

# POTENCIAL DESPIGMENTANTE DO ÁCIDO ELÁGICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

---

*Data de submissão: 06/10/2023*

*Data de aceite: 01/11/2023*

**Camila Fortes Castelo Branco  
Magalhães**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0003-4824-3952>

**Maria Beatriz Leal dos Santos**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0009-0009-8154-2453>

**José Gabriel Fontenele Gomes**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0001-6114-0726>

**Gabriel Felipe Alcobaça Silva**

Christus Faculdade do Piauí - CHRISFAPI  
Piripiri-PI  
<https://orcid.org/0000-0002-9168-1109>

**Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0002-9163-1822>

**Rosilene Ribeiro de Sousa**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0002-1847-6774>

**Vitória Maria Santos Figueiredo**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0009-0000-1493-4080>

**André Luiz Pinheiro de Moura**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0009-0008-3289-2150>

**Francisco Gesley de Sousa Abreu**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0009-0000-3680-7146>

**Irisvaldo Lima Guedes**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0001-9339-2178>

**Jordanna di Paula Santos Sousa**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0002-9320-5907>

**André Luis Menezes Carvalho**

Universidade Federal do Piauí - UFPI  
Teresina-PI  
<https://orcid.org/0000-0002-4438-6203>

**RESUMO:** O ácido elágico é um polifenol presente em diversas fontes naturais, incluindo frutas, nozes e plantas. Este composto tem recebido crescente atenção devido às suas propriedades antioxidantes e potencial benefício para a saúde, incluindo atividades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antimicrobianas. O AE tem sido objeto de estudo em diversas áreas da pesquisa biomédica, com um foco particular na sua influência sobre a melanogênese e a proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta (UV). O objetivo desta revisão foi compilar e analisar a literatura existente relacionada ao ácido elágico, destacando seu papel na regulação da melanogênese, incluindo a inibição da atividade da tirosinase, uma enzima-chave na produção de melanina, dentre outros mecanismos de ação. A metodologia envolveu uma análise abrangente da literatura científica disponível em bancos de dados como Science Direct e Pubmed. Foram incluídos estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos que investigaram os efeitos do ácido elágico em relação a hiperpigmentação. Esta pesquisa bibliográfica identificou uma série de estudos que indicam que o ácido elágico possui propriedades inibitórias da tirosinase, sugerindo seu potencial uso como agente clareador da pele. Além disso, vários trabalhos evidenciaram que o ácido elágico pode induzir a autofagia nas células, o que pode estar associado à regulação da melanogênese. Também foi observado que o ácido elágico desempenha um papel na proteção contra danos causados pela radiação UV, reduzindo a produção de radicais livres e promovendo a expressão de genes antioxidantes. O ácido elágico se apresentou um composto multifuncional com potencial benefício para a saúde da pele, incluindo sua capacidade de inibir a melanogênese, induzir a autofagia e proteger contra os efeitos prejudiciais da radiação UV. Esses achados sugerem que o ácido elágico pode ser uma opção valiosa na formulação de produtos cosméticos e na prevenção de doenças de pele relacionadas à exposição solar.

**PALAVRAS-CHAVE:** Taninos. Melasma. Expressão Gênica. Despigmmentante.

## POTENTIAL DEPIGMENTING EFFECT OF ELLAGIC ACID: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Ellagic acid is a polyphenol found in various natural sources, including fruits, nuts, and plants. This compound has garnered increasing attention due to its antioxidant properties and potential health benefits, including anticancer, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. Ellagic acid (EA) has been the subject of study in various biomedical research areas, with a particular focus on its influence on melanogenesis and protection against damage caused by ultraviolet radiation (UV). The objective of this review was to compile and analyze existing literature related to ellagic acid, highlighting its role in regulating melanogenesis, including the inhibition of tyrosinase activity, a key enzyme in melanin production, among other mechanisms of action. The methodology involved a comprehensive analysis of scientific literature available in databases such as Science Direct and PubMed. *In vitro*, *in vivo*, and clinical studies investigating the effects of ellagic acid on hyperpigmentation were included. This literature review identified a series of studies indicating that ellagic acid possesses tyrosinase-inhibitory properties, suggesting its potential use as a skin-lightening agent. Additionally, several studies demonstrated that ellagic acid can induce autophagy in cells, which may be associated with melanogenesis regulation. It was also observed that ellagic acid plays a role in protecting against UV-induced damage by reducing the production of free radicals and promoting the expression of antioxidant genes. Ellagic acid emerged

as a multifunctional compound with potential benefits for skin health, including its ability to inhibit melanogenesis, induce autophagy, and protect against the harmful effects of UV radiation. These findings suggest that ellagic acid may be a valuable option in the formulation of cosmetic products and in the prevention of skin diseases related to sun exposure.

