

## EFEITOS DO ÁCIDO KÓJICO NOS TRATAMENTOS DE PELE

Freitas, Luciglória Silva de Magalhães<sup>1</sup>; Reis, Rosângela dos <sup>1</sup>; Barbosa, Camilla Gonçalves<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discentes em Estética e Cosmetologia Faculdade São Lourenço-UNISEPE-São Lourenço/MG.

<sup>2</sup>Biomédica, Especialista em Dermato funcional, docente da Faculdade São Lourenço-UNISEPE-São Lourenço/MG.

### Resumo

O presente artigo tem como tema os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele. Possui como objetivo geral compreender quais são os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele. Busca, para tanto, através dos objetivos específicos, descrever as propriedades do ácido kójico bem como conceituar as formas de atuação do mesmo na pele e seus benefícios. O presente artigo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, que consiste na revisão da literatura relacionada à temática abordada. Para tanto, foram utilizados livros, periódicos, artigos, sites da Internet entre outras fontes. Esse tipo de pesquisa traz subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e/ou perspectivas foi tratado o assunto apresentado na literatura científica. Esta pesquisa concluiu que O ácido kójico tem reconhecido efeito despigmentante, inibindo a síntese de melanina que causa manchas no corpo e no rosto. Portanto, o ácido kójico é usado na pele principalmente para tratar doenças que causam marcas ou cicatrizes, como melasma, acne e exposição solar. Na verdade, previne e bloqueia a formação de tirosina, um aminoácido necessário para produzir melanina, o pigmento que dá cor ao cabelo, à pele e aos olhos. O ácido kójico pode ter um efeito clareador na pele devido à redução da produção de melanina. Além disso, possui propriedades antibacterianas e antifúngicas e pode ser usado tanto para combater bactérias causadoras de acne quanto para tratar infecções fúngicas como micose ou pé de atleta.

**Palavras-chave:** Ácido Kójico. Tratamento. Pele. Efeitos.

### Abstract

This article focuses on the effects of kojic acid in skin treatments. Its general objective is to understand the effects of kojic acid in skin treatments. Therefore, through specific objectives, it seeks to describe the properties of kojic acid as well as conceptualize how it works on the skin and its benefits. This article was carried out through bibliographical research, which consists of a review of the literature related to the

topic addressed. To this end, books, periodicals, articles, Internet sites and other sources were used. This type of research provides support for knowledge about what was researched, how and under what focus and/or perspectives the subject presented in the scientific literature was treated. This research concluded that kojic acid has a recognized depigmenting action, inhibiting the synthesis of melanin that causes spots on the body and face. Therefore, kojic acid is used on the skin mainly to treat conditions that cause marks or scars, such as melasma, acne and sun exposure. In practice, it prevents and blocks the formation of tyrosine, an amino acid necessary for the production of melanin<sup>1</sup>, the pigment that gives color to hair, skin and eyes. As a result of this can have a lightening effect on the skin. In addition, it also acts as an antimicrobial and antifungal, and can be used both to combat the bacteria that cause acne and to treat fungal infections such as ringworm or athlete's footbactérias que geram a acne quanto para tratar infecções fúngicas como micose ou pé de atleta.

**Keywords:** Kojic Acid. Treatment. Skin. Effects.

### Introdução

O ácido kójico é um dos despigmentantes utilizados no tratamento de hiperpigmentações. Ele atua inibindo a produção da enzima tirosinase, responsável pela produção de melanina na pele, e destaca-se por não apresentar característica irritativa e não ser citotóxico, e o ácido glicólico é um alfa-hidroxiácidos com capacidade esfoliante e quando associado a um despigmentante, auxilia no tratamento (SILVA; BAIENSE, 2023).

Agentes despigmentantes de uso tópico, como o ácido kójico, são uma opção para o tratamento das hiperpigmentações. Seus derivados, como o dipalmitato de ácido kójico, podem ser considerados alternativas mais estáveis e que permitem aumento da atividade (DAVIS *et al.*, 2010).

Diante desse contexto, o presente artigo tem como tema os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele.

Para tanto, parte-se do seguinte problema de pesquisa: Quais são os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele?

