinase *in vitro*. De acordo com a Tabela 1, as substâncias mais relatadas nos estudos foram o ácido clorogênico (n = 40) e a rutina (n = 20), seguidas da epicatequina (n = 7), isoorientina (n = 2) e orientina (n = 1) (Figura 4).

Figura 4 - Substâncias identificadas nos extratos vegetais.

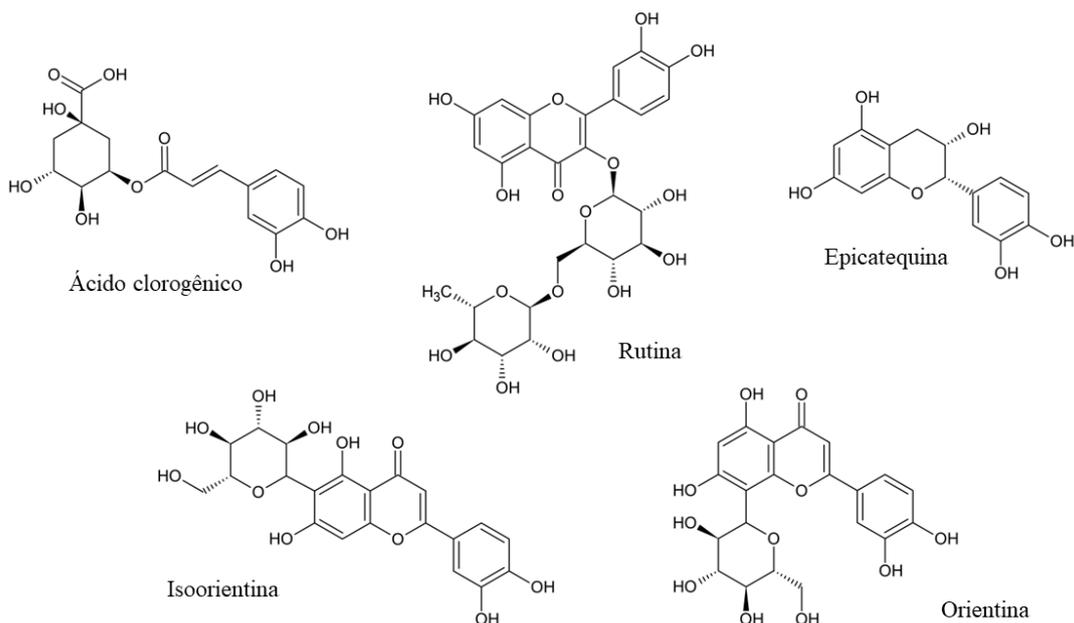


Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

### Ácido clorogênico

O ácido clorogênico (Figura 5) foi o composto mais relatado em todos os estudos analisados, provavelmente devido à sua abundância em várias espécies vegetais, sendo um termo genérico para designar substâncias derivadas do ácido cafeico. Segundo Maria e Moreira (2004), esse ácido fenólico pertence a uma família de ésteres formados pela esterificação de um ou mais derivados do ácido *trans*-cinâmico, representado pelos seguintes isômeros: ácido 3-*O*-cafeoilquínico (3-ACQ), ácido 4-*O*-cafeoilquínico (4-ACQ) e ácido 5-*O*-cafeoilquínico (5-ACQ).

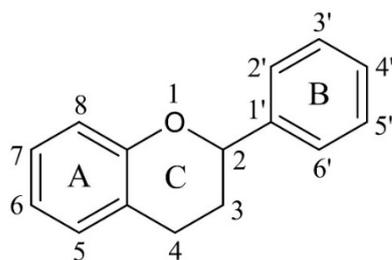
Por ser um composto biologicamente ativo, são descritas na literatura diversas propriedades farmacológicas, dentre as quais destacam-se uma elevada atividade antioxidante e uma moderada inibição da tirosinase (LI *et al.*, 2014; OH *et al.*, 2019). Segundo Thibane *et al.* (2022), o ácido clorogênico e seus isômeros são capazes de promover uma inibição competitiva da tirosinase pela ligação aos resíduos de aminoácidos no seu sítio ativo. O composto é capaz ainda de suprimir a melanogênese em células da linhagem B16F10 de melanoma de murino, incubadas com 8-metoxi-psoraleno (8-MOP), assim como os derivados do ácido clorogênico, em células estimuladas pelo hormônio estimulante de alfa-melanócitos ( $\alpha$ -MSH) (JO *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2014; YUDANTARA *et al.*, 2022).

**Figura 5** - Estrutura química das substâncias identificadas nos extratos vegetais.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

### Rutina

A rutina, também denominada de quercetina-3-O-rutinosídeo, pertence à classe dos flavonoides (Figura 6), sendo classificada como um flavonol. Apresenta uma glicosilação no carbono 3 do anel pirano por um dissacarídeo, formado pela glicose e ramnose (GALL *et al.*, 2003). Grande parte dos efeitos biológicos da rutina se deve à sua elevada atividade antioxidante, ao favorecer o sequestro e neutralização de radicais livres (ÖZTÜRK *et al.*, 2023). Além disso, também está associada a essa substância, uma ação anti-inflamatória, no que concerne o tratamento de doenças vasculares inflamatórias graves (YOO *et al.*, 2013).

**Figura 6** - Núcleo fundamental dos flavonoides.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Segundo Si *et al.* (2012), ensaios de cinética enzimática comprovaram ainda o seu potencial despigmentante, ao inibir de forma competitiva a tirosinase. Sugere-se que essa ação possa estar atrelada a presença de grupos hidroxila na estrutura da rutina (Figura 5), bloqueando a oxidação da L-Dopa por ligação à enzima. Ademais, estudos *in silico*, como o *docking* e a dinâmica molecular, têm demonstrado que a rutina interage com os resíduos de His e com os íons  $\text{Cu}^{2+}$  localizados no sítio ativo da tirosinase, apresentando uma forte afinidade de ligação com a enzima.