**KEYWORDS:** Tannins. Melasma. Gene Expression. Depigmenting.

## 1 | INTRODUÇÃO

Melasma é uma doença cutânea caracterizada por manchas simétricas de hiperpigmentação em áreas expostas ao sol, como bochechas, testa, queixo, nariz e lábios superiores. A síntese de melanina na pele, cabelo e olhos é regulada pela tirosinase, uma enzima produzida pelos melanócitos. Após a tradução e subsequente processamento da tirosinase no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, ela é trafegada para organelas especializadas, denominadas melanossomas, onde a melanina é sintetizada e depositada. Na pele e no cabelo, os melanossomas são transferidos dos melanócitos para os queratinócitos vizinhos e são distribuídos nesses tecidos para produzir cores visíveis (ANDO, 2017).

Embora a verdadeira incidência do melasma seja desconhecida, foi relatado que o melasma afeta 1% a 50% da população globalmente (KWON *et al.*, 2016; OGBECHIE-GODEC, 2017). O melasma tem um tremendo impacto social e psicossocial, pois os pacientes com melasma relatam baixa autoestima, depressão e isolamento social (JIANG *et al.*, 2018). As características histológicas podem incluir pigmentação epidérmica e dérmica, elastose solar, aumento da vascularização e mastocitose (KWON *et al.*, 2016).

A terapia para melasma continua sendo um desafio clínico e os agentes tópicos são a base dessa terapia. As opções de tratamento que têm mais destaque são a hidroquinona e terapias de combinação tripla, que são a junção de uma hidroquinona, um retinóide e um esteróide. Mesmo que eficazes, esses tratamentos ainda apresentam certa preocupação, visto que o uso prolongado e contínuo da hidroquinona pode induzir o cronose (SHETH, 2011). Recentemente, tem havido um grande interesse científico e do público em geral em agentes tópicos novos, seguros e eficazes para melhorar o melasma.

Em geral, os compostos fenólicos estão envolvidos na defesa vegetal como moléculas sinalizadoras para proteger as plantas contra o estresse oxidativo e a radiação ultravioleta, ou atraindo polinizadores e animais para dispersão de sementes (VUOLO, 2019).

O ácido elágico é uma substância polifenólica natural que está amplamente presente em várias plantas, como maçã (*Malus*), pêra (*Pyrus*), pêssego (*Prunus*), morango (*Fragaria*) e amora (*Rubus*). Ele está presente em plantas na forma de elagitaninos hidrolisáveis como componentes de parede e membrana de célula de plantas. Elagitaninos são ésteres de glicose com o Ácido Gálico que forma grupos hexahidroxi-difenóis que ao hidrolisar forma o ácido elágico. A molécula de AE compreende quatro grupos hidroxila, que apresentam uma

boa funcionalidade para ligação de hidrogênio como doadores de prótons. Os dois grupos de lactona, presentes na molécula de AE, podem estar envolvidos na ligação de hidrogênio como aceptores de prótons (TÜRK *et al.*, 2010; ŻESŁAWSKA; SKÓRSKA-STANIA, 2013)

De fato, estudos descobriram que o ácido elágico tem efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, antialérgicos e de isquemia-reperfusão, além de bons efeitos antitumorais (GUANGYING, 2013). Segundo estudos de metabolômica com Asteraceae, Fabaceae e Rosaceae, a atividade inibitória média da tirosinase foi significativamente maior em amostras de caule do que em amostras de folhas, independentemente da família da planta (LEE, 2020). O ácido elágico previne a cascata inflamatória induzida por UVB reduzindo os mediadores pró-inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF e aumentando a IL-10, que tem um papel anti-inflamatório nos queratinócitos. Além disso, o ácido elágico demonstra um papel protetor no estresse oxidativo induzido por radiação UV e nas propriedades antifotoenvelhecimento por meio da via dependente de Nrf2 derivada de fibroblastos dérmicos de humanos (HSIN-LING *et al.*, 2021).

Os produtos naturais biologicamente ativos, podem fornecer as novas substâncias que a indústria químico-farmacêutica tanto precisa. Ainda hoje várias drogas, obtidas diretamente da natureza, não podem ser produzidas por métodos sintéticos de forma economicamente viável. Substâncias naturais, entretanto, precisam de modificações para se adequarem às necessidades, tanto do ponto de vista farmacológico quanto farmacotécnico (OLIVEIRA, 2014).

