

# A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO KÓJICO NO TRATAMENTO DE MELASMA

Karolina Silveira da Silva de Faria<sup>1</sup>, Neiva Lubi<sup>2</sup>.

1 Acadêmica do curso de Tecnologia em Estética e Imagem Pessoal da Universidade Tuiuti do Paraná;  
2 Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Professora adjunta do curso Tecnologia em Estética e Imagem Pessoal da Universidade Tuiuti do Paraná.

Endereço para correspondência: Karolina Faria, karol.ks@hotmail.com

---

**RESUMO:** Entre as alterações pigmentares mais frequentes que geralmente acometem pessoas do sexo feminino, destaca-se o melasma. Uma hipermelanose caracterizada por lesões acastanhadas, maculares e circunscritas, que geralmente aparecem em áreas expostas ao sol, como: face, pescoço, colo e dorso das mãos. Por não existir causa aparentemente específica para o aparecimento do melasma, influências genéticas e exposições excessivas ao sol costumam ser as causas mais frequentemente apontadas como prerrogativas para o desencadeamento de uma produção exagerada e sem controle da melanina. No tratamento desta hipermelanose faz-se o uso de despigmentantes, entre os quais se destaca o ácido kójico, um ácido orgânico, não citotóxico, atuante no processo inicial da melanogênese. O ácido kójico se torna eficiente, pois atua através da quelação do íon de cobre, substância fundamental para a ação da enzima tirosinase, a qual age na tirosina, sendo esta fundamental para as reações oxidativas presentes no processo melanogênico.

**Palavras-chave:** Melanogênese, Melasma, Ácido Kójico.

---

**ABSTRACT:** Among the pigmentary changes more frequently than they usually affect people of the female sex, it is noteworthy the melasma. A hipermelanose characterized by brownish lesions, macular and circumscribed, which generally appear in sun-exposed areas, such as: face, neck, neck and back of hands. there is no question apparently specific for the appearance of melasma, genetic influences and excessive exposure to the sun usually being the causes most frequently mentioned as privileges for the triggering of an exaggerated production and without control of melanin. For the treatment of this hipermelanose is the use of despigmentantes, among which are the acid kojico, an organic acid, not cytotoxic, active in the initial process of melanogenesis. The acid kojico becomes efficient, therefore, acts through the chelation of the ion of copper, fundamental substance for the action of the enzyme tyrosinase, which acts in tyrosine, substance is fundamental for the oxidative reactions present in the process melanogenico.

**Key Words:** Melanogenesis, Melasma, Acid Kojico.

## INTRODUÇÃO

O melasma apresenta-se como uma das alterações pigmentares mais frequentes e, em regra, acomete pessoas do sexo feminino. É caracterizado por lesões acastanhadas, circunscritas e maculares. Além de ser um problema estético crônico, geralmente de difícil controle, o melasma costuma trazer problemas psicológicos e sociais. Como tratamento para esta hipermelanose emprega-se o uso de produtos despigmentantes, dentre os quais se ressalta o Ácido Kójico.

FREITAG diz que é possível afirmar que a produção exacerbada de melanina causa manchas características de melasma e também tantas outras hipermelanoses, porém não podemos dizer que existe um motivo específico que determine o porquê desta produção sem controle de melanina. Fatores endocrinológicos, hormonais, genéticos e a exposição excessiva as radiações solares podem ser consideradas causas geradoras. Porém dentre estes os que mais influenciam o aparecimento do melasma são a predisposição genética e a radiação solar excessiva.

O processo de melanogênese é bem complexo e alguns elementos chaves são críticos para a produção da melanina. A enzima tirosinase, bem como o íon de cobre, indispensável para ação desta enzima, estão presentes no processo inicial da produção do pigmento melânico. A Tirosinase é responsável pela transformação da tirosina em DOPA e desta em DOPA-quinona, a qual dará origem aos pigmentos melânicos, tais quais: a eumelanina e a feomelanina (ANDREI, 1994).