### Epicatequina

A epicatequina, terceira substância mais relatada nos estudos, é um monômero classificada como um flavan-3-ol. De forma geral, os flavan-3-óis diferenciam-se dos demais flavonoides pela ausência da ligação dupla entre os carbonos 2 e 3 do anel "C" e também pela inexistência de uma carbonila no carbono 4 do núcleo flavânico (Figura 5). Além disso, a hidroxilação no carbono 3 do anel "C", proporciona dois centros quirais e, consequentemente, viabiliza a formação de quatro possíveis diastereoisômeros, sendo a (+)-catequina e a (-)-epicatequina, os mais abundantes (HASKELL-RAM-SAY; SCHMITT; ACTIS-GORETTA, 2018). Com comprovada atividade antioxidante, a epicatequina, também pode fornecer proteção contra doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos (JUG; NAUMOSKA; VOVIK, 2021).

Em relação ao potencial antitirozinase, Yin *et al.* (2022) realizou um estudo para verificar os mecanismos de inibição de quatro polifenóis vegetais. Dentre os compostos analisados, a epicatequina apresentou capacidade inibitória da enzima dependente da concentração. Resultados de cinética enzimática revelaram o potencial da substância em inibir a enzima de forma reversível e de forma competitiva. Por fim, por meio de análises cromatográficas e espectroscópicas, foi constatada uma maior capacidade do composto em diminuir os produtos de oxidação da tirosinase.

### Orientina e isoorientina

Segundo Thangaraj e Vaiyapuri (2017), os isômeros orientina e isoorientina são flavonoides C-glicosilados, pertencentes à subclasse das flavonas, com diferenciação associada a posição do resíduo  $\beta$ -D-glucosil no anel "A", sendo que na orientina a substituição corresponde ao carbono 8 (luteolina-8-C-glicosídeo) e na isoorientina ao carbono 6 (luteolina-6-C-glicosídeo), conforme demonstrado na Figura 5. A sua aglicona é denominada de luteolina. Tais substâncias possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias bem descritas na literatura (ANILKUMAR *et al.*, 2017; LAM *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que não foram encontrados relatos na literatura sobre a inibição da enzima pelos isômeros. Esses dados corroboram com o presente estudo, visto que a isoorientina e a orientina foram os compostos menos relatados em todos os trabalhos analisados. Entretanto, estudos com a luteolina revelaram uma capacidade intermediária na inibição da tirosinase (FAN *et al.*, 2019).

### Concentração inibitória da tirosinase

Conforme demonstrado na Tabela 1, a inibição da tirosinase por extratos vegetais foi investigada em todos os estudos analisados, com enfoque na sua relação com a presença de determinadas substâncias bioativas, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina.

Sendo assim, verificou-se que no trabalho de Mollica *et al.* (2022), os extratos em acetato de etila e metanólico foram considerados inibidores ativos da enzima, ao passo que os extratos em acetato de etila apresentaram menor ação inibitória em comparação com os extratos metanólicos. Em ambos os extratos foram identificados isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 4-ACQ) e rutina, entretanto, os extratos em acetato de etila apresentaram um menor percentual de extração dos compostos fenólicos, sugerindo que o metanol foi mais eficiente na extração de substâncias inibidoras da tirosinase.

Etienne *et al.* (2020) investigou as partes aéreas secas de *M. hirtes* e descobriu que o extrato metanólico exibiu uma maior atividade de inibição da enzima. Segundo os autores, vários estudos demonstram que extratos metanólicos possuem uma atividade antitirozinase mais potente em comparação aos demais extratos (SADEER *et al.*, 2020). Sendo assim, os autores concluíram que o metanol é capaz de extrair compostos inibidores da tirosinase, como a rutina (0,076 mg/g).

Resultado semelhante foi encontrado por Juee (2022), ao analisar o extrato metanólico das folhas de *S. officinalis* que apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato clorofórmico. Em ambos os extratos foi identificado o ácido clorogênico, entretanto, o extrato metanólico apresentou uma quantidade superior do analito (301  $\mu$ g/g), em comparação ao extrato clorofórmico (0,67  $\mu$ g/g). Segundo os autores, os compostos fenólicos são capazes de inibir a atividade da tiro-



sinase por meio da competição com o substrato da enzima no seu sítio ativo, visto que possuem propriedades estruturais análogas ao aminoácido L-Tirosina.

De acordo com a Tabela 1, Ilgün *et al.* (2022) demonstrou que a partição em acetato de etila das folhas de *A. minus* foi a mais eficaz na inibição da tirosinase a 500 µg/mL, em comparação com os demais extratos da referida espécie. Paralelamente, essa mesma fração foi a que apresentou as maiores quantidades de ácido clorogênico (8,85 %) e rutina (8,35 %), assim como a de compostos fenólicos totais e flavonoides, evidenciando o efeito positivo da presença desses compostos na inibição da enzima.

Em contrapartida, Zengin *et al.* (2022) demonstrou que o extrato em diclorometano das partes aéreas de *M. lasiocarpa* apresentou a maior atividade de inibição da tirosinase, enquanto o aquoso a menor atividade. Um dos isômeros do ácido clorogênico, o 5-ACQ, foi identificado apenas no extrato em diclorometano, enquanto a isoorientina apenas no extrato aquoso. Já a rutina, foi identificada em ambos os extratos. Os autores concluíram que, embora o extrato em diclorometano não tenha apresentado as maiores concentrações de compostos fenólicos e flavonoides, a presença de determinadas substâncias, como o ácido clorogênico, poderiam contribuir para uma inibição mais eficaz da enzima do que aquela apresentada pelo extrato aquoso.

Sadeer *et al.* (2022) ao avaliar as folhas, raízes, galhos e frutos de *B. gymnorhiza*, atestou que o extrato produzido a partir da maceração dos frutos foi o mais potente inibidor da enzima, seguido da decocção (Tabela 1). Em ambos os extratos foram identificados isômeros do ácido clorogênico, epicatequina e rutina, com exceção do isômero 3-ACQ, detectado apenas na decocção.