Com isso, o presente trabalho visa estabelecer uma seleção metodológica baseada em evidências, como uma revisão da literatura, possibilitando assim uma análise de conhecimento científico já diagnosticada e formalmente criada sobre o tema abordado de interesse, constando detalhes de importância para findar quaisquer questionamentos e resumir especificidades.

## 2 | METODOLOGIA

Para elaborar o presente estudo de revisão as seguintes etapas foram percorridas: estabeleceu-se a hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelece-se os critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados.

Para guiar a revisão, formulou-se as seguintes questões: Quais alternativas terapêuticas para Melasma são encontradas? Quantos estudos englobam a atividades antimelanogênica de ativos que podem ser encontrados em plantas comuns? Quais ativos podem ser estabelecidos em formulação para uma provável terapêutica? Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PUBMED e ScienceDirect.

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores na língua inglesa: “Ellagic Acid”; “Melasma”; “Melanin”; “Tyrosinase” e “Melanocytes”. Com isso, combinou-se palavras-chaves como “acid ellagic and/or Melasma”; “acid ellagic and/or melanina”; “acid ellagic and/or tyrosinase” para ajudar nas pesquisas.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês, sem aplicação de filtro de ano, artigos com espécies de plantas que continham ácido elágico em sua fitoquímica e que apresentassem estudos para atividade antimelanogênica ou antioxidante, e artigos onde o foco era em metodologias para testar a ação despigmentante do ácido elágico, de forma isolada ou em extratos.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados das pesquisas obtidos em duas bases de dados amplamente reconhecidas, Science Direct e PubMed, foi revelado um extenso acervo de literatura científica relacionada ao ácido elágico e suas diversas aplicações. Os títulos dos artigos recuperados fornecem informações valiosas sobre os múltiplos papéis desempenhados pelo ácido elágico especialmente na dermatologia como um ativo despigmentante em potencial.

Nas bases de dados do Science Direct e do PubMed, foram identificados, respectivamente, 33 e 101 artigos relacionados ao ácido elágico e às palavras-chave escolhidas. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos. Os critérios de inclusão geralmente abarcavam artigos que mencionavam o ácido elágico e seus efeitos na pele, dermatologia, despigmentação, melanogênese e antioxidantes. Por outro lado, os critérios de exclusão geralmente eliminavam artigos não relacionados ao tema principal ou que não estavam disponíveis na íntegra. Após a aplicação rigorosa desses critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados os artigos que compuseram esta revisão.

O ácido elágico (EA) tem ganhado destaque devido às suas notáveis propriedades benéficas e singulares. É reconhecido por sua atividade antimutagênica, ação anticancerígena, capacidade de prevenir doenças cardiovasculares, melhorar a cicatrização de feridas e promover a elasticidade da pele (GUBITOSA *et al.*, 2020). Além desses feitos notáveis, o ácido elágico emergiu como um ingrediente promissor em produtos destinados à prevenção e tratamento de doenças de pele.

Este composto fenólico natural, encontrado em diversas fontes naturais, possui um impressionante conjunto de propriedades. Suas ações anticarcinogênicas, antifibroses e antioxidantes o destacam como uma substância multifuncional. Entre suas habilidades, o AE demonstrou ser um inibidor altamente eficaz da tirosinase, desempenhando um papel fundamental na inibição do processo de melanogênese. Além disso, sua capacidade antioxidante também contribui para esse efeito inibitório (ORTIZ-RUIZ *et al.*, 2016).

No entanto, é importante notar que, apesar de suas propriedades promissoras, o ácido elágico possui uma limitada capacidade de penetração na pele (HUANG *et al.*, 2019). Essa característica pode influenciar sua eficácia em produtos tópicos e, portanto, requer considerações específicas em sua formulação. Devido a isso, inúmeros estudos já realizados foram compilados com o intuito de demonstrar o que há de mais atual sobre o AE e suas potenciais aplicações como ativo despigmentante.

O estudo realizado por Gubitosa *et al.* (2020) abordou questões cruciais no desenvolvimento de formulações cosméticas e de cuidados com a pele, particularmente focadas no ácido elágico (EA). Uma abordagem pioneira foi a utilização de nanopartículas de ouro (AuNPs) como transportadores para o EA. Essas AuNPs carregadas com EA mostraram não afetar a viabilidade de células humanas, especificamente fibroblastos dérmicos (HDF) e células endoteliais (HMVEC), quando expostas a concentrações específicas. Essa estratégia visa superar desafios como a solubilidade e estabilidade do EA, ao mesmo tempo em que potencializa suas propriedades antioxidantes e de inibição da tirosinase. O ácido elágico, com sua alta afinidade pelo cobre no sítio ativo da tirosinase, se destaca nesse contexto. O sistema proposto, AuNPs/CH/EA, oferece promissoras melhorias nas propriedades de produtos cosméticos e de cuidados com a pele.