O tratamento utilizado para melhorar o quadro do melasma é o emprego de despigmentantes. Todavia, alguns destes despigmentantes podem ocasionar hipocromias localizadas, devido ao fato de apresentarem citotoxicidade, e de forma irreversível degenerarem a célula produtora de melanina, o melanócito, como é o caso da hidroquinona (NICOLETTI, 2002). MAIO descreve o Ácido Kójico como um ácido orgânico, não citotóxico, sem contra indicação de fototipos. Sua ação inibe a síntese da tirosinase através da quelação do íon de cobre, bloqueando a produção da melanina, por este motivo tem se mostrado um bom aliado no tratamento do melasma.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a ação do ácido kójico no tratamento do melasma, considerando a formação da melanina e os aspectos etiopatogenicos desta hipermelanose.

## MELANÓCITO

Os melanócitos têm origem nos melanoblastos fetais, os quais inicialmente são células pequenas, redondas e ovoides que progressivamente tornam-se estreladas e dentríticas se diferenciando em melanócitos.<sup>1,3</sup>

Classificados como células dentríticas especializadas de pigmentação da epiderme, os melanócitos se localizam na camada basal germinativa. Seus dentritos se desenvolvem lateralmente e para cima, permitindo que entrem em contato com os queratinócitos vizinhos formando uma unidade epidermo-melânica composta por aproximadamente um melanócito para trinta queratinócitos.<sup>2,7,14</sup>

Responsável pela produção da melanina e sua distribuição, através dos dentritos, o melanócito é considerado componente chave da pigmentação cutânea.<sup>14</sup>

## MELANINA E MELANOGÊNESE

A palavra melanina é derivada do grego *melas* e significa negro. O pigmento melanina é considerado o principal cromóforo da pele sendo o principal responsável pela sua coloração. Além de determinar a cor da pele, a melanina exerce importante função protetora no organismo humano, filtrando os raios ultravioletas, protegendo o núcleo celular e neutralizando os radicais livres.<sup>5,10,14</sup>

A melanina possui uma estrutura química complexa, resultante da ação da enzima tirosinase sobre o aminoácido tirosina. É sintetizada em organelas especializadas, denominadas melanossomas, que estão localizadas dentro dos melanócitos. A enzima tirosinase é responsável pelas reações oxidativas formando o processo melanogênico. Devido à ação da tirosinase, a tirosina é transformada em DOPA e depois em DOPA-quinona, obtendo-se a melanina.<sup>7,10,16</sup> A DOPA-quinona, por sua vez, dá origem aos dois pigmentos melânicos, a eumelanina e feomelanina. Aqueles são pigmentos mais escuros (variando do preto ao marrom) enquanto estes são mais claros (com oscilação do vermelho ao amarelo).<sup>2,7,9,14</sup>

Outra característica da enzima tirosinase consiste no fato de ser sintetizada no nível do retículo endoplasmático granular e acumulada em vesículas formadas no aparelho de Golgi.

Considerado limitante para a melanogênese, o íon de cobre é indispensável para a ação desta enzima. As vesículas contendo tirosinase recebem o nome de pré-melanossoma, sendo nelas o ponto de partida para a síntese da melanina.<sup>1,9</sup> A tirosina chega pelos capilares sanguíneos e penetra no melanócito, onde, na presença da enzima tirosinase, ocorre a síntese da melanina. O pré-melanossoma transforma-se em melanossoma, e gradualmente em grãos de melanina, já não existindo mais atividades tirosinásicas.<sup>16</sup>

Alguns fatores interferem na melanogênese, são eles: Fator genético; Fator Hormonal, através do hormônio hipofisário MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*); e Ação dos raios ultravioleta, que aumentam a atividade do melanócito e, por conseguinte estimulam a enzima tirosinase.<sup>7,9</sup>

As diferenças de pigmentação racial não estão diretamente ligadas ao número de melanócitos, mas sim com o tipo de melanina e com o tamanho dos melanossomos e sua atividade. Melanócitos de pessoas negroides possuem uma taxa de aproximadamente três vezes mais produção de melanina em comparação com pessoas caucasianas.<sup>10,12,14</sup> A cor da pele vai variar ainda de acordo com aspectos étnicos, comportamentais e estação do ano.<sup>7,10</sup>

## **HIPERMELANOSSES**

As hipermelanoses são caracterizadas por, uma produção anormal e exagerada de melanina, a qual depositada na epiderme ou em alguns casos na derme confere manchas bem características em seu formato e coloração para a discromia. Dentre as alterações pigmentares mais comuns nota-se: a hiperpigmentação inflamatória, lentigens, efélides e melasma.<sup>10,14</sup>

