

Avaliação da atividade e eficácia do óleo vegetal de rosa mosqueta como agente despigmentante: um estudo de revisão

Evaluation of the activity and efficacy of *Rosa canina* vegetable oil as a depigmenting agent: a review study

Evaluación de la actividad y eficacia del aceite vegetal de rosa mosqueta como agente despigmentante: un estudio de revisión

Recebido: 18/10/2022 | Revisado: 24/10/2022 | Aceitado: 25/10/2022 | Publicado: 30/10/2022

Andressa Martins Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0609-9462>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: andressama2001@gmail.com

Elis Regina Barberi Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-6076>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: barberi007@gmail.com

Gabriele de Almeida Romagnolo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7863-1908>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gabrielromag@gmail.com

Ingrid Helena Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0011-9955>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: ingridh.mota@gmail.com

Raquel Silveira Bertoluci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-7515>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: raquel.bertoluci@anhembi.br

Rodrigo Vieira Gonzaga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2815-1383>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: gonzaga.rodrigo.v@gmail.com

Resumo

O uso do óleo vegetal de Rosa Mosqueta (*Rosa rubiginosa*) tem sido incessantemente divulgado em todo tipo de mídias sociais com a promessa de clarear manchas de pele. O presente artigo teve como objetivo estudar e desmistificar sua eficácia nos processos de hiperpigmentação cutânea, apresentando como metodologia científica um estudo de revisão da literatura atualmente existente sobre o assunto. A capacidade anti-melanogênica do óleo vegetal está associada a inibição da atividade enzimática da tirosinase, promovida por um conjunto de ativos em sua fórmula, como ácido linoleico, α -linolênico, láurico, esteárico, oleico, mirístico, behênico, palmítico, ascórbico, trans-retinóico, α -tocoferol e quercetina. Ao analisarmos os dados da literatura há evidências que de fato exercem função tanto na promoção de ações emolientes e cicatrizantes, como em clareamento cutâneo, sendo assim, seu uso se torna vantajoso no tratamento de hiperpigmentações leves da pele. O óleo vegetal de rosa mosqueta é um ativo promissor no campo da cosmetologia, porém ainda carece de mais estudos, pois pode promover grandes inovações na indústria de cosméticos.

Palavras-chave: Rosa mosqueta; Despigmentante; Melanogênese.

Abstract

The use of Rosa Mosqueta (*Rosa rubiginosa*) vegetable oil has been incessantly divulged in all kinds of social media with the promise of lightening skin spots. The present article aimed to study and demystify its effectiveness in skin hyperpigmentation processes, presenting as scientific methodology a literature review study of currently existing literature on the subject. The anti-melanogenic capacity of vegetable oil is associated with the inhibition of tyrosinase enzyme activity, promoted by a set of assets in its formula, such as linoleic, α -linolenic, lauric, stearic, oleic, myristic, behenic, palmitic, ascorbic, trans-retinoic, α -tocopherol, and quercetin acids. By analyzing the data in the literature there is evidence that in fact they play a role both in promoting emollient and healing actions, as in skin whitening, so its use becomes advantageous in the treatment of mild hyperpigmentation of the skin. The rosehip vegetable oil is a

promising active in the field of cosmetology, but it still needs further studies, because it can promote major innovations in the cosmetics industry.

Keywords: Rosehip; Depigmentation; Melanogenesis.

Resumen

El uso del aceite vegetal de Rosa Mosqueta (*Rosa rubiginosa*) ha sido publicitado incesantemente en todo tipo de redes sociales con la promesa de aclarar las manchas de la piel. El presente artículo tuvo como objetivo estudiar y desmitificar su eficacia en los procesos de hiperpigmentación cutánea, presentando como metodología científica un estudio de revisión de la literatura actualmente existente sobre el tema. La capacidad antimelanogénica del aceite vegetal está asociada a la inhibición de la actividad enzimática de la tirosinasa, promovida por un conjunto de activos en su fórmula, como el ácido linoleico, ácido α -linolénico, láurico, esteárico, oleico, mirístico, behénico, ácido palmítico, ascórbico, trans-retinoico, α -tocoferol y quercetina. Al analizar los datos de la literatura, existe evidencia de que realmente juegan un papel tanto en la promoción de acciones emolientes y cicatrizantes, como en el blanqueamiento de la piel, por lo que su uso se vuelve ventajoso en el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea leve. El aceite vegetal de rosa mosqueta es un activo prometedor en el campo de la cosmetología, pero aún necesita más estudios, ya que puede promover grandes innovaciones en la industria cosmética.

Palabras clave: Rosa mosqueta; Despigmmentante; Melanogénesis.

1. Introdução

Devido ao envelhecimento populacional, e a crescente busca pela beleza, exacerbada pelas mídias sociais, o setor de cosméticos cresce cada vez mais no Brasil. (Cornélio & Almeida, 2020).

Este cenário ocorre em destaque pois, conforme a grande exposição solar devido a geolocalização do país de clima predominantemente tropical, emerge um obstáculo para grande parte dos cidadãos que almejam a famigerada pele perfeita e sem manchas. A problemática ocorre devido a desigualdade presente, uma vez que grande parte da população não possui acesso direto à médicos especialistas em dermatologia. (Dilélio et al., 2015) Gerando, por consequência, um contexto em que a majoritária parte deste público se baseia no senso comum, com conteúdo obtidos proeminentemente de redes sociais, como Youtube, Instagram, Facebook e Websites. ou mesmo procedimentos caseiros sem comprovação científica ou acompanhamento de um profissional habilitado. (Zaid et al., 2017).