No trabalho de Mahomoodally *et al.* (2022) com as partes aéreas de *A. trichophylla* e *C. galaticus*, foi constatada uma inibição significativa da enzima por seus respectivos extratos metanólicos. Os autores correlacionaram o efeito antitirosinase nos extratos vegetais com a presença de altas concentrações de rutina, visto que a substância interage com os íons  $\text{Cu}^{2+}$  e com os resíduos de aminoácidos no sítio ativo da enzima, promovendo o bloqueio na síntese de melanina (UYSAL *et al.*, 2018). Além disso, também foram identificados nos extratos metanólicos de ambas as espécies, os isômeros do ácido clorogênico, como o 3-ACQ e o 5-ACQ.

Assim como no estudo de Menbari *et al.* (2021) que demonstrou que o extrato metanólico da maçã *Granny Smith* (100 mg/mL) foi capaz de inibir em 55 % a atividade da tirosinase. Os autores identificaram a presença de ácido clorogênico (1,42 µg/mg) e rutina (0,27 µg/mg) no material vegetal, correlacionando o efeito inibidor da enzima à presença desses compostos fenólicos no extrato metanólico.

A existência desses compostos também foi relatada por Chelly *et al.* (2021) que avaliou as flores, folhas e caules de *R. suaveolens* e comprovou que o extrato metanólico das flores exibiu os efeitos inibitórios mais fortes sobre a enzima (Tabela 1). Os autores concluíram que derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, como o ácido clorogênico, e flavonoides, como aqueles pertencentes ao grupo dos flavonóis, são substâncias antimelanogênicas naturais capazes de inibir a tirosinase.

No trabalho de Kurt-Celep *et al.* (2021), investigou-se as partes aéreas de espécies do gênero *Astragalus* e ficou comprovado que todos os extratos foram capazes de inibir a enzima. A atividade antitirosinase dos extratos de *A. hirsutus* pode estar relacionada a mais de um composto, como o ácido clorogênico, a exemplo do isômero 5-ACQ, e demais derivados do ácido cafeico. Cabe ressaltar que a epicatequina foi detectada apenas nos extratos da espécie *A. campylosema*, enquanto a rutina foi detectada em ambas as espécies, assim como o ácido clorogênico.

Sarikurkcu *et al.* (2021) analisou as partes aéreas secas de *C. macrostachya* e identificou que o extrato metanólico apresentou a maior atividade de inibição da enzima. Os autores concluíram que os flavonoides estavam altamente correlacionados com a atividade inibidora da tirosinase pelos extratos. Além disso, outros compostos como o ácido clorogênico também contribuíam para a inibição da enzima. Cabe ressaltar que o extrato metanólico apresentou a maior quantidade de ácido clorogênico (6559,59 µg/mg), seguido do extrato em acetato de etila (211,48 µg/mg) e aquoso (83,04 µg/mg).

Resultado semelhante foi encontrado por Lobine *et al.* (2021) que avaliou as partes aéreas secas



de *T. asiatica* e verificou que dentre todos os extratos testados, o metanólico e o extrato em acetato de etila exibiram a maior atividade de inibição da enzima. O ácido clorogênico foi detectado em ambos os extratos, com valores de 1,83 mg/g no extrato metanólico e 0,13 mg/g no extrato em acetato de etila. Já a rutina foi detectada apenas no extrato metanólico (0,07 mg/g).

Sinan *et al.* (2021) avaliou as partes aéreas secas de *C. cajan* em diferentes extratos vegetais, concluindo que o extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da tirosinase. Os autores evidenciaram que esse resultado está atribuído a presença de um alto conteúdo de compostos fenólicos no extrato metanólico, assim como outros estudos atribuíram o potencial inibitório dos extratos vegetais ao seu perfil fenólico (ZOLGHADRI *et al.*, 2019).

Conforme demonstrado na Tabela 1, Sarikurkcu (2020) investigou as flores secas de *A. chia* e constatou que o extrato metanólico exibiu a maior atividade de inibição da enzima. O extrato metanólico apresentou o maior conteúdo de compostos fenólicos e flavonoides totais, bem como em relação ao teor de ácido clorogênico (13317,73 µg/g), em comparação com o extrato aquoso (11365,81 µg/g) e em acetato de etila (241,98 µg/g). Os autores concluíram que esse efeito poderia ter relação com a presença do referido composto, visto que em um trabalho com outras espécies do gênero, também foi atribuída a inibição da tirosinase ao ácido clorogênico (ERSOY *et al.*, 2019).

Ali *et al.* (2020) analisou as folhas e caules de *M. buxifolia*, constatando que os extratos metanólicos exibiram a maior atividade de inibição da enzima. A epicatequina foi detectada em todos os extratos, com um teor de 0,59 µg/mg para o extrato metanólico das folhas e de 1,29 µg/mg para o extrato metanólico dos caules. A rutina também foi identificada em todos os extratos, com valores de 0,74 µg/mg para o extrato metanólico das folhas e de 0,45 µg/mg para o extrato metanólico dos caules.

Resultado similar foi encontrado por Sarikurkcu *et al.* (2020a) ao investigar as partes aéreas de *M. myrtifolia*. Os autores concluíram que o extrato metanólico exibiu a maior atividade de inibição da enzima. Esse resultado está de acordo com outros trabalhos que demonstraram que o extrato metanólico apresentou uma atividade inibitória da tirosinase mais alta do que o extrato aquoso e em acetato de etila (ALAM *et al.*, 2012; FAN *et al.*, 2017). Além disso, os autores constataram que esse efeito poderia estar atrelado ao conteúdo total de compostos fenólicos e flavonoides, além da presença de derivados do ácido cafeico, como o ácido clorogênico.

Ersoy *et al.* (2019) avaliou as partes aéreas de três espécies do gênero *Hypericum*. Os autores constataram que o extrato metanólico de *H. calycinum* apresentou maior inibição da tirosinase do que o extrato metanólico de *H. perforatum* e de *H. confertum*. Análises cromatográficas demonstraram que o teor de ácido clorogênico foi muito maior em *H. calycinum* (2595,15 µg/g) do que em *H. perforatum* (871,69 µg/g) e de *H. confertum* (905,09 µg/g). Da mesma forma, a rutina apresentou maiores valores no extrato metanólico de *H. calycinum* (212,61 µg/g), ao ser comparado com o extrato de *H. perforatum* (48,70 µg/g) e de *H. confertum* (45,81 µg/g).