No entanto, a limitação da permeação cutânea do EA foi enfrentada, e outra abordagem envolveu nanotransportadores à base de quantum dots (QDs) de zinco (ZnO) funcionalizados. Essas nanopartículas foram projetadas para direcionar o EA diretamente aos melanócitos e aumentar sua permeabilidade cutânea. Experimentos usando células de difusão do tipo Franz e pele de cavy demonstraram que as nanopartículas de ZnO funcionalizadas melhoraram significativamente a penetração do EA na pele em comparação com a aplicação direta do ácido elágico não modificado. Além disso, essas nanopartículas, conhecidas como BQ-788/EA@ZnO, apresentaram notável inibição da atividade da tirosinase e da deposição de melanina, indicando seu potencial como agentes clareadores da pele. Vale ressaltar que as nanopartículas também demonstraram baixa toxicidade para as células testadas, o que é um fator crítico para produtos destinados à aplicação na pele (HUANG *et al.*, 2019).

Uma pesquisa recente enfatiza que muitos compostos fenólicos considerados inibidores da tirosinase podem, na verdade, atuar como substratos alternativos. No entanto, o caso do ácido elágico permanece controverso. Este estudo adota uma abordagem inovadora, utilizando métodos espectrofotométricos para examinar a interação entre o ácido elágico e a tirosinase, indicando que o EA não apenas interage com a enzima, mas também é oxidado por ela, sugerindo sua possível atuação como substrato enzimático. Além disso, o ácido elágico é apontado como um antioxidante, reagindo com intermediários reativos gerados na via de biossíntese da melanina e, assim, inibindo parcialmente a formação de melanina (ORTIZ-RUIZ *et al.*, 2016).

O AE também possui propriedades quelantes de íons de cobre, de acordo com os

achados de Yang *et al.* (2021), o que resulta na inibição da tirosinase de forma dose-dependente e não competitiva. Além disso, evidencia-se que o EA tem a capacidade de prevenir a cascata inflamatória induzida por UVB, reduzindo mediadores pró-inflamatórios e aumentando aqueles com efeitos anti-inflamatórios. A ação protetora do EA contra o estresse oxidativo induzido pela radiação UV também é destacada, bem como seu potencial antienvelhecimento por meio da via Nrf2 derivada de fibroblastos dérmicos de humanos.

Este composto demonstra inibir significativamente a produção de melanina e a atividade da tirosinase em células estimuladas com  $\alpha$ -MSH, um hormônio relacionado à melanogênese. Além disso, reduz a expressão de proteínas essenciais na melanogênese, incluindo CREB, MITF e proteínas TRP-1/-2, bem como a fosforilação do MITF e sua translocação para o núcleo, onde normalmente ativa genes relacionados à melanogênese. A pesquisa também revela que o ácido elágico induz a formação de vacúolos ácidos (AVOs), um marcador da autofagia, ao aumentar a conversão de LC3-I para LC3-II e reduzir a expressão de ATG4B, promovendo assim a autofagia. Adicionalmente, o estudo investiga os efeitos antioxidantes do ácido elágico em queratinócitos humanos (HaCaT) expostos à radiação UVA, mostrando sua capacidade de suprimir a regulação positiva induzida pela UVA das expressões de POMC e  $\alpha$ -MSH (YANG *et al.*, 2021).

Sua importância na inibição da atividade da tirosinase (TYR), uma enzima crucial na produção de melanina, é sem dúvidas um dos maiores focos dos estudos a respeito do AE. Uma espécie de gerânio conhecida como *G. glaberrimum* (GG) emerge como um potente inibidor da TYR. Estudos anteriores identificaram o ácido elágico em várias espécies de plantas, incluindo o *Phyllanthus sp.* e o *G. glaberrimum* (GG). A pesquisa investigou a capacidade do ácido elágico e outros compostos, como geraniina, corilagina e ácido gálico, de inibir a atividade da TYR. Notavelmente, o ácido elágico, obtido pela hidrólise da geraniina, demonstrou uma notável capacidade de inibir o crescimento de células de melanoma B16 em ratos (OZER *et al.*, 2021; HOSSAIN *et al.*, 2023; MOREIRA *et al.*, 2017).