A internet tem exercido um papel de grande influência na tomada de decisões sobre cosméticos, principalmente os mais acessíveis e de fácil uso, e nos últimos anos tem-se ouvido falar muito sobre escolher produtos que prejudiquem menos, tanto o meio ambiente quanto as próprias pessoas que os utilizam. Neste campo, os cosméticos “naturais”, incluindo óleos vegetais, como o de Rosa Mosqueta, ou *Rosa aff. Rubiginosa*, como agente contra Hiperpigmentações, têm sido bastante comentados. (Al-Samydai et al., 2020)

Portanto, faz-se necessário analisar a veracidade destas informações tão amplamente divulgadas e entender, de um ponto de vista científico, sua contribuição de fato para tratamento destas condições de pele.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, procurando responder cientificamente se existem efeitos no óleo de Rosa Mosqueta ao se tratar dos processos de hiperpigmentação cutânea, e quais são eles. Como base para a elaboração deste artigo, seguindo o modelo de metodologia citado, utilizou-se os critérios propostos por Souza e colaboradores, que explicam de forma detalhada o que é, e como realizar tal revisão de literatura. (Souza et al., 2010)

Tais propriedades do óleo começaram a ser pesquisados em 1988, e, posteriormente, Fujii e Saito (2011) aprofundaram os estudos quanto à utilização do produto em hiperpigmentações de pele, por analisar seu efeito nas células de melanoma B16 de camundongos e porcos da Índia. A Tabela 1 mostra os principais artigos que nortearam as pesquisas dos autores deste artigo sobre o tema.

Tabela 1 - Artigos constituintes do *Corpus* de pesquisa do trabalho.

AUTORES	TÍTULO	ANO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Santos et al.	A Rosa mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão	2009	O estudo compilou informações a fim de demonstrar a aplicação da Rosa mosqueta em diversas aplicações clínicas, especialmente se tratando de feridas abertas. Avaliando informações científicas e empíricas sobre o assunto	A quantidade presente de ácidos graxos, principalmente linoleico, linolênico e oléico, e antioxidantes, como vitamin C, fazem com que este ativo tenha grande potencial de aplicação clínica e regeneração tecidual.
Fujii & Saito	Inhibitory Effect of Rose Hip (Rosa canina L.) on Melanogenesis in Mouse Melanoma Cells and on Pigmentation in Brown Guinea Pigs	2011	Investigar a ação dos componentes da Rosa mosqueta que promovem ação despigmentante nas células de melanoma em Roedores e Porcos da Índia	Constatou-se que a Rosa mosqueta diminuiu a produção de melanina, bem como a ação da enzima Tirosinase nas células dos animais estudados, e sugeriu-se que talvez também houvesse efeito ao se administrar o produto oralmente.
Fujii & Saito	Inhibitory effect of quercetin isolated from rose hip (Rosa canina L.) against melanogenesis by mouse melanoma cells.	2009	Estudar os efeitos da Quercetina, isoladamente, como agente promotor da melanogênese nas células de melanoma de camundongos.	Constatou-se que a quercetina tem boa ação despigmentante, provavelmente por não estar hidrolisada, assim, não sendo absorvida da mesma maneira que a quercetina <i>in vitro</i> . Aponta-se também que alguns componentes da Rosa Mosqueta podem ter melhor eficácia como despigmentantes quando testados <i>in vivo</i> .
Espinoza	Physical and chemical properties importance of Rose hip (R. canina, R. rubiginosa): a review. <i>Scientia Agropecuaria</i>	2016	Mostrar as principais propriedades físico-químicas conhecidas da Rosa mosqueta, bem como seus benefícios para a saúde. Além disso, mostra o ponto de vista industrial, e relata a presença de componentes antioxidantes.	A rosa mosqueta se destaca pelas suas propriedades nutricionais e por conter uma grande quantidade de ácidos graxos em sua composição. Sendo assim, é eficaz para renovação dos tecidos.
Solano et al.	Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects	2006	Revisão dos agentes que causam hipopigmentação na pele humana. Além disso, explicar os principais processos de inibição da melanogênese e seus mecanismos de ação.	Conclui-se que a inibição da tirosinase ainda é o principal mecanismo de escolha ao se tratar de hiperpigmentações, e ainda aponta a necessidade de estudar novas abordagens e mecanismos, visto que muitos são efetivos <i>in vitro</i> , porém os resultados <i>in vivo</i> geralmente tem diferenças importantes na conclusão.

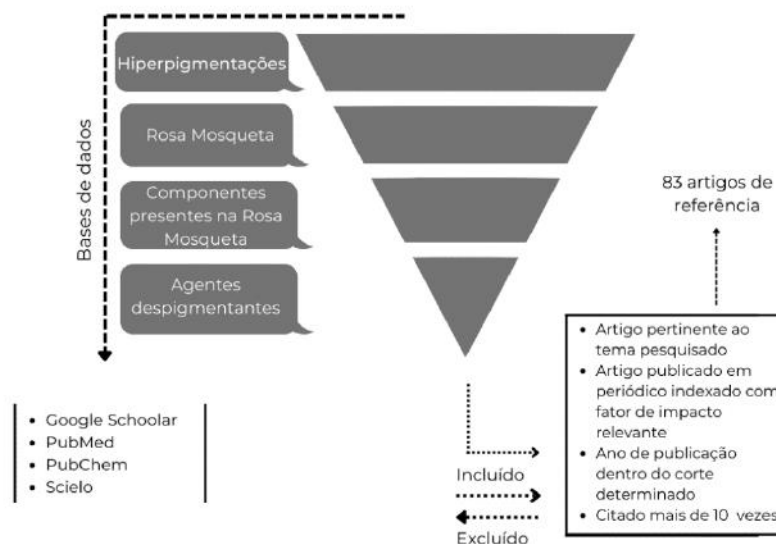
Fonte: Autores.