Para responder a tal questionamento, defende-se a hipótese de que, O ácido kójico tem reconhecido efeito despigmentante, inibindo a síntese de melanina que causa manchas no corpo e no rosto. Portanto, o ácido kójico é usado na pele principalmente para tratar doenças que causam marcas ou cicatrizes, como melasma, acne e exposição solar. Na verdade, previne e bloqueia a formação de tirosina, um aminoácido necessário para produzir melanina, o pigmento que dá cor ao cabelo, à pele e aos olhos (SILVA; BAIENSE, 2023).

O ácido kójico pode ter um efeito clareador na pele devido à redução da produção de melanina. Além disso, possui propriedades antibacterianas e antifúngicas e pode ser usado tanto para combater bactérias causadoras de acne quanto para tratar infecções fúngicas como micose ou pé de atleta (DAVIS *et al.*, 2010).

Além disso, ele age também como um antimicrobiano e antifúngico, podendo ser usado tanto para combater as bactérias que geram a acne quanto para tratar infecções fúngicas como micose ou pé de atleta (DAVIS *et al.*, 2010).

O objetivo geral da pesquisa é, por conseguinte, compreender quais são os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele. Pretende-se para tanto, através dos objetivos específicos, descrever as propriedades do ácido kójico bem como conceituar as formas de atuação do mesmo na pele e seus benefícios.

Justifica-se a abordagem do presente tema por sua tripla relevância em seus aspectos científico, social e pessoal. No que concerne ao aspecto científico, o presente trabalho pretende abordar os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele de modo a contribuir com futuros pesquisadores da área tornando amplo o tema para discussões acadêmicas.

No aspecto social, tendo em vista a necessidade de levar o maior número de informações à população referente à ação do ácido kójico na pele, o presente trabalho contribui de modo a levar conhecimentos aos mais leigos no assunto.

Quanto ao aspecto pessoal, uma vez que as pesquisadoras são concluintes do curso de Cosmética e Estética, a abordagem do tema lhe desperta especial interesse, não só em razão disso, mas também por compreenderem que poderá lhes agregar informações que poderão contribuir em sua futura atuação profissional.

### **Metodologia**

O presente artigo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, que consiste na revisão da literatura relacionada à temática abordada. Para tanto, utilizou-se como base de pesquisa as plataformas Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, onde foram pesquisados os seguintes descritores: ácido kójico, tratamento, pele. Foram encontrados seis artigos do período de 2005 a 2023. Foram 4 artigos excluídos que não corresponderam aos descritores no momento da busca e artigos anteriores ao ano de 2005.

De acordo com BOCCATO (2006, p. 266), a pesquisa bibliográfica busca a resolução de um problema (hipótese) por meio de referenciais teóricos publicados, analisando e discutindo as várias contribuições científicas.

Esse tipo de pesquisa traz subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e/ou perspectivas foi tratado o assunto apresentado na literatura científica.

### **Resultados e discussões**

A cor da pele é determinada principalmente pela presença da melanina, um pigmento denso de alto peso molecular que possui coloração castanho claro, mas quando concentrado assume um aspecto enegrecido (LIN, 2007).

As desordens na coloração da pele originam-se em um aumento na quantidade da melanina que é produzida. As principais causas para este aumento são: o processo de envelhecimento, alterações hormonais, inflamações, alergias e exposição solar, dentre outros (GONCHOROSKI; CORRÊA, 2005).

Callender *et al.* (2011) referem que as hiperpigmentações são resultantes da maior produção de melanina, podendo surgir na epiderme ou na derme pela ação dos melanócitos (células especializadas em produzir melanina). Desta forma, as agressões ao tecido podem resultar em um aumento da produção de melanina.

Segundo Gonchoroski e Corrêa (2005), as hiperchromias são desordens na pigmentação da pele, tornando-a mais escura do que a sua coloração normal e podem provocar um aspecto estético indesejado.

As principais hiperchromias são: melasma (cloasma), efélides (sardas), lentigos, hiperchromias pós-inflamatórias e hiperpigmentação periorbital (ZILLES, 2022).