Outra abordagem envolve a aplicação tópica do ácido elágico, explorando sua atividade inibitória da tirosinase em produtos cosméticos para o clareamento da pele. Esta pesquisa examinou o RF20-SP207, uma fração enriquecida com polifenóis, incluindo o ácido elágico. Esta fração mostrou forte atividade inibitória contra a tirosinase. Além disso, foram identificados compostos presentes na fração, como quercetina, kaempferol e ácido elágico, que foram testados quanto à capacidade de inibir a enzima. O ácido elágico, entre esses compostos, apresentou um efeito inibitório significativo, atuando por meio de um mecanismo de inibição mista, afetando tanto a afinidade do substrato quanto a taxa de reação da tirosinase. Surpreendentemente, o ácido elágico demonstrou ser mais potente do que compostos amplamente conhecidos por sua atividade inibitória, como o ácido kójico, sugerindo seu grande potencial para aplicações cosméticas, especialmente aquelas relacionadas ao clareamento da pele (SOLIMINE *et al.*, 2016).

Além do foco na atuação sobre a enzima tirosinase, outro estudo realizado por Ito

& Wakamatsu (2015) relaciona alguns fatos sobre o poder da tirosinase em oxidar certos compostos fenólicos e catecóis, dando origem às orto-quinonas, substâncias altamente reativas que têm potencial para causar danos celulares e desencadear respostas imunológicas. Este estudo trouxe à luz a capacidade da tirosinase de oxidar uma variedade desses compostos, criando uma preocupação quanto à toxicidade de alguns inibidores da tirosinase. No entanto, os resultados deste estudo foram encorajadores para o ácido elágico. Ele foi identificado como seguro para uso no tratamento de manchas, sem causar danos aos melanócitos.

Além disso, o ácido elágico tem sido mencionado como um dos compostos fenólicos presentes nos extratos de tentáculos de pepino-do-mar. Estes extratos passaram por ensaios de atividade antioxidante, onde o ácido elágico, juntamente com outros compostos fenólicos, desempenhou um papel importante na eliminação de radicais livres e na quelação de íons metálicos pró-oxidantes. Esses compostos fenólicos, incluindo o AE, contribuíram para a atividade antioxidante desses extratos, que mostraram a capacidade de inibir a formação de produtos de oxidação secundária durante o armazenamento (HOSSAIN *et al.*, 2023).

Esses resultados, alinhados com estudos anteriores em diversas espécies botânicas que contêm polifenóis, incluindo o ácido elágico, destacam a relevância desse composto no contexto da saúde da pele e na busca por terapias seguras e eficazes para o tratamento de manchas e outros problemas de pigmentação cutânea (RANGKADILOK *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2012; ZHU *et al.*, 2015; ERTAM *et al.*, 2008; KANLAYAVATTANAKUL *et al.*, 2020).

Um estudo de destaque avaliando os efeitos e potenciais do AE envolveu um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto, que incluiu 29 pacientes. Estes pacientes foram submetidos a tratamentos duas vezes ao dia com ácido elágico sintético a 1%, arbutina a 1% ou extrato vegetal contendo ácido elágico natural a 1%. Após um período de 6 meses, observou-se uma melhoria significativa na pigmentação da pele, e vale ressaltar que não foram relatados efeitos adversos significativos durante o estudo. No entanto, é importante notar que esse estudo tinha algumas limitações, como a falta de cegamento e a ausência de um grupo de controle de placebo, o que poderia ter influenciado os resultados (AUSTIN; NGUYEN; JAGDEO, 2019; HOLLINGER; ANGRA; HALDER, 2018).

De forma similar, um outro estudo de grande relevância comparou o uso de hidroquinona (HQ) a 4% com um produto tópico contendo ácido elágico e outros extratos vegetais, combinados com ácido salicílico em uma formulação estabilizada. Este estudo envolveu 54 mulheres multiétnicas com idades entre 30 e 65 anos, que apresentavam manchas escuras, manchas solares e hiperpigmentação leve a moderada, juntamente com irregularidades no tom de pele e perda de firmeza e elasticidade. O estudo foi conduzido de forma duplo-cega, e os resultados revelaram que o produto de teste demonstrou tolerância e eficácia comparáveis à hidroquinona a 4%, conforme avaliado por classificação

clínica, medição física do tamanho das manchas por análise de imagem e respostas em questionários. Além disso, este novo produto apresentou vantagens estéticas em relação à hidroquinona, como textura mais agradável e maior satisfação no uso, tornando-o uma opção promissora para o tratamento de hiperpigmentação cutânea (DAHL *et al.*, 2013).