As pesquisas deste trabalho foram feitas pelas bases de dados como PubMed, PubChem; Scielo e Google Scholar. As principais palavras-chave pesquisadas foram *Melanogenesis*; *Hyperpigmentation*; *Rosehip oil*; *Depigmentating agent*. Quando estes termos não geravam correspondências, eles eram traduzidos ao português.

Os artigos consultados passaram por critérios de elegibilidade como serem provenientes de revistas e periódicos internacionais, apresentar fator de impacto maior do que 1.0, e serem citados 10 ou mais vezes, preferencialmente. Caso os artigos publicados em inglês não fossem pertinentes, recorria-se aos periódicos nacionais. Foram excluídos resumos, cartas, monografias e teses, bem como artigos publicados a mais de 30 anos atrás, ou que possuíssem informações contraditórias. Nos dados provenientes de livros, tomou-se o cuidado de utilizar versões atualizadas, e com autores referência no campo de pesquisa. Em prol de avaliar a confiabilidade das informações de cada artigo, realizou-se também uma análise do conteúdo, por meio da leitura completa, avaliando referências utilizadas, sua relação com a questão pesquisada e conclusão dos autores sobre o tema abordado. Os artigos que não cumpriram estes critérios também foram excluídos, desta forma, totalizou-se 83 materiais aptos para uso. A periodicidade dos materiais utilizados para a produção deste artigo foi focalizada nas pesquisas existentes dos últimos 5 a 15 anos, no entanto, alguns artigos publicados até cerca de 25 anos atrás, mas que eram pertinentes ao tema e

com informações importantes também foram incluídos. A Figura 1 apresenta visualmente o processo de escolha e filtragem dos materiais selecionados.

Figura 1 - Critérios de seleção dos materiais analisados.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Composição tecidual

Segundo o dicionário *Oxford languages*, pele é o órgão que envolve o corpo com intuito de proteção. Partindo do pressuposto, é possível identificar que este envoltório possui de fato uma função, não somente um intuito visual, também importante na atualidade. O órgão é responsável por fornecer mecanismo de defesa à estrutura de todos os seres vertebrados. Ademais, também possui fator de percepção ao tato, calor, pressão, dor, secreção lipídica, nutrição, pigmentação, termorregulação e transpiração (Abdel-Malek et al., 1999). A característica principal e singular da pele está relacionada àquilo que ainda se faz visível, e sua coloração, a cor da pele, varia entre tons claros e escuros de acordo com a densidade de melanina presente no tecido. Contudo, outros fatores podem também atribuir pigmento ao órgão, tais quais a espessura da camada córnea, predominância de vasos sanguíneos na derme e a relação de hemoglobina. (Miot et al., 2009)

Subdivide-se em duas camadas principais, com funções e propriedades particulares. São elas: Epiderme e derme. Sendo a Epiderme localizada acima da Derme, podendo ser definida como um tecido epitelial estratificado queratinizado que se renova continuamente. (Baroni et al., 2012). Destaca-se, como principal função, a proteção contra agentes externos e produção de queratina, responsável pela impermeabilidade cutânea. Podem ser distintas quatro subcamadas da epiderme na pele espessa, cada uma formada por um tipo de célula. Em ordem decrescente, estão organizadas da seguinte maneira: Camada basal; Camada espinhosa; Camada granulosa; e Camada córnea. (Levin et al., 2014). Além disso, também encontramos quatro tipos de células muito importantes nesta região: Queratinócitos, encontrados em grande abundância; Melanócitos; Células de Merkel e Células de Langerhans (Junqueira & Carneiro, 2017). Nos processos de Hiperpigmentação, a atuação observada se

encontra focada nos Queratinócitos e Melanócitos, responsáveis, respectivamente, pelo processo de queratinização e impermeabilidade da pele, bem como síntese e armazenamento de melanina. (Tortora & Derrickson, 2016)

A derme, por sua vez, é a principal massa de pele do corpo, definida por ser um tecido conjuntivo frouxo composto de proteínas, como colágeno e elastina. Esta camada tem como característica principal ser predominantemente vascularizada. (Mendonça, 2011). É dividida em três camadas: derme papilar, perianexial e reticular. Além disso, para o estudo das hiperpigmentações é importante saber sobre os fibroblastos e fibrócitos. (Martini et al., 2009)

Os fibroblastos são células jovens, que possuem a função de sintetizar colágeno e elastina, proteínas e glicoproteínas, responsável pela sintetização de fibras e material intercelular amorfo. Em contrapartida, os fibrócitos são fibroblastos inativos, com menos alongamentos e com um núcleo menor. Essa célula é ativada quando há algum estímulo, como em processos de cicatrização, onde o fibrócito reassume o aspecto de fibroblasto jovem e volta a sintetizar fibras. (Souza et al., 2021)

4. Melanogênese

A melanogênese é o processo fisiológico, regulado por fatores intrínsecos e extrínsecos que dá origem a pigmentação da pele. Este processo de síntese de melanina advém do interior dos melanossomas, especificamente nos melanócitos, por esta organela é realizada o processo de pigmentação, regulada por diversos fatores tanto extrínsecos, derivados da utilização de fármacos ou mesmo sob efeito da radiação ultravioleta, como intrínsecos relacionados ao sistema nervoso central, inflamatório, imunológico e endócrino (Miot, et al. 2007).