Dentre as opções de tratamento os ativos despigmentantes apresentam resultados relevantes, os mesmos possuem finalidade de proporcionar o clareamento das hiperchromias cutânea. O mecanismo de ação dos ativos despigmentantes se dá pela diminuição na produção de melanina, interferindo na principal enzima responsável pela sua síntese: a tirosinase (MOURA *et al.*, 2017).

Borges, Brito e Silva (2022) descreve que, o tratamento de hiperchromias está diretamente ligado com a extensão do tecido lesado. O tratamento por meio de substâncias clareadoras deve conter o pH inferior ao da pele, com a finalidade de tornar o tecido mais ácido e promover esfoliação, conseqüentemente uma descamação. Existem distintos meios da transferência de melanina, devido isso, é de suma importância à escolha do princípio ativo para cada finalidade de tratamento (GONCHOROSKI CORREA, 2005).

Neste contexto, o ácido kójico mostra-se eficiente no tratamento da hiperchromias, por ter ação despigmentante e não possuir caráter irritativo a pele, devido sua formulação natural, agindo no processo de formação da melanina e freando a sua produção (SILVA; BAIENSE, 2023).

Quanto ao seu resultado, depende da frequência de aplicações, em cosméticos usados diariamente é indicada uma concentração entre 1 a 3% (Souza, 2018). Sendo assim, o tratamento das hiperpigmentações pós-inflamatórias consiste basicamente na utilização de substâncias de aplicação tópica (DAVIS *et al.*, 2010).

As discromias compreendem um grupo de disfunções dermatológicas que causam alterações na pigmentação homogênea da pele. Tal disfunção pode ser observada por uma hipocromia - caracterizada por uma reduzida pigmentação, ou por uma hipercromia - que possui como característica alta pigmentação. Estas disfunções são motivo mais comum de consultas dermatológicas, cerca de 8,5% (SOUZA, 2018).

A hiperpigmentação axilar é desencadeada por diversos fatores, fatores genéticos, atrito (pode ser causada até mesmo pela lâmina ou cera), exposição à radiação UV, gravidez, inflamações, distúrbios hormonais ou envelhecimento cutâneo, dentre outros (SILVA; BAIENSE, 2023).

Callender *et al.* (2011) afirmam que esses distúrbios pigmentares podem ser psicologicamente angustiantes devido sua natureza visível, mesmo que não sejam responsáveis por sequelas no organismo, podem ter impacto negativo na qualidade de vida do paciente, justificando a busca pelo tratamento.

O ácido kójico é obtido por fermentação do arroz, é considerado um potente despigmentante, atua inibindo a produção da tirosinase, enzima fundamental para a produção de melanina. Além disso, o ácido kójico não oxida como muitos clareadores cutâneos. Além de seu efeito despigmentante, o ácido kójico também atua como antisséptico, impedindo a proliferação de fungos e bactérias na pele. Também tem ação antioxidante, prevenindo o envelhecimento cutâneo. Devido a suas características anti-irritante, torna-se mais eficiente quando associado a outros ativos como o ácido glicólico (BORGES; BRITO; SILVA, 2022).

Segundo ensaios clínicos realizados com ácido kójico nota-se ausência de efeitos adversos, nota-se apenas uma maior sensibilidade em pacientes que fizeram uso diário do despigmentante por mais de um ano (ZILLES, 2022).

Como se viu, o ácido kójico é proveniente da fermentação do arroz, é considerado um despigmentante natural que atua diretamente na inibição da tirosinase, seu mecanismo de ação é atuar como quelante de metais e também age nas espécies reativas de oxigênio (ERO's). No estudo mostra que o ativo tem crescido exponencialmente na indústria farmacêutica na forma de cosméticos justamente por sua eficácia no tratamento de hipercromias. Além disso, foi notado que há necessidade de novos estudos sobre a temática e mostrou que é importante ter no mercado mais produtos contendo o ativo (SILVA; BAIENSE, 2023).

Dessa forma, o ácido kójico age na neutralização dos radicais livres sobre a pele, o que evita os efeitos nocivos causados pela oxidação. Também é considerado antibactericida leve e anti-inflamatório (OLIVEIRA *et al.* 2021).

Souza (2018) relata que o ácido kójico nessa concentração de 1% a 3% pode ser utilizado durante o dia.