As manchas derivadas de hiperpigmentação (aumento da pigmentação sem qualquer controle) ou hipermelanose (aumento da produção de melanina) podem surgir devido a vários fatores, como envelhecimento, alterações hormonais, inflamações, alergias e exposição à radiação solar.<sup>14</sup>

O tratamento dessas desordens hiperpigmentares é realizado a base de substâncias despigmentantes ou clareadoras. O resultado satisfatório, não é alcançado imediatamente, uma vez que o tratamento costuma ser lento e na maioria dos casos pode ocorrer a reincidência da hipermelanose.<sup>5</sup>

## MELASMA

Melasma é uma desordem hipermelanótica adquirida e costuma acometer mais frequentemente pessoas do sexo feminino. Esta hipermelanose é caracterizada por lesões acastanhadas, circunscritas e maculares nas regiões: central, frontal, malar e mandibular da face.<sup>6</sup>

A pigmentação pode ser linear, proporcionando a impressão de estar espalhada ao longo da face, ou em alguns casos, ter a forma de pastilhas. Sua coloração é uniforme e vai do marrom acinzentado ao escuro.<sup>10</sup> Por este motivo tornam-se de aparência estética pouco agradável para os indivíduos acometidos, trazendo habitualmente problemas psicossociais.<sup>11</sup>

Não existe um fator específico determinante envolvido na etiologia da doença. As literaturas citam várias raízes como responsáveis pelo aparecimento desta hipermelanose, a saber: influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta, gravidez, menopausa, terapias hormonais, anticoncepcionais orais, cosméticos, drogas fototóxicas, endocrinopatias e medicações anticonvulsivantes.<sup>12</sup> Entretanto, nenhum destes fatores pode ser considerado causador isoladamente. Dentre estes citados, as literaturas concordam que fatores genéticos e exposição solar excessiva são os maiores desencadeadores do aparecimento do melasma.<sup>4,10,11,12,16</sup> Estudos mostram que indivíduos de fototipos do IV ao VI estão mais predispostos ao aparecimento de hipermelanoses.<sup>16</sup>

As alterações morfológicas do melasma não estão relacionadas ao aumento relevante do número de melanócitos, mas sim com o aumento da atividade dos mesmos, e também com o aumento da transferência dos melanossomos para a derme e epiderme, gerando uma hipermelanose no local da região afetada.<sup>2,10,11,16</sup>

Clinicamente, podem ser reconhecidos três padrões principais do melasma: centrofacial, malar e mandibular. A nível histológico o melasma pode ser classificado como dérmico e epidérmico, sendo mais comum o padrão misto, ou seja, o padrão dérmico e epidérmico concomitantemente.<sup>4,10,16</sup>

A palavra melasma deriva do grego *melas* que significa negro.<sup>11</sup> Algumas obras tratam esta hipermelanose também como cloasma, utilizando tal termo como sinônimo do melasma. Cloasma também é uma palavra que deriva do grego, *cloazein*, e significa estar esverdeado.<sup>11</sup> Outras literaturas utilizam o termo cloasma para especificar alterações pigmentares hipermelanóticas ocasionadas por um componente hormonal

possível gerador da hipermelanose, como gestação ou uso de contraceptivos.<sup>10</sup> Em muitos casos após o período gestacional ou após a suspensão do uso do medicamento, o quadro pode regredir e até mesmo desaparecer.<sup>10</sup>

## **TRATAMENTO - DESPIGMENTANTES**

Os despigmentantes ajudam, basicamente, a reduzir a hiperpigmentação atuando diretamente na região hiperpigmentada. Quando usados de formas combinadas, os despigmentantes costumam apresentar melhor resultado, pois o objetivo é alcançar todo o processo da melanogênese. É importante salientar que por mais que existam inúmeros tipos de despigmentantes, não há um inibidor que atue de modo definitivo, independentemente do mecanismo de ação, por este motivo quando o tratamento é suspenso, normalmente, a tendência é que a hipermelanose venha continuar persistindo.<sup>2,10,12</sup>