Os melanócitos estão localizados na camada basal da epiderme, são células dendríticas, de núcleo condensado, de formato de glóbulo, e em seu interior, encontram-se as organelas elípticas denominadas de melanossomos, em que irão realizar a síntese da melanina, e em sequência serão transportados aos queratinócitos. Todo o processo é regulado por enzimas melanogênicas. (Chang et al., 2007).

A cadeia metabólica da síntese da melanina é responsável por desencadear a pigmentação cutânea no organismo humano. A melanogênese, por conseguinte, é a atividade que resulta no componente inerte de suma importância para barreira primária do organismo contra a radiação ultravioleta. Os melanócitos são oriundos da crista neural (melanoblastos) e seguem para a pele em meio ao processo de embriogênese, processo que ocorre durante a décima e décima segunda semana da gestação para derme e algumas semanas mais tarde para camada mais externa (epiderme). (Nicoletti 2002).

Na epiderme existe então a associação de um melanócito à trinta e seis queratinócitos, constituindo, dessa forma, uma unicidade melano-epidérmica. De maneira intangível, porém irrevogável, ocorre através de fatores excitatórios, a transformação de melanossomas em melanócitos, esses são: fatores de crescimento e citocinas. Tem-se por conhecimento, a grande relevância de aspectos como ação do fator de crescimento para mastócitos (c-kit) para migração de melanoblastos ao endotélio, local onde acontece a adesão e diferenciação dos melanócitos. O c-kit é um proto-oncogene, receptor de células troncos mastócitos, que realizam e codificam isoformas subsequentes para estas células, e sua diferenciação está relacionada ao ganho da funcionalidade dos mastócitos em melanócitos. (Besmer, et al. 1993).

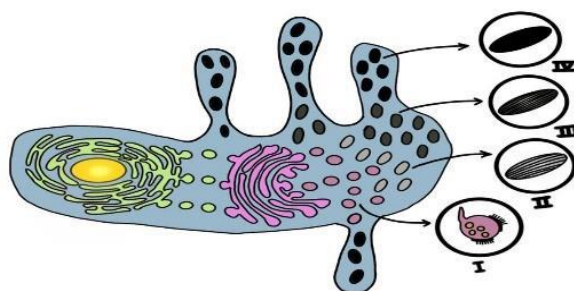
Os melanócitos realizam a síntese de melanina no interior dos melanossomos, organelas nas quais podem obter descoincidentes formas e tamanhos, número e densidade, futuramente transladados para os queratinócitos e bulbo capilar. O produto final polimerizado sintetizado pelos melanócitos têm por influência de concepção diversos fatores imprescindíveis e primordiais, tais como a transcrição de proteínas, originadas a partir do aminoácido fundamental para o produtor final, tirosina, necessária para melanogênese, formação do melanossomos através da maturação dos mastócitos, seleção das proteínas melanogênicas na organela funcional dentro do conteúdo celular, transporte dos melanossomos para os limites dos dendritos e transferência dos mesmos para os queratinócitos. (Schallreuter et al., 2007)

4.1 Maturação dos melanossomos

Os melanossomos iniciais são localizados na região mais ajunta ao complexo golgiense onde recebe as enzimas necessárias para o desenvolvimento de sua função. Em seu primeiro estágio, são esféricos e livres de qualquer atividade enzimática da tirosinase (TYR), este é responsável por ser um agente catalisador na biossíntese da melanina. No estágio seguinte encontra-se a presença de tal conteúdo enzimático e a morfologia fibrilar mais alongada, ademais adquirem também um depósito de melanina. Seguindo do segundo estágio da maturação, é realizado a síntese proteica do polímero de pigmento uniforme depositado nas fibras internas dos melanossomos. No estágio quatro, observa-se alto nível de pigmentos e a organela recebe forma elíptica, desencadeada pela completa melanização e atividade retardada insignificante da tirosinase. (de Oliveira & de Almeida, 2003)

A Figura 2 ilustra e exemplifica o processo de melanogênese ocorrendo em um melanossomo, no interior dos melanócitos, células geradoras de pigmento.

Figura 2 - Estágios de maturação dos melanossomos em um melanócito.



Fonte: Adaptado de Marks & Seabra (2001).

Os quatro estágios de maturação dos melanossomos estão presentes, e no lado direito da imagem podemos observar cada processo de maneira ampliada. Vemos que inicialmente o melanossomo tem uma forma esférica e não possui atividade enzimática, conforme seu amadurecimento, vai se tornando cada vez mais alongada, até que se observe a presença de melanina.