É importante ressaltar que o armazenamento do ácido kójico deve ser em locais com temperatura amena, não passando de 40°C, pois pode haver oxidação do mesmo, além disso, o ácido kójico deve ser mantido em locais fechados que não entre diretamente em contato com a luz (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Para aplicabilidade do ácido kójico, a pele precisa ser higienizada adequadamente, pois assim haverá melhor absorção do ativo (SANTOS, 2021).

O ácido kójico, ácido orgânico derivado da fermentação de fungos do gênero *Aspergillus* e *Penicillium* (KAMPHORST *et al.*, 2022), surge como uma alternativa de agente despigmentante para substituir a hidroquinona. Ele age inibindo a tirosinase, enzima responsável pela síntese de melanina, quelando o cobre, que é substrato desta enzima (GOMES; COSTA; ALVES, 2012).

Além disso, este ativo também apresenta atividade antibacteriana. O mecanismo de ação da atividade clareadora do ácido kójico também está envolvido com alterações na secreção de citocinas em queratinócitos, especificamente de interleucina-6, cujo aumento levou a uma diminuição da melanogênese nos melanócitos, sugerindo a existência de uma comunicação entre estas células capaz de modular a resposta farmacológica ao ativo (CHOI *et al.*, 2012).

Além de quelar cobre e agir modulando leucócitos, o ácido kójico também inibe a tautomerização de DOPA em 5,6- ácido dihidroxiindol-2-carboxílico e possui atividade antioxidante, eliminando radicais livres (ZAID; AL RAMAHI, 2019).

Por possuir conhecida atividade inibindo a tirosinase, este ativo também é bastante utilizado como controle positivo em estudos que buscam novos agentes clareadores (BANG *et al.*, 2018).

Contudo, apesar de seus efeitos clareadores, há relatos de que o ácido kójico pode causar dermatite de contato, sensibilização e eritema (GILLBRO; OLSSON, 2011).

Segundo o European Scientific Committee on Consumer Safety concentrações de ácido kójico de até 1% são seguras para uso tópico em pele íntegra (KARIN, 2012). Apesar de possuir eficácia comprovada, o ácido kójico é um ativo que apresenta baixa estabilidade, sensibilidade à luz e calor e risco de oxidação (BALAGUER; SALVADOR; CHISVERT, 2008).

Portanto, alternativas que alterem a molécula de forma a torná-la mais estável se mostram interessantes. O dipalmitato de ácido kójico (KDP) (Figura 1) é a forma esterificada do ácido kójico e, por ser um éster, apresenta maior estabilidade, sendo uma alternativa interessante para o ácido kójico. Ele

sofre hidrólise por esterases localizadas nas células da pele, liberando ácido kójico in situ (BALAGUER; SALVADOR; CHISVERT, 2008), sendo utilizado como agente clareador da pele. Portanto, seu mecanismo de ação é o mesmo que o citado anteriormente para o ácido kójico: inibindo a enzima tirosinase, quelando cobre, modulando leucócitos e agindo como antioxidante. Embora uma das razões para se utilizar o KDP no lugar do ácido kójico seja sua maior estabilidade, estudo comparando ambas as formulações sob condições líquidas de estresse oxidativo concluiu que o derivado esterificado sofre degradação mais rapidamente (TAZESH *et al.*, 2021).

Contudo, o uso do derivado esterificado ainda se justifica devido às suas características lipofílicas, que podem conferir maior absorção cutânea. O estudo realizado por Tazesh e colaboradores (2021) observou ainda que o método utilizado para detectar o éster não foi capaz de detectar o ácido kójico, e que mais estudos são necessários para compreender o mecanismo de degradação do KDP. Sugere-se também que formulações com KDP sejam acrescidas de ativo antioxidante e que estratégias como mantê-lo na parte interna de emulsões óleo em água auxiliem a aumentar seu tempo de prateleira (TAZESH *et al.*, 2021).

A principal atividade do ácido kójico é a atividade clareadora, que ocorre através da inibição da enzima chave para produção de melanina, a tirosinase. O ácido kójico age quelando o cobre, substrato dessa enzima e também suprimindo a tautomerização de DOPA em 5,6- ácido dihidroxiindol -2-carboxílico (GILLBRO; OLSSON, 2011).