O mecanismo de despigmentação ocorre de diferentes e complementares formas: Por seletividade, destruindo de forma seletiva ou descaracterizando os melanócitos; Pela interferência na biossíntese da melanina; Pela inibição da formação de melanossomas e alteração de sua estrutura; Pela inativação ou impedimento da atuação da tirosinase; Pela interferência na transferência de melanossomas; e, Por atuação química sobre a melanina.<sup>5,9,14,16</sup>

Quando tratados, os fototipos IV, V e VI, merecem especial atenção devido ao risco de hipo e hiperpigmentações, ao contrário dos fototipos I, II e III, para os quais se mostram adequados uma gama bem maior de tratamentos.<sup>16</sup>

Inibir a ação da enzima tirosinase e dificultar a migração da melanina formada pelos queratinócitos resume o mecanismo de ação da maioria dos despigmentantes hoje utilizados no tratamento de hiperpigmentações.<sup>16</sup> Dentre os inibidores da tirosinase distinguem-se dois grandes grupos: o grupo supressor, atuante diretamente na atividade da enzima, que inclui alguns agentes quelantes íon de cobre, como por exemplo, o ácido kójico que demonstra grande eficácia na aplicação dermatológica; e o segundo grupo do tipo não supressor da enzima, porém agindo em todo o processo da melanogênese, destacando-se a hidroquinona.<sup>10</sup>

Vários são os despigmentantes existentes no mercado, a hidroquinona, o arbutim (derivado da hidroquinona), ácido glicólico, ácido retinóico, extrato de uva-ursi, ácido kójico, e outros mais.<sup>9,10</sup>

A hidroquinona é hoje o despigmentante mais utilizado nos tratamentos de hiperpigmentações, todavia tem sido progressivamente substituída no mercado por outros compostos. O inconveniente da utilização da hidroquinona está na falta de estabilidade química, o que ocasiona produtos de coloração marrom escuro. Este ativo, ainda, age não somente no processo melanogênico, mas também eventualmente na membrana do melanócito, causando a morte da célula, bem como gerando hipopigmentação localizada. Por este motivo, a utilização da hidroquinona está interrompida na Europa.<sup>2,10,11</sup>

Em outra análise, o ácido kójico tem se mostrado um bom aliado no tratamento de lesões geradas por hiperpigmentação, pois apresenta grande eficácia na despigmentação, com baixa toxicidade, inibindo a ação da tirosinase, através da quelatação dos íons de cobre por meio da inibição da oxidação, promovendo assim a diminuição da produção de melanina.<sup>10,12,14,16</sup>

## ÁCIDO KÓJICO (AK)

O Ácido Kójico (AK) foi isolado pela primeira vez a partir da fermentação de arroz em 1907, por Saito. Sua estrutura química foi descrita em meados de 1920 como  $C_6H_6O_4$ , conforme figura 1.<sup>5,10,13,14</sup>

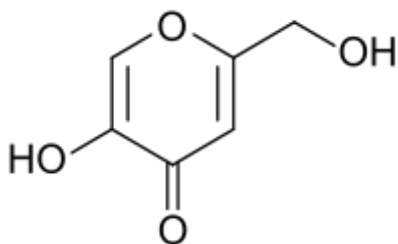


Figura 1. Representação da estrutura química do ácido kójico

Apresenta-se como um pó amarelado, praticamente inodoro, facilmente solúvel em água, etanol e acetona. O AK é um ácido orgânico, não citotóxico. As concentrações utilizadas na cosmetologia giram em torno de 1% a 4%, com PH entre 3 e 5. Também pode ser obtido a partir da fermentação do milho, trigo e cereais, por intermédio do

metabolismo secundário dos fungos. O nome do ácido tem origem na língua japonesa e significa “cultura”, certamente por ter sido extraído pela primeira vez da cultura de arroz.<sup>2,5,8,10,14</sup>

É considerado agente supressor reversível da melanogênese, já que atua inibindo a atividade da tirosinase, de uma forma não clássica através da quelação de seu íon de cobre.<sup>2,10,14</sup>

## **AÇÃO DO ÁCIDO KÓJICO NO MELASMA**

Devido à ação clareadora do ácido kójico através da inibição da formação de melanina, o qual age de forma segura por não ser citotóxico e praticamente não apresentar irritações ao paciente submetido ao tratamento, o AK tem sido muito utilizado pela indústria cosmética. Outro benefício que o kójico proporciona, é seu alto poder conservante prolongando a vida útil dos produtos.<sup>2,15</sup>

De um modo geral, reconhecem-se vários níveis de atuação do ácido kójico no processo de pigmentação cutânea, um dos principais, consiste na inibição da enzima tirosinase, por meio da quelação do seu íon de cobre, inibindo a oxidação necessária para a formação da melanina.