O estágio quatro (IV) representa um melanossomo maduro, onde se encontra a melanina completamente formada, que eventualmente será transferida aos queratinócitos. (Kushimoto et al., 2003)

O processo de maturação especificado é natural para os eumelanossomos. Não obstante, para feomelanossomos apresentam características similares salvo a distinção de não se tornarem fibrilantes durante o transcurso. Os melanossomos dispõem, em seu interior, de três enzimas de substancial relevância para formação da melanina, sendo elas: tirosinase, fundamental para biossíntese da melanina através da hidroxilação da tirosina; Dopacromo e Tautomerase (DCT). Estas, por sua vez, têm relação na modificação da melanina em seus subtipos. Portanto, faz-se presente igualmente outros conjuntos protéicos responsáveis por tamponar o pH dos melanossomas e estruturação do mesmo, sendo ela a proteína transportadora associada a membrana ou proteína P. (Besmer et al., 1993).

5. Tirosinase

A melanina, como identificado previamente, é o pigmento de maior abundância, podendo ser encontrado de maneira plural em diversos seres vivos, desde animais até organismos unicelulares como bactérias. Sob este viés, entende-se a presença do amplo espectro de substratos da melanina. Contudo o pigmento segue uma única via sintetizadora para o desenvolvimento metabólico da melanogênese, desenvolvido por meio do agente catalizante da enzima tirosinase. (de Oliveira & de Almeida, 2003)

A síntese proteica do pigmento cutâneo detém como principal regulador o fator de transcrição microftalmia (MITF), responsável por regular a propagação da melanina e outras proteínas ligadas a enzima com Pmel17, que constitui a estrutura morfológica da organela funcional da melanina, os melanossomos. (Du et al., 2003).

A molécula determinante de tonalidade das superfícies é sintetizada alicerçada à L-tirosina. Este corpúsculo é o pigmento variante entre enxofre amarelado da feomelanina ao marrom escurecido da eumelanina. (Martínez-Esparza et al., 1998)

Contextualizando, o processo tem início pela influência da tirosinase, e a tirosinase por sua vez é uma enzima oxidativa. Isto é, ela desenvolve ação catalisadora sob o processo de hidroxilação da tirosina para 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), e segundo, catalisa a oxidação de DOPA para DOPA-quinona (Sarna & Plonka, 2005). DOPA-quinona, então, entra em duas vias separadas, levando à síntese da eumelanina ou feomelanina. A TRP-2, também conhecida como DOPAcromo tautomerase ou Dct, juntamente com a proteína-1 relacionada com a tirosinase (TRP-1) contribui mais para a síntese de eumelanina do que a de feomelanina. (Villareal et al., 2010).

As vias subsequentes do processo (eumelanogênicas e feomelanogênicas) possuem como intermediário comum a etapa de oxidação da L-DOPA para dopaquinona. Quando existe ausência de resíduos sulfidrílico a dopaquinona sofre adição de uma molécula amina para síntese de leucodopacromo. Nesta reação eumelanogênica realiza-se a síntese da conjugação de dopaquinona a leucodopacromo, através da oxirredução na qual origina condições equidistantes dos elementos 5-6-dihidroxi-indol (DHI) e 5-6-dihidroxi-indol-2-ácido carboxílico (DHICA), que originam a eumelanina através de sua polimerização. A feomelanogênese ocorre na presença de resíduos sulfidrílicos, o grupo tiol realiza um ataque nucleofílico a dopaquinona, e tem como passo sequencial a reação de ligação de cisteína à glutationa, para prover a fabricação de cistenildopa e glutationildopa, que em seguida produz a feomelanina. (Videira et al., 2013).

A fase inicial da síntese da melanina, necessita de auxílio da bomba de prótons, que possibilita a hidroxilação da tirosina, na qual concebe a característica ácida para atividade da enzima na parte interna dos melanossomos. Depois de finalizado o processo inicial tem-se a formação da L-DOPA, para as reações conseguintes, faz-se necessário a alteração do pH para apresentação de um meio básico, dessa forma será possível a estabilização da L-DOPA. (Gasparetti et al., 2012).

O segmento da melanogênese é dependente da transferência do pigmento para os queratinócitos localizados na epiderme, e a sua síntese é realizada de modo predominante em meio as projeções dendríticas dos melanossomos, que quando completamente maturados seguem ao encontro dos queratinócitos. O número celular dos melanócitos não sofre diferenciação em meio a tegumentos mais claros ou escuros. A diferença ocorre em sua densidade, peles mais escuras possuem melanócitos mais densos e dispersos, enquanto as mais claras apresentam a mesma célula de modo mais compacto e menor. (Maddodi et al., 2012)

6. Hiperpigmentação

A hiperpigmentação cutânea se dá com o aumento exagerado da produção de melanina na pele, o que causa as manchas de pele. Um ponto importante de ressalva é que fatores externos podem interferir na capacidade de produção de Melanócitos, o mais expressivo dentre eles é a exposição à radiação solar. (Suzuki, 1997)

Para que seja possível o entendimento da hiperpigmentação cutânea, é preciso compreender que a melanina segue dois níveis de produção, classificados como construtivos ou facultativos. No primeiro é pré-denominado de modo genético, através de características fenotípicas que fundamentam a síntese proteica para formação do pigmento a partir da hereditariedade do indivíduo. Já o segundo, ocorre por meio de fatores extrínsecos como a radiação solar. Este processo está relacionado a via metabólica que indica comportamentos espontâneos ou catalisados por meio de enzimas. No núcleo presente no interior dos queratinócitos existe a presença do gene p53, que sofre ativação quando há dano ao DNA através da exposição à radiação ultravioleta (UV). Com intuito de proteção celular, ocorre a formação de fotoprotetores de DNA, primordialmente dímeros de timinas e pirimidinas. Esse processo gera um fator estimulante ao nível de atividade da enzima tirosinase, de modo que aumenta o processo de pigmentação cutânea, desencadeando sob a área afetada aumento da coloração, e manchas com tons mais escuros que o habitual. Dessa forma, entende-se que a proteína p53 age no impulso de RNA mensageiro de tirosinase, de maneira que o gene promissor de pró-opiomelanocortina (POMC), instaure de modo incessante estímulo para a melanogênese, dando origem a uma coloração justaposta. O POMC fomenta expressões das melanocortinas, como α -MSH (Siew-Keah et al., 2019).