No trabalho de Fernández-Poyatos *et al.* (2019), constatou-se que o extrato metanólico das folhas de *B. thunbergii* apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato aquoso. Os autores atribuíram o efeito observado à presença de compostos fenólicos, especialmente o ácido clorogênico, além dos flavonoides, como a quercetina e a rutina. No extrato metanólico foram quantificados 101,3 mg/g de ácido clorogênico, ao passo que no extrato aquoso esse valor foi de 90,1 mg/g. Em relação à rutina, o extrato metanólico apresentou um valor de 6,0 mg/g, enquanto o extrato aquoso de 4,2 mg/g.

Oh *et al.* (2019) ao avaliar os frutos secos de *C. tricuspidata* demonstrou que o extrato etanólico a 80 % apresentou a maior inibição da enzima. Segundo os autores, esse efeito está atrelado ao ácido clorogênico, sendo este considerado um biomarcador e principal componente do fruto de *C. tricuspidata*. No presente estudo, o extrato etanólico a 80 % apresentou o maior teor de ácido clorogênico. Assim como Tomczyk *et al.* (2019) que avaliou as partes aéreas de *Z. taurica* e demonstrou que o extrato em acetato de etila apresentou maior atividade de inibição da enzima, devido a uma maior quantidade de compostos fenólicos e flavonoides totais.

Kirkan *et al.* (2018) analisou as partes aéreas de *O. tauricum* e constatou que o extrato aquoso



apresentou a melhor atividade inibitória da enzima. Os autores demonstraram uma correlação estatística entre a dosagem de compostos fenólicos e flavonoides totais, além da presença de ácidos fenólicos e os seus derivados com a inibição da tirosinase. Esse dado também foi comprovado por Zengin *et al.* (2018c) que analisou as partes aéreas de *F. halophila*, verificando que o extrato metanólico e em acetona apresentaram uma potente ação inibitória contra a enzima. Em ambos os extratos, o ácido clorogênico foi identificado.

### Conclusão

Conclui-se que o extrato metanólico das partes aéreas configura-se como o ponto de partida para a obtenção de compostos inibidores da tirosinase. Dentre as substâncias mais relatadas como inibidoras da enzima, encontram-se o ácido clorogênico, representante dos ácidos fenólicos, seguido da rutina, pertencente à classe dos flavonoides C-glicosilados.

Em todos os trabalhos avaliados, a capacidade de inibição da tirosinase foi atribuída a um efeito sinérgico provocado por mais de um composto, ao invés da ação isolada de apenas uma substância. De forma geral, quanto maior a quantidade dos compostos bioativos no extrato vegetal, bem como uma maior dosagem de compostos fenólicos e flavonoides totais, maior será a inibição da enzima.

Dessa forma, a partir dos resultados encontrados, amplia-se os horizontes sobre a presença de determinadas substâncias bioativas e a compreensão da capacidade de inibição da tirosinase por extratos vegetais. Cabe ressaltar que nenhum dos compostos foi analisado de forma individual, no que concerne a inibição da enzima, sendo necessários novos estudos para corroborar os resultados relatados na presente revisão. Como perspectiva futura, considera-se a realização de uma nova revisão integrativa da literatura, compreendendo o papel de cada uma das substâncias de forma individual, no que concerne a inibição da tirosinase.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e ao Laboratório de Produtos Naturais Bioativos (LPNB) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFJF.

### Referências

- ALAM, N.; YOON, K. N.; LEE, J. S.; CHO, H. J.; LEE, T. S. Consequence of the antioxidant activities and tyrosinase inhibitory effects of various extracts from the fruiting bodies of *Pleurotus ferulae*. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, v. 19, n. 1, p. 111-118, jan. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.11.004>. Acesso em: 12 de setembro de 2023.
- AGARWAL, P.; SINGH, M.; SINGH, J.; SINGH, R.P. Microbial tyrosinases: a novel enzyme, structural features, and applications. **Applied Microbiology And Bioengineering**, p. 3-19, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815407-6.00001-0>. Acesso em: 25 de julho de 2023.
- ALVES, G. A. D.; SOUZA, R. O.; ROGEZ, H. L. G.; MASAKI, H.; FONSECA, M. J. V. *Cecropia obtusa* extract and chlorogenic acid exhibit anti aging effect in human fibroblasts and keratinocytes cells exposed to UV radiation. **Plos One**, v. 14, n. 5, e0216501, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216501>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.
- ALI, J. S.; SALEEM, H.; MANNAN, A.; ZENGIN, G.; MAHOMOODALLY, M. F.; LOCATELLI, M.; ABIDIN, S. A. Z.; AHMED, N.; ZIA, M. Metabolic fingerprinting, antioxidant characterization, and enzyme-inhibitory response of *Monothecca buxifolia* (Falc.) A. DC. extracts. **Bmc Complementary Medicine And Therapies**, v. 20, n. 1, p. 313, 16 out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-03093-1>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.



ANILKUMAR, K.; REDDY, G. V.; AZAD, R.; YARLA, N. S.; DHARMAPURI, G.; SRIVASTAVA, A.; KAMAL, M. A.; PALLU, R. Evaluation of Anti-Inflammatory Properties of Isoorientin Isolated from Tubers of *Pueraria tuberosa*. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v.2017, p.1-10, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5498054>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

AUMEERUDDY, Muhammad Zakariyyah; MAHOMOODALLY, Mohamad Fawzi. Traditional herbal medicines used in obesity management: a systematic review of ethnomedicinal surveys. **Journal Of Herbal Medicine**, v. 28, 100435, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100435>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

BENABDERRAHIM, M.A.; SARIKURKCU, C.; ELFALLEH, W.; OZER, M. S. *Datura innoxia* and *Dipsacus laciniatus*: Biological activity and phenolic composition. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 19, 101163, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101163>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

BIAN, G. L.; WANG, D. M.; CHENG, X. J.; LI, D. Q. Rapid screening of natural-origin tyrosinase regulators from *Vernonia anthelmintica* (L.) Willd. by offline two-dimensional liquid chromatography coupled with mass spectrometry. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 219, 114978, set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114978>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