Ainda envolvendo estudos clínicos com a aplicação e análises dos efeitos do AE na pele e hiperpigmentações, um estudo recente explorou uma nova formulação cosmeceútica direcionada para indivíduos que já haviam completado um ciclo de 12 semanas de tratamento com hidroquinona a 4% e ácido retinóico a 0,025%, uma combinação amplamente reconhecida como padrão-ouro na terapia das hiperpigmentações. A nova formulação consistia em ácido hidroxifenoxi propiônico, ácido elágico, extrato de levedura e ácido salicílico. Os resultados iniciais deste estudo revelaram que o uso dessa nova formulação cosmeceútica foi tão eficaz quanto o tratamento padrão com hidroquinona e ácido retinóico. O destaque dessa formulação estava em sua capacidade de penetrar nas diferentes camadas da pele, proporcionando uma abordagem abrangente para remover o excesso de melanina e prevenir a formação de novas áreas pigmentadas, sem depender de condições sazonais específicas (DRAELOS *et al.*, 2015)

Um aspecto notável desse novo produto cosmeceútico era sua capacidade de melhorar a sensação e a aparência da pele, mantendo os resultados de clareamento já alcançados com a combinação de hidroquinona e tretinoína. Isso sugere que essa formulação oferece uma solução eficaz e contínua para a hiperpigmentação, ao mesmo tempo em que proporciona uma experiência mais agradável para o usuário. Portanto, esse estudo apresenta uma alternativa promissora para aqueles que buscam uma abordagem eficaz e esteticamente agradável para o tratamento da hiperpigmentação cutânea. A pesquisa constatou que, além de ser eficaz, essa formulação cosmeceútica poderia ser uma alternativa valiosa para pessoas que já utilizaram terapias convencionais para hiperpigmentação. Ela não apenas oferece resultados comparáveis, mas também melhora a experiência do usuário, promovendo uma abordagem mais completa e contínua para o clareamento da pele (DAHL *et al.*, 2013)

Dentro de um contexto clínico, um estudo recente mergulhou fundo na avaliação do potencial despigmentante do ácido elágico, utilizando uma formulação que continha 0,5% desse composto, além de outros ingredientes relevantes. Os resultados obtidos foram notáveis e apontaram uma eficácia significativa na redução da pigmentação da pele quando o ácido elágico foi aplicado. Este efeito positivo foi particularmente evidente após 21 dias de uso constante. O que torna essa descoberta ainda mais promissora é que, além de sua eficácia, o ácido elágico também demonstrou uma excelente tolerância cutânea. Isso significa que ele não apenas atua de forma eficaz na redução das manchas de pigmentação, mas também é bem tolerado pela pele, minimizando o risco de efeitos colaterais indesejados (ABELLA; DE RIGAL; NEVEUX, 2007).

Plundrich e colaboradores (2020) utilizaram matrizes enriquecidas com EA para

avaliar sua capacidade de inibir a formação de dopacromo, que é um indicador direto da atividade da tirosinase, uma enzima envolvida na síntese de melanina. Além disso, o estudo investigou a atividade antimicrobiana dessas matrizes, com foco na bactéria *Staphylococcus aureus*, um patógeno comum em infecções cutâneas. Os resultados demonstraram que a interação entre os compostos fenólicos presentes na uva muscadine e na groselha negra, incorporados nas matrizes, e as bactérias inoculadas levou à inibição do crescimento bacteriano. Isso sugere que esses compostos fenólicos, incluindo elagitaninos, possuem propriedades antimicrobianas eficazes contra patógenos humanos selecionados. Essa descoberta é promissora no desenvolvimento de agentes antimicrobianos naturais baseados em compostos fenólicos derivados de fontes vegetais (PLUNDRICH *et al.*, 2013).

Outra pesquisa analisada se concentrou na ação da tirosinase sobre o ácido elágico, utilizando métodos espectrofotométricos para investigar essa interação. Os resultados indicaram que a inclinação dos registros espectrofotométricos diminuiu à medida que a concentração de ácido elágico aumentou, sugerindo uma interação entre o composto e a enzima tirosinase. Isso lança luz sobre a possibilidade de que o ácido elágico possa atuar de fato como um substrato enzimático para a tirosinase, assim como relatado no estudo conduzido por Ortiz-Ruiz *et al.* (2016). O ácido elágico, quando oxidado pela tirosinase, reagiu com as o-quinonas e semiquinonas geradas durante a via da melanogênese, interrompendo esse processo. Esse efeito foi mais evidente quando o ácido elágico foi introduzido durante a oxidação da tirosinase em TBC, que produz uma o-quinona estável. Além disso, o ácido elágico exibiu propriedades antioxidantes, prevenindo a toxicidade das o-quinonas e sua capacidade de afetar o estado redox das células. Essas descobertas apontam para o ácido elágico como um composto multifacetado com potencial tanto na inibição da síntese de melanina quanto na proteção contra os danos oxidativos associados a esse processo, tornando-o valioso na indústria cosmética (ORTIZ-RUIZ *et al.*, 2016; ITO; WAKAMATSU, 2015).