O polímero de coloração é dosado por meio de um hormônio, alfa-melanócito estimulador ou α -MSH, este hormônio se acopla ao receptor de melanocortina-1 (MC1R), esta ligação quando completa desencadeia a ativação do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), gerando um fator de expressão para a transcrição microftalmia-associada ou fator de transcrição de tirosinase (MITF), desse modo é realizado integralmente a manifestação do gene da tirosinase, que por sua vez gera o aumento na produção da eumelanina. (Khaled et al., 2010)

A Melanina exerce função essencial na proteção cutânea pela exposição à raios ultravioletas, através da adesão da coloração adaptativa, impedindo a absorção dos raios em estratificações mais profundas, como vasos sanguíneos localizados na segunda camada da pele. De maneira didática, o corpo estabelece o controle da produção de melanina por meio de fatores externos. Pós exposição, o organismo inicia a leitura dos códigos presentes nos ácidos desoxirribonucleicos que codificam os genes da melanina, essa ação é fundamental para o funcionamento dos melanossomos, organela que executará o catabolismo energético com a metabolização de suas enzimas. (d'Ischia et al., 2013)

7. Rosa Mosqueta

Popularmente conhecida como rosa mosqueta ou rosa canina, de nome científico *Rosa canina* L. ou *Rosa aff rubiginosa*, da família das *Rosaceae*, se desenvolve em regiões de clima úmido, de baixas temperaturas, de solo degradado. Encontradas em forma de arbusto, suas flores possuem coloração branca e rosadas. Com o uso cada vez mais apreciado pela população mundial, atrelado a fórmulas cosméticas, fármacos ou mesmo de consumo alimentício, devido suas propriedades organolépticas e sua complexa composição. Espécies de origem vegetal de rosa selvagem, proveniente da Europa Central e Oriental, foram introduzidas na América do Sul, pelos colonizadores espanhóis durante período colonial, atualmente cresce de forma predominante na Argentina e principalmente no Chile, com concentração nas cordilheiras dos andes. (Espinoza, et al. 2016)

Os benefícios da rosa canina foram introduzidos por Marchini em 1988, através da análise científica sobre as propriedades de suas sementes e fruto ao processo de cicatrização de feridas abertas. (Marchini et al., 1988)

No período atual, suas pétalas e folhas continuam sendo introduzidas para preparo de infusões, ou mesmo são encontradas em forma de cápsula para suplementação, pois são ricamente compostas por substâncias como ácido ascórbico, que possui ação farmacológica anti-inflamatória e antioxidante. Estudos clínicos realizados em pacientes que sofrem de artrite reumatoide, osteoartrite, e dores lombares apresentaram efeitos positivos ao uso deste ativo. (Chrubasik et al., 2008)

O óleo de rosa mosqueta é proveniente da extração das sementes dos frutos e possui seus efeitos devido às suas propriedades farmacológicas liberadas por substâncias como ácido trans-retinóico, utilizado para tratamento cutâneo, psoríase e outras inflamações. Sua popularidade está relacionada também a presença de ácido linoleico e linolênico, com a projeção de aproximadamente 40% do representativo total e ácido araquidônico, esses nutrientes são fundamentais para regeneração tecidual, por serem precursores das prostaglandinas. (Santos, et al. 2018)

Diante disso, entende-se que a popularidade da *Rosa aff. rubiginosa* é atribuída devido propriedades clareadoras da epiderme, introduzindo a pele uma textura e aparência mais jovem, comercializados em forma de emulsões para a profilaxia de dermatoses e manchas provocadas pela exposição desprotegida ao sol. (Oliveira & Dornellas, 2018)

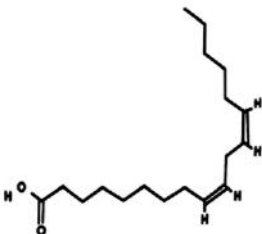
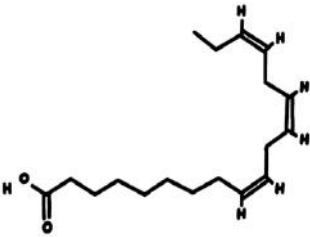
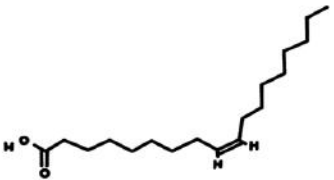
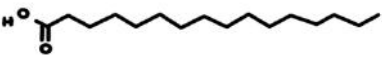
7.1 Composição química