BOGA, M.; ERSOY, E.; OZKAN, E. E.; CINAR, E.; KARA, E. M.; CANTURK, Y. Y.; ZENGIN, G. Volatile and phenolic profiling of a traditional medicinal plant, *Hypericum empetrifolium* with *in vitro* biological activities. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 272, 113933, maio 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2021.113933>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

CHANG, T. An updated review of tyrosinase inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 6, p. 2440-2475, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

CHELLY, S.; CHELLY, M.; OCCHIUTO, C.; CIMINO, F.; CRISTANI, M.; SAIJA, A.; MOLONIA, M. S.; RUBERTO, G.; D'ANGELO, V.; GERMANÒ, M. P. Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-tyrosinase Potential of Extracts from Different Aerial Parts of *Rhanterium suaveolens* from Tunisia. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 8, e2100316, 22 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100316>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

EL-NASHAR, H. A. S.; EL-DIN, M. I. G.; HRITCU, L.; ELDAHSHAN, O. A. Insights on the Inhibitory Power of Flavonoids on Tyrosinase Activity: a survey from 2016 to 2021. **Molecules**, v. 26, n. 24, p. 7546, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26247546>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

ERSOY, E.; OZKAN, E. E.; BOGA, M.; YILMAZ, M. A.; MAT, A. Anti-aging potential and anti-tyrosinase activity of three *Hypericum* species with focus on phytochemical composition by LC-MS/MS. **Industrial Crops and Products**, v. 141, 111735, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111735>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

ERTAS, A.; FIRAT, M.; YENER, I.; AKDENIZ, M.; YIGITKAN, S.; BAKIR, D.; CAKIR, C.; YILMAZ, M. A.; OZTURK, M.; KOLAK, U. Phytochemical Fingerprints and Bioactivities of Ripe Disseminules (Fruit-Seeds) of Seventeen *Gundelia* (Kenger-Kereng Dikeni) Species from Anatolia with Chemometric Approach. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 8, e2100207, 22 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100207>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

ETIENNE, O. K.; DALL'ACQUA, S.; SINAN, K. I.; FERRARESE, I.; SUT, S.; SADEER, N. B.; MAHOMOO-



DALLY, M. F.; AK, G.; ZENGIN, G. Chemical characterization, antioxidant and enzyme inhibitory effects of *Mitracarpus hirtus* extracts. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 194, p. 113799, fev. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113799>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

FAN, M.; DING, H.; ZHANG, G.; HU, X.; GONG, D. Relationships of dietary flavonoid structure with its tyrosinase inhibitory activity and affinity. **Lwt**, v. 107, p. 25-34, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2019.02.076>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

FERNANDÉZ-POYATOS, M. D. P.; RUIZ-MEDINA, A.; ZENGIN, G.; LLORENT-MARTÍNEZ, E. J. Phenolic Characterization, Antioxidant Activity, and Enzyme Inhibitory Properties of *Berberis thunbergii* DC. Leaves: A Valuable Source of Phenolic Acids. **Molecules**, v. 24, n. 22, 4171, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24224171>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

GALL, G. L.; DUPONT, M. S.; MELLON, F. A.; DAVIS, A. L.; COLLINS, G. J.; VERHOEYEN, M. E.; COLQUHOUN, I. J. Characterization and Content of Flavonoid Glycosides in Genetically Modified Tomato (*Lycopersicon esculentum*) Fruits. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 2438-2446, 1 abr. 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jf025995e>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

GAO, H.; NISHIDA, J.; SAITO, S.; KAWABATA, J. Inhibitory effects of 5,6,7-trihydroxyflavones on tyrosinase. **Molecules**, v. 12, n. 1, p. 86-97, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/12010086>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

GILLBRO, J. M.; OLSSON, M. J. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, n. 3, p. 210-221, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

HASKELL-RAMSAY, C.; SCHMITT, J.; ACTIS-GORETTA, L. The Impact of Epicatechin on Human Cognition: the role of cerebral blood flow. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 986, 27 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10080986>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

İLGÜN, S.; KARATOPRAK, G. Ş.; POLAT, D. Ç.; ŞAFAK, E. K.; YİLDİZ, G.; AKKOL, E. K.; SOBARZO-SÁNCHEZ, E. Phytochemical Composition and Biological Activities of *Arctium minus* (Hill) Bernh.: a potential candidate as antioxidant, enzyme inhibitor, and cytotoxic agent. **Antioxidants**, v. 11, n. 10, p. 1852, 20 set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11101852>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

JO, H.; ZHOU, Y.; VIJI, M.; CHOI, M.; LIM, J. Y.; SIM, J.; RHEE, J.; KIM, Y.; SEO, S.-Y.; KIM, W.-J. Synthesis, biological evaluation, and metabolic stability of chlorogenic acid derivatives possessing thiazole as potent inhibitors of  $\alpha$ -MSH-stimulated melanogenesis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 21, p. 4854-4857, nov. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.044>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

JUEE, L. Y.M. Phytochemical characterization and mushroom tyrosinase inhibition of different extracts from *Salvia officinalis* L. leaves. **Journal Of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 10, n. 4, p. 605-615, 1 jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.56499/jppres22.1343.10.4.605>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

JUG, U.; NAUMOSKA, K.; VOVK, I. (-)-Epicatechin - An Important Contributor to the Antioxidant Activity of Japanese Knotweed Rhizome Bark Extract as Determined by Antioxidant Activity-Guided



Fractionation. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 133, 18 jan. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10010133>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

KIRKAN, B.; SARIKURKCU, C.; OZER, M. S.; CENGIZ, M.; ATILGAN, N.; CEYLAN, O.; TEPE, B. Phenolic profile, antioxidant and enzyme inhibitory potential of *Onosma tauricum* var. *tauricum*. **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 549-555, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.043>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

KIRKAN, B. Antioxidant potential, enzyme inhibition activity, and phenolic profile of extracts from *Stachys cretica* subsp. *vacillans*. **Industrial Crops and Products**, v. 140, 111639, 15 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111639>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