O ácido kójico é utilizado de forma tópica, podendo ocorrer esfoliação da pele, recomendando-se assim a utilização de fotoprotetor durante todo o tratamento.<sup>2,5</sup> Sua duração pode variar de indivíduo para indivíduo, sendo em regra no mínimo dois meses, evitando-se passar de dois anos. O bom resultado vai depender da postura e do cuidado do paciente, devendo sempre seguir todas as preposições solicitadas pelo terapeuta, além de evitar possíveis transtornos gerados por exposição ao sol.<sup>14</sup>

## **METODOLOGIA**

O trabalho em questão foi realizado através de revisão bibliográfica, por intermédio de pesquisa em sites científicos e em obras técnicas.



## DISCUSSÃO

O melasma representa uma hipermelanose macular progressiva de regiões fotoexpostas da pele, especialmente face, pescoço, colo e dorso das mãos. Opõe-se aos padrões estéticos atuais, provocando problemas psicológicos no indivíduo acometido. FREITAG em seu artigo demonstra a ocorrência de danos emocionais aos indivíduos em função do melasma, culminando com o isolamento do convívio social com seus pares.

A literatura é unânime a respeito da etiopatogenia do melasma, a concordância gira em torno de não haver uma causa específica para o seu aparecimento. Fatores hormonais, endocrinológicos, genéticos, gravidez e exposição excessiva a radiação solar, são as causas mais comuns. Outra característica pacífica dos autores que discorrem sobre o tema, é que dentre todos estes fatores, influências genéticas e exposição à radiação solar são os motivos que mais interferem no aparecimento do melasma. É importante ressaltar, que outro fator relevante para o surgimento desta hipermelanose é o fototipo, pessoas com fototipos IV, V e VI geralmente apresentam maior predisposição para a referida hipermelanose.

Sendo assim, a busca por procedimentos que minimizem ou melhorem o aspecto da pele discrômica se torna essencial, a fim de solucionar problemas que vão muito além de um simples padrão estético de beleza. Diversos são os despigmentantes utilizados para o tratamento do melasma, entretanto, destaca-se o ácido kójico. Por não apresentar citotoxicidade, o kójico se traduz em uma ótima alternativa para o tratamento do melasma, atuando já no processo inicial da formação da melanina.

Obtido principalmente a partir da fermentação do arroz, pela ação secundária de fungos, o ácido kójico age pela quelação dos íons de cobre, e conseqüentemente na síntese da melanina. Além disso, induz a redução da eumelanina em células hiperpigmentadas. Outro benefício que ele proporciona é o fato de poder ser utilizado durante um longo período, pois não apresenta irritabilidade.

O ácido kójico é um ativo bastante utilizado pelas indústrias cosméticas em combinação com outros ativos, principalmente com o arbutim (derivado da hidroquinona). Ratifica-se que, devido à complexidade do processo melanogênico, terapias combinadas costumam ser mais eficazes, principalmente quando os ativos são bem selecionados, pois cada ativo agirá de forma específica em cada etapa da

melanogênese, e de forma idêntica, também sobre os pigmentos já depositados na derme e epiderme. O produto final terá resultados melhores e mais significativos.

## CONCLUSÃO

O melasma é uma hiper melanose crônica e que pode ser originado por diversos fatores, dentro os quais se destacam carga genética e exposição excessiva ao sol. É uma doença crônica, de difícil controle e que pode ser evitada pela não exposição prolongada às radiações ultravioleta. Por acometer principalmente as regiões da face com lesões hiperpigmentadas de tonalidades escuras, trazem notável desconforto para qualquer indivíduo lesionado, podendo ocasionar graves problemas de convivência social.

O ácido kójico tem se mostrado um excelente aliado no tratamento do melasma, pelo fato de agir de forma efetiva na síntese da melanina, precursora da melanogênese. O fato de não apresentar citotoxicidade, além do baixo ou nenhum índice de irritação, são algumas de suas favoráveis peculiaridades, garantindo-o como excelente opção ao tratamento de hiper melanoses.