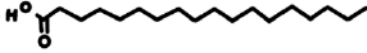
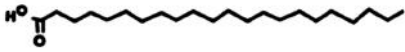
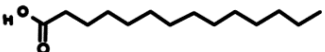
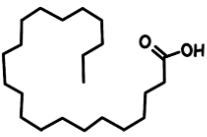
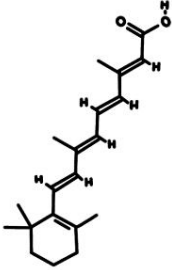
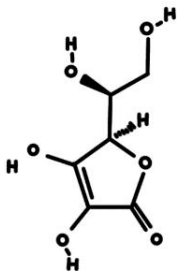
A partir da semente da rosa, é possível, por meio de diversos métodos, extrair o óleo pertencente à mesma, e seu uso sob a pele em feridas, cicatrizes, manchas, entre outros, têm sido amplamente incentivados. (Szentmihályi et al., 2000). Durante as últimas décadas, vem se tornando crescentes estudos científicos a fim de comprovar e/ou desmistificar sua possível eficácia.

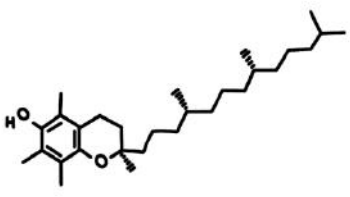
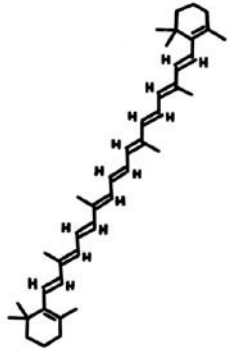
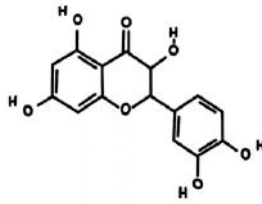
O óleo extraído é rico em ácidos graxos essenciais insaturados, como ácido linoleico, ácido alfa linoleico, e ácido oleico. Ácidos graxos saturados estão presentes em menor quantidade, como ácido Palmítico e Esteárico. Quantidades significativas de ácido Ascórbico, α -Tocoferol, e β -Caroteno foram encontradas no óleo. (Kazaz et al., 2009). Láurico, Mirístico e Behênico, e ácidos ativos como ácido Trans-retinóico ou Tretinoína natural, também são encontrados entre 0,01 a 0,1 %. (Santos et al., 2018). Na casca do fruto da floreira, há uma rica composição de vitamina C, aminoácidos, sais minerais, ácidos orgânicos, tanino e pectina. (Lobos et al., 2020).

A Tabela 1 ilustra e informa as estruturas químicas e aplicabilidade cosmética dos compostos presentes no óleo de Rosa mosqueta.

Tabela 1 - Estrutura química e aplicabilidade dos principais compostos presentes no óleo vegetal de Rosa Mosqueta.

COMPOSTO	ESTRUTURA QUÍMICA	APLICABILIDADE	REFERÊNCIA
Ácido Linoleico		<p>Presente em altas quantidades na Rosa Mosqueta, apresenta características benéficas à cicatrização cutânea.</p> <p>Estudos sugerem que o ácido linoleico não só produz um efeito clareador, por diminuir a produção de tirosinase, mas também impede a síntese de melanina dentro dos melanócitos. Além disso, é um componente de utilização muito segura. E sugere-se que em formulações lipossomais é capaz de ter seu efeito clareador potencializado.</p>	(Assis et al., 2020) (Shigeta et al., 2004)
Ácido α -linolênico		<p>Ando et al. (1998), pesquisou os efeitos do ácido α-linolênico nas células de melanoma de roedores de coloração castanha, e identificou que o mesmo foi capaz de diminuir significativamente a hiperpigmentação causada por radiação UVB em 3 semanas de aplicação. O ácido também foi reconhecido por estimular o <i>turnover</i> das células da camada córnea da epiderme, fato que também auxilia no clareamento cutâneo.</p>	(Ando et al., 1998)
Ácido Oleico		<p>Na pele possui como um dos efeitos impulsionar ativos, considerando a fluidificação da mesma, sendo assim promotor da absorção cutânea, além de conferir melhor espalhabilidade durante a aplicação quando comparado com ácidos saturados em altas quantidades.</p>	(Callegari et al., 2014)
Ácido Palmítico		<p>Oferece proteção à pele a respeito de substâncias oriundas de seu exterior, sendo um dos componentes da barreira presente na derme, contribuindo para formação da barreira lipídica.</p>	(Mieremet et al., 2019).