KURT-CELEP, İ.; ZENGİN, G.; SINAN, K. İ.; AK, G.; ELBASAN, F.; YILDIZTUGAY, E.; MAGGI, F.; CAPRIOLI, G.; ANGELONI, S.; SHARMEEN, J. B. Comprehensive evaluation of two *Astragalus* species (*A. campylosema* and *A. hirsutus*) based on biological, toxicological properties and chemical profiling. **Food And Chemical Toxicology**, v. 154, p. 112330, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112330>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

LAM, K. Y.; LING, A. P. K.; KOH, R. Y.; WONG, Y. P.; SAY, Y. H. A Review on Medicinal Properties of Orientin. **Advances In Pharmacological Sciences**, v. 2016, p. 1-9, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4104595>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

LEE, H. J.; SIM, M. O.; WOO, K. W.; JEONG, D. E.; JUNG, H. K.; AN, B.; CHO, H. W. Antioxidant and Anti-melanogenic Activities of Compounds Isolated from the Aerial Parts of *Achillea alpina* L. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 7, e1900033, 2019. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1002/cbdv.201900033>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

LI, H.-R.; HABASI, M.; XIE, L.-Z.; AISA, H. Effect of Chlorogenic Acid on Melanogenesis of B16 Melanoma Cells. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 12940-12948, 25 ago. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules190912940>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

LOBINE, D.; PAIRYANEN, B.; ZENGİN, G.; YILMAZ, M. A.; OUELBANI, R.; BENSARI, S.; AK, G.; ABDALLAH, H. H.; IMRAN, M.; MAHOMOODALLY, M. F. Chemical Composition and Pharmacological Evaluation and of *Toddalia asiatica* (Rutaceae) Extracts and Essential Oil by *in Vitro* and *in Silico* Approaches. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 4, e2000999, 19 mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202000999>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

MAHOMOODALLY, M. F.; ZENGİN, G.; SINAN, K. İ.; AK, G.; SADEER, N. B.; ANGELONI, S.; MUSTAFA, A. M.; CAPRIOLI, G.; MAGGI, F.; CAKILCIOGLU, U. Two Medicinal Plants (*Alkanna trichophila* and *Convolvulus galaticus*) from Turkey: chemical characterization and biological perspectives. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 10, e2100356, 7 set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100356>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A. Métodos para análise de ácido clorogênico. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 586-592, ago. 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422004000400013>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422013000800026>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.



MENBARI, A.; BAHRAMNEJAD, B.; ABUZARIPOOR, M.; SHAHMANSOURI, E.; ZAREI, M. A. Establishment of callus and cell suspension cultures of Granny Smith apple fruit and antityrosinase activity of their extracts. **Scientia Horticulturae**, v. 286, 110222, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110222>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

MIGLIATO, K. F.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N.; TOGNOLLI, J. O.; SACRAMENTO, L. V. S.; MELLO, J. C. P.; GIANNINI, M. J. S. M.; ALMEIDA, A. M. F.; PIZZOLITTO, A. C. Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) skeels. **Química Nova**, v. 34, n. 4, p. 695-699, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011000400024>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

MOLLICA, A.; AZZURRA, S.; ZENGIN, G. LOCATELLI, M.; MACEDONIO, G.; ORLANDO, G.; FERRENTE, C.; MENGHINI, L.; RECINELLA, L.; LEONE, S.; CHIAVAROLI, A.; LEPORINI, L.; NISIO, C.; BRUNETTI, L.; TAYRAB, E.; ALI, I.; MUSA, T. H.; MUSA, H. H.; AHMED, A. A. Polyphenolic Composition, Enzyme Inhibitory Effects *Ex-vivo* and *In-vivo* Studies on Two Brassicaceae of North-central Italy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 107, p.129-38, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-018-23038-6>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

MOLLICA, A.; ZENGIN, G.; SINAN, K. I.; MARLETTA, M.; PIERETTI, S.; STEFANUCCI, A.; ETIENNE, O. K.; JEKŮ, J.; CZIÁKY, Z.; BAHADORI, M. B. A study on chemical characterization and biological abilities of *Alstonia boonei* extracts obtained by different techniques. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, 2171, 1 nov. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11112171>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

OH, H. N.; PARK, D. H.; PARK, J. Y.; SONG, S. Y.; LEE, S. H.; YOON, G.; MOON, H. S.; OH, D. S.; RHEE, S. H.; IM, E. O.; YOON, I. S.; SHIM, J.-H.; CHO, S. S. Tyrosinase Inhibition Antioxidant Effect and Cytotoxicity Studies of the Extracts of *Cudrania tricuspidata* Fruit Standardized in Chlorogenic Acid. **Molecules**, v. 24, 3266, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24183266>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

OJO, O. A.; AFON, A. A.; OJO, A. B.; AJIBOYE, B. O.; OKESOLA, M. A.; ARULEBA, R. T.; ADEKIYA, T. A.; OYINLOYE, B. E. *Spondias Mombim* L. (Anacardiaceae): Chemical Fingerprints, Inhibitory Activities, and Molecular Docking on Key Enzymes Relevant to Erectile Dysfunction and Alzheimer's Diseases. **Journal of Food Biochemistry**, v. 43, n. 3, e12772-N/a, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.12772>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ORHAN, I.; KHAN, M. Flavonoid derivatives as potent tyrosinase inhibitors - a survey of recent findings between 2008-2013. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 1486-1493, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026614666140523120741>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

ÖZTÜRK, A. A.; BAŞARAN, E.; ŞENEL, B.; DEMIREL, M.; SARĐCA, Ş. Synthesis, characterization, antioxidant activity of Quercetin, Rutin and Quercetin-Rutin incorporated  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes and determination of their activity in NIH-3T3, MDA-MB-231 and A549 cell lines. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1282, 135169, jun. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135169>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

PEREIRA, C.G.; BARREIRA, L.; BIJTTEBIER, S.; PIETERS, L.; MARQUES, C.; SANTOS, T. F.; RODRIGUE, M. J.; VARELA, J.; CUSTÓDIO, L. Health promoting potential of herbal teas and tinctures from *Artemisia campestris* subsp. *maritima*: From traditional remedies to prospective products. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 4689-13, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-018-23038-6>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.