Em virtude de o melasma gerar problemas emocionais devido a restrições de convívio, já que descaracteriza o indivíduo do padrão estético comum, o papel do profissional de estética se torna de suma importância, pois, através de sua qualificação e seus conhecimentos, o indivíduo poderá ter informações de como se prevenir, qual profissional buscar para melhorar o quadro apresentado e quais os tratamentos disponíveis no mercado de cosméticos lhe proporcionarão resultados mais eficazes. Para isso, é de vital importância que o tecnólogo em estética, esteja a par do tema abordado neste trabalho, a fim de orientar de forma correta e coerente aqueles que o procuram, esclarecendo pontos fundamentais como o que é o melasma, sua prevenção e seus tratamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - ANDREI, Edmondo – **Manual de Cosmetologia Estética**. 2ª Edição. São Paulo: Editora Organização Andrei, 1994.

2 - CORRER, Januário Cassyano - **O Uso da Calibração Multivariada na Determinação de Ácido Kójico em Forma Farmacêutica de Uso Tópico** - Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentado à Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Curitiba, 2004.

3 - ENGELHARDT, Mira de Casrilivitz, traduzido – **Sobotta Histologia: Atlas Colorido de Citologia, Histologia e Anatomia Microscópica Humana**. 5ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara/Koogan, 1999.

4 - FREITAG, Fernanda Magagnin - **Aspectos Clínicos, Gravidade da Doença e Impacto na Qualidade de Vida de Mulheres com Melasma Atendidas em um Hospital no Sul do Brasil** – Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Porto Alegre, 2007.

5 - GONCHOROSKI, Danieli Dürks; CÔRREA, Giane Márcia - **Tratamento de Hiperchromias Pós-Inflamatória com Diferentes Formulações Clareadoras** – Revista Infarma, Vol.17, 2005.

6 - GUIRRO, Elaine; GUIRRO, Rinaldo - **Fisioterapia Dermato Funcional: Fundamentos, Recursos e Patologias**. 3ª Edição. São Paulo: Editora Manole, 2002, 2004.

7 - HERNANDEZ, Micheline; MEDELEINE, Marie; FRESNEL, Mercier – **Manual de Cosmetologia**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Editora: Revinter, 1999.

8 - KEDE, Maria Paula Villarejo; SABATOVICH, Oleg – **Dermatologia Estética** – 2ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2009.

9 - MACRINI, Daclé Juliani - **Avaliação de Extratos de Plantas da Região Amazônica quanto a Atividade Inibitória da Tirosinase** - Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentado à Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos. São Paulo, 2004.

10 - MAIO, Mauricio de – **Tratado de Medicina Estética**. 1ª Edição. São Paulo: Editora Roca, 2004.

11 - MIOTI, Luciane Donida Bartoli – **Estudo Comparativo Morfofuncional de Melanócitos em Lesões de Melasma** - Trabalho realizado nos Departamentos de Dermatologia e de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu, 2007.

12 - NICOLETTI, Maria Aparecida; ORSINE, Eliane Maria de Almeida; DUARTE, Ana Carolina Nogueira; BUONO, Gabriela Arbex - **Hipercromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmentantes Cutâneos** – Revista Cosmetics & Toiletries (Edição em Português) Vol. 14, Mai./Jun., 2002.

13 - NICOLETTI, Maria Aparecida; COSTA, Ellen Penteadó; COSME, Kleber Zimmermann - **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões** – Revista Saúde, Vol.3, 2009.

14 - PIANTAVINI, Mário Sérgio - **Desenvolvimento e Validação de um Método Espectrofotométrico para a Quantificação de Ácido Kójico por Complexão com Alumínio e Caracterização do Complexo** – Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentado à Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Curitiba, 2010.

15 - SATO, Mayumi Eliza Otsuka; GOMARA, Fernanda; PONTAROLO, Roberto; ANDREAZZA, Itamar Francisco; ZARONI, Mariella - **Permeação Cutânea *In Vitro* do Ácido Kójico** - Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Vol. 43, São Paulo Abr./Jun., 2007.

16 – VANZIN, Sara Bentler; CAMARGO, Cristina Pires – **Entendendo Cosmecêuticos: Diagnósticos e Tratamentos**. São Paulo: Editora Santos, 2008.