Como radicais livres induzem a síntese de melanina, atividade antioxidante também está envolvida no mecanismo de ação (LAJIS; HAMID; ARIFF, 2012).

A modulação de leucócitos também está envolvida na atividade clareadora, e mecanismos que não envolvem a enzima tirosinase já foram relatados, como a regulação positiva da produção de interleucina-6 em queratinócitos levando a uma queda da melanogênese em melanócitos, o que sugere uma comunicação cruzada entre estas células (CHOI *et al.*, 2012).

Além da atividade clareadora significativa e conhecida, a molécula do ácido kójico, bem como seus derivados, possuem diversas outras atividades, como antisenescência de células da córnea, processo que está também relacionado ao envelhecimento; atividade anticonvulsivante; e como agente de manejo da obesidade, inibindo a enzima lipase pancreática (EL-KORANY *et al.*, 2020).

Contudo, entre as atividades do ácido kójico e seus derivados que não a atividade clareadora, as atividades antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória merecem destaque, visto que podem estar atuando sinergicamente com um efeito clareador, além de trazerem outros benefícios para formulações de uso cosmético e dermatológico. A atividade antimicrobiana se destacava principalmente por ter sido testada contra patógenos de pele, como o *Staphylococcus aureus* (BRACARENSE; TAKAHASHI, 2014).

## Conclusão

O presente artigo buscou demonstrar quais são os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele e assim, concluiu que o ácido kójico tem uma ação reconhecida de despigmentação, inibindo a síntese da melanina que causa manchas corporal e facial. Diante disso, o ácido kójico pode ser utilizado segundo a literatura principalmente para tratar condições que tragam alguma marca ou cicatriz, como o melasma, a acne e a exposição solar.

Além disso, o presente artigo compreendeu os efeitos do ácido kójico nos tratamentos de pele através da descrição das propriedades do ácido kójico bem como da conceituação das formas de atuação do mesmo na pele e seus benefícios.

Todavia, em que pesem as limitações deste trabalho, ele tem a virtude de apontar caminhos para futuros pesquisadores, além de servir de referencial teórico inicial para profissionais da área, que almejam buscar cada vez mais conhecimento.

## Referências

BALAGUER, S.; SALVADOR, A.; CHISVERT, A. A filters in sunscreens and other cosmetics. Tanning and whitening agents; Analytical methods: Analysis of Cosmetic Products, Chapter 3.1 e UV Filters in Sunscreens and Other Cosmetics; **Regulatory Aspects and Analytical Methods**; Elsevier, Amsterdam, The Netherlands: 83,120, 2008.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa bibliográfica na área odontológica e o artigo científico como forma de comunicação. **Rev. Odontol. Univ. Cidade São Paulo**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006. Disponível em <<https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/rdbci/article/view/1896>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

BORGES, N. F. de O.; BRITO, A. S.; SILVA, M. S. Utilização do ácido kójico como ativo cosmético despigmentante para o tratamento do melasma: revisão integrativa. **E-Acadêmica**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. e1332160, 2022. DOI: 10.52076/eacad-v3i2.160. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/160>. Acesso em: 20 ago. 2023.

BRACARENSE, Adriana A.P.; TAKAHASHI, Jacqueline A. Modulation of antimicrobial metabolites production by the fungus *Aspergillus parasiticus*. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 313 321, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-83822014000100045>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

CALLENDER, V. D. et al. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations. *Am J Clin Dermatol*. 12(2):87-99, 2011.

CHOI, H. et al. Kojic acid-induced IL-6 production in human keratinocytes plays a role in its anti-melanogenic activity in skin. **Journal of Dermatological Science**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 207 215, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.03.002>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

DAVIS, E. C. et al. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. **J Clin Aesthet Dermatol**. 3(7):20-31, 2010.

EL-KORANY, Sarah Mohamed et al. Kojic acid repurposing as a pancreatic lipase inhibitor and the optimization of its production from a local *Aspergillus oryzae* soil isolate. **BMC Biotechnology**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12896-020-00644-9>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

GILLBRO, J. M.; OLSSON, M. J. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. **International journal of cosmetic science**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 210 221, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/J.1468-2494.2010.00616.X>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

GOMES, C. M.; COSTA, A. **Tratado Internacional de Cosmecêuticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 591 598.