SADEER, N. B.; SINAN, K. I.; CZIÁKY, Z.; JEKŐ, J.; ZENGİN, G.; JEEWON, R.; ABDALLAH, H. H.; ALDHAHERI, Y.; EID, A. H.; MAHOMOODALLY, M. F. Towards the Pharmacological Validation and Phytochemical Profiling of the Decoction and Maceration of *Bruguiera gymnorhiza* (L.) Lam. - A Traditionally Used Medicinal Halophyte. **Molecules**, v. 27, n. 6, 2000, 20 mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27062000>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

SADEER, N. B.; SINAN, K. I.; CZIÁKY, Z.; JEKŐ, J.; ZENGİN, G.; JEEWON, R.; ABDALLAH, H. H.; RENGASAMY, K. R. R.; MAHOMOODALLY, M. F. Assessment of the Pharmacological Properties and Phytochemical Profile of *Bruguiera gymnorhiza* (L.) Lam Using *In Vitro* Studies, *In Silico* Docking, and Multivariate Analysis. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, p. 731, 7 maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10050731>. Acesso em: 12 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C. *Anthemis chia*: biological capacity and phytochemistry. **Industrial Crops And Products**, v. 153, p. 112578, out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112578>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SARIKURKCU, R. T.; TEPE, B. *Campanula macrostachya*: biological activity and identification of phenolics using a liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry system. **Environmental Science and Pollution Research**, v.28, n.17, p.21812–21822, 7 jan. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-11695-y>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; HANINE, H.; SARIKURKCU, R. B.; SARIKURKCU, R. T.; AMAROWICZ, R. *Micromeria myrtifolia*: the influence of the extracting solvents on phenolic composition and biological activity. **Industrial Crops And Products**, v. 145, 111923, mar. 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111923>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; CEYLAN, O.; TEPE, B. *Onosma ambigens*: phytochemical composition, antioxidant and enzyme inhibitory activity. **Industrial Crops And Products**, v. 154, 112651, out. 2020b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112651>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; CEYLAN, O.; TEPE, B. *Onosma pulchra*: phytochemical composition, antioxidant, skin-whitening and anti-diabetic activity. **Industrial Crops And Products**, v. 154, p. 112632, out. 2020c. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112632>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; HUSUNET, M. T.; ISTIFLI, E. S.; TEPE, B. Two endemic *Onosma* species (*O. sieheana* and *O. stenoloba*): a comparative study including docking data on biological activity and phenolic composition. **Industrial Crops And Products**, v. 154, p. 112656, out. 2020d. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112656>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; JESZKA-SKOWRON, M.; OZER, M. S. *Valeriana dioscoridis* aerial parts' extracts - A new source of phytochemicals with antioxidant and enzyme inhibitory activities. **Industrial Crops And Products**, v. 148, 112273, jun. 2020e. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112273>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SHANG, C.; ZHANG, Y.; YOU, X.; GUO, N.; WANG, Y.; FAN, Y.; LIU, W. The effect of 7,8,4'-trihydroxyflavone on tyrosinase activity and conformation: spectroscopy and docking studies. **Luminescence**, v. 33, n. 4, p. 681-691, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bio.3464>. Acesso em: 26 de julho de 2023.



SI, Y. X.; YIN, S. J.; OH, S.; WANG, Z. J.; YE, S.; YAN, L.; YANG, J. M.; PARK, Y. D.; LEE, J.; QIAN, G. Y. An Integrated study of tyrosinase inhibition by rutin: progress using a computational simulation. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, v. 29, n. 5, p. 999-1012, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/073911012010525028>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

SINAN, K. I.; BENE, K.; ZENGIN, G.; DIUZHEVA, A.; JEKÖ, J.; CZIÁKY, Z.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; MOLLICA, A.; RENGASAMY, K. R.; MAHOMOODALLY, M. F. A comparative study of the HPLC-MS profiles and biological efficiency of different solvent leaf extracts of two African plants: *Bersama abyssinica* and *Scoparia dulcis*. **International Journal Of Environmental Health Research**, v. 31, n. 3, p. 285-297, 14 ago. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2019.1652885>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SINAN, K. I.; MAHOMOODALLY, M. F.; EYUPOGLU, O. E.; ETIENNE, O. K.; SADEER, N. B.; AK, G.; BEHL, T.; ZENGIN, G. HPLC-FRAP methodology and biological activities of different stem bark extracts of *Cajanus cajan* (L.) Millsp. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 192, 113678, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113678>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

ŞÖHRETOĞLU, D.; SARI, S.; BARUT, B.; ÖZEL, A. Tyrosinase inhibition by some flavonoids: inhibitory activity, mechanism by *in vitro* and *in silico* studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 81, p. 168-174, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.020>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

SOLIMINE, J.; GARO, E.; WEDLER, J.; RUSANOV, K.; FERTIG, O.; HAMBURGER, M.; ATANASSOV, I.; BUTTERWECK, V. Tyrosinase inhibitory constituents from a polyphenol enriched fraction of rose oil distillation wastewater. **Fitoterapia**, v. 108, p. 13-19, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.11.012>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

THANGARAJ, K.; VAIYAPURI, M. Orientin, a C-glycosyl dietary flavone, suppresses colonic cell proliferation and mitigates NF- $\kappa$ B mediated inflammatory response in 1,2-dimethylhydrazine induced colorectal carcinogenesis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1253-1266, dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.088>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

TOMCZYK, M.; CEYLAN, O.; LOCATELLI, M.; TARTAGLIA, A.; FERRONE, V.; SARIKURKCU, C. *Ziziphora Taurica* Subsp. *Taurica*: Analytical Characterization and Biological Activities. **Biomolecules**, v. 9, n. 8, 367, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom9080367>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

TRENDAFILOVA, A.; IVANOVA, V.; RANGELOV, M.; TODOROVA, M.; OZEK, G.; YUR, S.; OZEK, T.; ANEVA, I.; VELEVA, R.; MOSKOVA-DOUMANOVA, V. Caffeoylquinic Acids, Cytotoxic, Antioxidant, Acetylcholinesterase and Tyrosinase Enzyme Inhibitory Activities of Six *Inula* Species from Bulgaria. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 4, e2000051, 18 mar. 2020a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202000051>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

TRENDAFILOVA, A.; KUTOVA, N.; OZEK, G.; TODOROVA, M.; YUR, S.; OZEK, T.; DIMITROV, D. Phenolic profile and antioxidant, acetylcholinesterase, and tyrosinase inhibitor activities of *Jurinea tzarferdinandii* Davidov, an endemic plant of the Balkans. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 19, n. 2, p. 161-166, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.37360/blacpma.20.19.2.9>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.