## 4 | CONCLUSÃO

Uma variedade de estudos e pesquisas foram exploradas com o intuito de demonstrar o potencial do ácido elágico em várias frentes, desde sua eficácia na inibição da tirosinase e redução da pigmentação da pele até sua capacidade antimicrobiana. Ficou evidente que o ácido elágico é uma substância de grande versatilidade, com aplicações promissoras na indústria cosmética, no tratamento de distúrbios hiperpigmentários e até mesmo como um agente antimicrobiano natural. Seus múltiplos mecanismos de ação, incluindo a interação com a enzima tirosinase e sua atividade antioxidante, reforçam sua importância como uma substância de destaque na pesquisa biomédica e no desenvolvimento de produtos inovadores. Com uma base sólida de evidências científicas, o ácido elágico se posiciona como um candidato promissor para futuras aplicações terapêuticas e estéticas, continuando

a inspirar estudos e avanços na busca por soluções eficazes para uma variedade de desafios de saúde e beleza.

## REFERÊNCIAS

ABELLA, M. L.; DE RIGAL, J.; NEVEUX, S. **A simple experimental method to study depigmenting agents**. International journal of cosmetic science, v. 29, n. 4, p. 311-317, 2007.

ANDO, H. Chapter 44 - **Melanogenesis**, Editor(s): Kazutami Sakamoto, Robert Y. Lochhead, Howard I. Maibach, Yuji Yamashita, Cosmetic Science and Technology, Elsevier, 2017, Pages 729-736.

AUSTIN E, NGUYEN J.K., JAGDEO J. **Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials**. J Drugs Dermatol. 2019.

AUSTIN, Evan; NGUYEN, Julie K.; JAGDEO, Jared. **Topical treatments for melasma: A systematic review of randomized controlled trials**. Journal of drugs in dermatology: JDD, v. 18, n. 11, 2019.

DAHL, Amanda et al. **Tolerance and efficacy of a product containing ellagic and salicylic acids in reducing hyperpigmentation and dark spots in comparison with 4% hydroquinone**. Journal of drugs in dermatology: JDD, v. 12, n. 1, p. 52-58, 2013.

DE ARAÚJO FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. **Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential**. Food Chem. 2021.

DRAELOS, Zoe Diana et al. **A method for maintaining the clinical results of 4% hydroquinone and 0.025% tretinoin with a cosmeceutical formulation**. Journal of Drugs in Dermatology, v. 14, n. 4, p. 386-30, 2015.

ERTAM, Ilgen et al. **Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: A randomized, prospective, open-label study**. The Journal of dermatology, v. 35, n. 9, p. 570-574, 2008.

GUANGYING LU, Xuezheng Wang, Ming Cheng, Shijun Wang, Ke Ma, **The multifaceted mechanisms of ellagic acid in the treatment of tumors: State-of-the-art**, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 165, 2023.

GUBITOSA, Jennifer et al. **Multifunctional green synthesized gold nanoparticles/chitosan/ellagic acid self-assembly: Antioxidant, sun filter and tyrosinase-inhibitor properties**. Materials Science and Engineering: C, v. 106, p. 110170, 2020.

HOLLINGER, Jasmine C.; ANGRA, Kunal; HALDER, Rebat M. **Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review**. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, v. 11, n. 2, p. 28, 2018.

HOSSAIN, Abul et al. **Phenolic profiles of Atlantic sea cucumber (Cucumaria frondosa) tentacles and their biological properties**. Food Research International, v. 163, p. 112262, 2023.

HSIN-LING Yang et al. **The anti-melanogenic effects of ellagic acid through induction of autophagy in melanocytes and suppression of UVA-activated  $\alpha$ -MSH pathways via Nrf2 activation in keratinocytes**, Biochemical Pharmacology, Volume 185, 2021.

HUANG, Xiao et al. **Transdermal BQ-788/EA@ ZnO quantum dots as targeting and smart tyrosinase inhibitors in melanocytes**. *Materials Science and Engineering: C*, v. 102, p. 45-52, 2019.