GONCHOROSKI, D. D.; CORRÊA, M. G. Tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. **Rev. Inframa**. 17(3/4), 2005.

KAMPHORST, A. C. et al. Efeitos do ácido kójico e ácido glicólico no tratamento de hiperpigmentação na região axilar. **Anais em Saúde Coletiva**, V. 2 n.1 (2022/2). Disponível em: <<file:///C:/Users/User/Desktop/FORMATAÇÕES/2023%20->

%202°%20semestre/ROSÂNGELA%20E%20LUCIGLÓRIA%20COSMÉTICA/Kamphorst%3B%20Bõsing%20e%20Ferreira%20(2022).pdf>. Acesso em: 20 ago. 2023.

KARIN, Kilian. Scientific Committee on Consumer Safety, opinion on kojic acid; **Scientific Committee on Consumer Safety**, opinion on kojic acid. [s. l.], 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.2772/8334>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

LAJIS, A. F.; HAMID, M. Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. **Journal of 124 Biomedicine and Biotechnology**, [s. l.], v. 2012, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2012/952452>>. Acesso em: 23 ago. 2023.

LIN, F. Melanocyte biology and skin pigmentation. **Nature**, 2007.

MOURA, M. C. et al. O uso de ácidos e ativos clareadores associados ao microagulhamento no tratamento de manchas hiperocrômicas: estudo de caso. **Revista Científica da FHO| Uniararas**, v. 5, n. 2, 2017. Disponível em: <[http://www.uniararas.br/revistacientifica/\\_documentos/art.026-2017.pdf](http://www.uniararas.br/revistacientifica/_documentos/art.026-2017.pdf)>. Acesso em: 12 jul. 2023.

OLIVEIRA, C. da S. et al. Benefícios do ácido kójico no tratamento da hiperpigmentação. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 16, pág. e263101623841, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.23841. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23841>. Acesso em: 20 ago. 2023.

SANTOS, J. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 457-462, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-71672009000300020>>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SILVA, M. S. da; BAIENSE, A. S. R. O USO DOS ÁCIDOS KÓJICO, TRANEXÂMICO E MANDÉLICO NO TRATAMENTO DO MELASMA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 1683–1702, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i4.9504. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/9504>. Acesso em: 20 ago. 2023.

SOUZA, L. C. O Uso Associado do Ácido Kójico e Ácido Glicólico como Alternativa à Hidroquinona no Tratamento de Melasma. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 03, Ed.

01, Vol. 02, pp. 49-68, Janeiro de 2018. ISSN: 2448-0959. Disponível em: <[https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-de-melasma#google\\_vignette](https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-de-melasma#google_vignette)>. Acesso em: 20 ago. 2023.

TAZESH, S. et al. Comparative Stability of Two Anti-Hyperpigmentation Agents: Kojic Acid as a Natural Metabolite and Its Di-Palmitate Ester, Under Oxidative Stress; Application to Pharmaceutical Formulation Design. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.34172/APB.2022.031>>. Acesso em 29 ago. 2023.

ZAID, AN; AL RAMAHI, R. Depigmentation and Anti-aging Treatment by Natural Molecules. **Current pharmaceutical design**, [s. l.], v. 25, n. 20, p. 22922312, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/1381612825666190703153730>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

ZILLES, J. C. Nanoemulsões contendo dipalmitato de ácido kójico e óleo de rosa mosqueta como potencial tratamento para melasma. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Farmácia**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica. Porto Alegre, 2022. Disponível em: <[file:///C:/Users/User/Desktop/FORMATAÇÕES/2023%20-%202º%20semestre/ROSÂNGELA%20E%20LUCIGLÓRIA%20COSMÉTICA/Zilles%20\(2022\).pdf](file:///C:/Users/User/Desktop/FORMATAÇÕES/2023%20-%202º%20semestre/ROSÂNGELA%20E%20LUCIGLÓRIA%20COSMÉTICA/Zilles%20(2022).pdf)>. Acesso em: 20 de ago. 2023.