TRIFAN, A.; ZENGİN, G.; SINAN, K. I.; WOLFRAM, E.; SKALICKA-WOŃNIAK, K.; LUCA, S. V. LC-HRMS/MS phytochemical profiling of *Symphytum officinale* L. and *Anchusa ochroleuca* M. Bieb. (Boraginaceae): unveiling their multi-biological potential via an integrated approach. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 204, 114283, set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114283>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

UYSAL, S.; AKTUMSEK, A.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; UNUVAR, H.; MOLLICA, A.; GEORGIEV, M. I.; ZENGİN, G.; MAHOMOODALLY, M. F. Biological, chemical and *in silico* fingerprints of *Dianthus calocephalus* Boiss.: a novel source for rutin. **Food And Chemical Toxicology**, v. 113, p. 179-186, mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.049>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

UYSAL, A.; OZER, O. Y.; ZENGİN, G.; STEFANUCCI, A.; MOLLICA, A.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; MAHOMOODALLY, M. F. Multifunctional approaches to provide potential pharmacophores for the pharmacy shelf: *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. **Computational Biology and Chemistry**, v. 78, p. 64-73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.018>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

XUE, Y. L.; MIYAKAWA, T.; HAYASHI, Y.; OKAMOTO, K.; HU, F.; MITANI, N.; FURIHATA, K.; SAWANO, Y.; TANOKURA, M. Isolation and tyrosinase inhibitory effects of polyphenols from the leaves of persimmon, *Diospyros kaki*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 11, p. 6011-6017, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf200940h>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

WANG, Y.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, B. W.; YUK, H. J.; KIM, D. W.; TAN, X. F.; PARK, K. H. Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from *Flemingia philippinensis* roots. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 1115-1120, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.047>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

YIN, Z.-H.; LI, Y.-F.; GAN, H.-X.; FENG, N.; HAN, Y.-P.; LI, L.-M. Synergistic effects and antityrosinase mechanism of four plant polyphenols from Morus and Hulless Barley. **Food Chemistry**, v. 374, 131716, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131716>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

YOO, H.; KU, S.-K.; BAEK, Y.-D.; BAE, J.-S. Anti-inflammatory effects of rutin on HMGB1-induced inflammatory responses *in vitro* and *in vivo*. **Inflammation Research**, v. 63, n. 3, p. 197-206, 1 dez. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-013-0689-x>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

YUDANTARA, I. M. A.; CAHYANI, N. K. N.; SAPUTRA, M. A. W.; DEWI, N. K. D. P. Chlorogenic acid and kojic acid as anti-hyperpigmentation: *in silico* study. **Pharmacy Reports**, v. 1, n. 2, p. 23, 17 jan. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.51511/pr.23>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

ZAIDI, K. U.; ALI, S. A.; ALI, A.; NAAZ, I. Natural Tyrosinase Inhibitors: role of herbals in the treatment of hyperpigmentary disorders. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 10, p. 796-808, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389557519666190116101039>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

ZENGİN, G.; ATASAGUN, B.; AUMEERUDDY, M. Z.; SALEEM, H.; MOLLICA, A.; BAHADORI, M. B.;



MAHOMODALLY, M. F. Phenolic Profiling and in Vitro Biological Properties of Two *Lamiaceae* Species (*Salvia Modesta* and *Thymus Argaeus*): A Comprehensive Evaluation. **Industrial Crops and Products**, v. 128, p. 308-14, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.027>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; STEFANUCCI, A.; RODRIGUES, M. J.; MOLLICA, A.; CUSTODIO, L.; AUMEERUDDY, M. Z.; MAHOMOODALLY, M. F. *Scrophularia lucida* L. as a valuable source of bioactive compounds for pharmaceutical applications: *In vitro* antioxidant, anti-inflammatory, enzyme inhibitory properties, in silico studies, and HPLC profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 162, p. 225-233, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.035>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; UYSAL, A.; DIUZHEVA, A.; GUNES, E.; JEKO, J.; CZIÁKY, Z.; PICOT-ALLAN, C. M. N.; MAHOMOODALLY, M. F. Characterization of Phytochemical Components of *Ferula halophila* Extracts Using HPLC-MS/MS and Their Pharmacological Potentials: A Multi-functional Insight. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 160, p. 374-82, 2018c. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.020>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; PAKSOY, M. Y.; AUMEERUDDY, M. Z.; GLAMOCILJA, J.; SOKOVIC, M.; DIUZHEVA, A.; JEKO, J.; CZIÁKY, Z.; RODRIGUES, M. J.; CUSTODIO, L. MAHOMOODALLY, M. F. New Insights into the Chemical Profiling, Cytotoxicity and Bioactivity of Four *Bunium* Species. **Food Research International**, v. 123, p. 414-424, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.05.013>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; ZHELEVA-DIMITROVA, D.; BABACAN, E. Y.; POLAT, R.; ÇAKİLCİOĞLU, U.; SADEER, N. B.; COSTA, E. V.; MAHOMOODALLY, M. F.; NAVIGLIO, D.; GALLO, M. Detailed Chemical Characterization and Biological Propensities of *Malabaila lasiocarpa* Extracts: an endemic plant to turkey. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 4, 202200068, 24 mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200068>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

ZOLGHADRI, S.; BAHRAMI, A.; KHAN, M. T. H.; MUNOZ-MUNOZ, J.; GARCIA-MOLINA, F.; GARCIA-CANOVAS, F.; SABOURY, A. A. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 279-309, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767>. Acesso em: 25 de julho de 2023.