ITO, Shosuke; WAKAMATSU, Kazumasa. **A convenient screening method to differentiate phenolic skin whitening tyrosinase inhibitors from leukoderma-inducing phenols**. *Journal of Dermatological Science*, v. 80, n. 1, p. 18-24, 2015.

JIANG J, Akinseye O, Tovar-Garza A, et al. **The effect of melasma on self-esteem: A pilot study**. *Int J Women Dermatol*. 2018. Acesso em agosto de 2023.

KANLAYAVATTANAKUL, Mayuree et al. **Phenolic-rich pomegranate peel extract: in vitro, cellular, and in vivo activities for skin hyperpigmentation treatment**. *Planta Medica*, v. 86, n. 11, p. 749-759, 2020.

LEE S, Oh DG, Singh D, Lee JS, Lee S, Lee CH. **Exploring the metabolomic diversity of plant species across spatial (leaf and stem) components and phylogenetic groups**. *BMC Plant Biol*. 2020.

MOREIRA, Larissa Cleres et al. **In vitro safety and efficacy evaluations of a complex botanical mixture of *Eugenia dysenterica* DC.(Myrtaceae)**: Prospects for developing a new dermocosmetic product. *Toxicology in vitro*, v. 45, p. 397-408, 2017.

OGBECHIE-GODEC OA, Elbuluk N. **Melasma: an up-to-date comprehensive review**. *Derm Ther*. 2017.

OLIVEIRA, B. H. DE. **Obtenção de novos fármacos através da biotransformação de produtos naturais**. In: YUNES, R. A.; FILHO, V. C. (Eds.). *Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 4a. ed. Itajaí: Editora da Universidade do Vale do Itajaí, 2014. Acesso em agosto de 2023.

ORTIZ-RUIZ, Carmen Vanessa et al. **Action of ellagic acid on the melanin biosynthesis pathway**. *Journal of Dermatological Science*, v. 82, n. 2, p. 115-122, 2016.

ORTIZ-RUIZ, Carmen Vanessa et al. **Action of ellagic acid on the melanin biosynthesis pathway**. *Journal of Dermatological Science*, v. 82, n. 2, p. 115-122, 2016.

OZER, Ovgu Celikler et al. **Exploration of anti-tyrosinase effect of *Geranium glaberrimum* Boiss. & Heldr. with in silico approach and survey of 21 *Geranium* species**. *Journal of Herbal Medicine*, v. 27, p. 100431, 2021.

PLUNDRICH, N. et al. **Bioactive polyphenols from muscadine grape and blackcurrant stably concentrated onto protein-rich matrices for topical applications**. *International journal of cosmetic science*, v. 35, n. 4, p. 394-401, 2013.

RANGKADILOK, Nuchanart et al. **Evaluation of free radical scavenging and antityrosinase activities of standardized longan fruit extract**. *Food and Chemical Toxicology*, v. 45, n. 2, p. 328-336, 2007.

SHETH VM, Pandya AG. **Melasma: a comprehensive update: part II**. *J Am Acad Dermatol*. 2011.

SOLIMINE, Jessica et al. **Tyrosinase inhibitory constituents from a polyphenol enriched fraction of rose oil distillation wastewater**. *Fitoterapia*, v. 108, p. 13-19, 2016.

TÜRK, G.; SÖNMEZ, M.; ÇERİBAŞI, A. O.; YÜCE, A.; ATEŞŞAHİN, A. **Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid.** *International Immunopharmacology*, v. 10, n. 2, p. 177–182, 2010.

WANG, Bor-Sen et al. **Inhibitory effects of water extract from longan twigs on mutation and nitric oxide production.** *Food chemistry*, v. 135, n. 2, p. 440-445, 2012.

YANG, Hsin-Ling et al. **The anti-melanogenic effects of ellagic acid through induction of autophagy in melanocytes and suppression of UVA-activated  $\alpha$ -MSH pathways via Nrf2 activation in keratinocytes.** *Biochemical Pharmacology*, v. 185, p. 114454, 2021.

ŻESŁAWSKA, E.; SKÓRSKA-STANIA, A. **The Role of Solvent in Hydrogen Bonding Pattern of Ellagic Acid Crystals.** *Journal of Chemical Crystallography*, v. 43, n. 6, p. 285291, 1 maio 2013.

ZHU, Qinchang et al. **In vitro bioactivities and phytochemical profile of various parts of the strawberry** (*Fragaria x ananassa* var. *Amaou*). *Journal of functional foods*, v. 13, p. 38-49, 2015.