<p>Ácido Esteárico</p>		<p>Nas sementes da Rosa mosqueta está presente na porcentagem de 3,13%. Estudos evidenciam que o ácido esteárico previne a decomposição térmica da vitamina C, por meio de um sistema heterogêneo. Muito utilizado em emulsões com ação emoliente e por possuir boa espalhabilidade.</p>	<p>(Kazaz et al., 2009) (Corvis et al., 2018). (Gore et al., 2018)</p>
<p>Ácido Láurico</p>		<p>Atua como conservante, e apresenta características bactericidas, além de ser um tratamento alternativo de antibioticoterapia para acne vulgar, reduzindo inflamação e inchaço.</p>	<p>(Nakatsuji et al., 2009)</p>
<p>Ácido Mirístico</p>		<p>Possui propriedades bactericidas, potencial tratamento para acne vulgar e doenças associadas a <i>Staphylococcus epidermidis</i>.</p>	<p>(Liu & Huang, 2012)</p>
<p>Ácido Behênico</p>		<p>Proporciona melhor hidratação para cabelos e pele, e possui ação emoliente.</p>	<p>(Scaramella et al., 2020)</p>
<p>Ácido Trans-retinóico</p>		<p>Apresenta efeitos rejuvenescedores, estimulante da síntese de colágeno, consequentemente melhor cicatrização da derme. O uso também está associado ao tratamento de acne vulgar.</p>	<p>(Ruiz et al., 2006) (Antunes et al., 2008)</p>
<p>Ácido Ascórbico</p>		<p>Como antioxidante, é capaz de reduzir a Dopaquinona de volta à DOPA, diminuindo assim a formação de melanina.</p>	<p>(Solano et al., 2006)</p>
		<p>Foi relatado como antioxidante que possui ação anti-melanogênica, inibindo a ação e atividade da</p>	<p>(Makpol et al., 2014)</p>

<p>α-tocoferol</p>		<p>tirosinase.</p>	
<p>β-Caroteno</p>		<p>Possui efeito de bronze alaranjado. Ao ser aplicado topicamente, sua ação protetora é inferior a 2. O beta caroteno resguarda o colágeno dérmico da oxidação prolina induzida por UV. Indicada para doenças fotossensíveis. Demonstrou ampla ação antioxidante, principalmente sob radiação IR.</p>	<p>(Bayerls, 2008). (Darvin et al., 2011)</p>
<p>Quercetina</p>		<p>Pesquisas anteriores já comprovaram que a quercetina está presente na espécie <i>Rosa canina L</i>, principalmente nas pétalas. Este flavonoide foi testado e em um desvio padrão de 6 testes, e constatou-se a presença de aproximadamente 5.81μg de quercetina nos caules da planta, a partir de 1g de amostra seca. Testes em camundongos também comprovaram que a quercetina é capaz de diminuir a atividade da tirosinase, consequentemente reduzindo a produção de melanina.</p>	<p>(Ghiasvand et al., 2017). (Fujii & Saito, 2009)</p>

Fonte: Autores.

Todas as estruturas representadas na tabela estão presentes no extrato estudado, e exercem funções importantes, sendo muitas vezes relatadas como despigmentantes epidérmicos e dérmicos, antioxidantes e emolientes.

7.2 Toxicidade e contraindicações

É importante ressaltar que os compostos presentes no óleo de Rosa mosqueta geralmente tem boa tolerância, e não costumam causar efeitos colaterais, no entanto, pessoas de pele oleosa e acneica devem utilizar o produto com cautela, visto que podem ocorrer aumento destes sintomas em casa de uso exacerbado. (Batistuzzo, 2018)

Caso de ceratoconjuntivite moderadamente grave, foi constatado em paciente do sexo masculino, de 22 anos, em que após consumir o fruto pertencente a Rosa Mosqueta, passou as mãos sob os olhos, apresentando queixas de dor, vermelhidão, prurido e visão levemente embaçada. (Venkatsh et al., 2004)

Ao realizar comparativo com as demais espécies da família da *Rosaceae*, como a Rosa Damascena, foi constatado alergia de contato ao óleo essencial, de uma paciente do sexo feminino, de 32 anos de idade, que relatou que trabalhava como terapeuta holística, e durante 12 anos, apresentou eczemas nas mãos e corpo, apresentando melhoras quando afastada do trabalho, podendo assim ser um possível efeito também do óleo a ser observado. (Cockayne & Gawkrödger, 1997)

7.3 Mecanismo da Rosa Mosqueta como agente despigmentante

A grande maioria dos produtos que se propõe a diminuir hiperpigmentações atuam sob a proposta de inibição da enzima tirosinase, responsável por ativar a melanogênese. Existem cinco estratégias utilizadas para inibir a melanogênese, são elas: inibição da transcrição do RNA mensageiro da tirosinase; maturação diferenciada; inibição da atividade catalítica; aceleração da degradação e regulação indireta da atividade da enzima. Além disso, alguns componentes são bem conhecidos por regular a ação da tirosinase, estes incluem Vitamina A (Retinol), Vitamina C, Vitamina B3 e Ácido Kójico. (Choi & Shin, 2016).

Por ser um grande problema estético, a procura de tratamentos para as Hiperpigmentações têm crescido muito. Atualmente a Hidroquinona ainda é o tratamento padrão ouro para esta condição, pois é comprovadamente eficaz. O mecanismo de ação da Hidroquinona inclui a inibição reversível da tirosinase e danos seletivos para melanossomos e melanócitos. No entanto, o FDA (*Food and Drugs Association*) apresentou diversas preocupações a respeito da segurança no uso da hidroquinona. (Chandra & Pensabene, 2012) Por este motivo, a procura por produtos naturais e com menos possibilidades de efeitos adversos tem crescido exponencialmente.

A Rosa mosqueta contém, na composição de seu óleo, diversos compostos conhecidos por atuar de maneira a inibir a enzima Tirosinase. Estudos previamente publicados, que buscam avaliar a atividade da Rosa Canina na inibição da Melanogênese utilizando células de melanomas de Camundongos e Porcos da Índia, obtiveram resultados positivos e mostraram que a Quercetina, presente na composição do óleo, é eficaz a este propósito, apesar de estar presente em pouca quantidade. (Fujii & Saito, 2011). O produto também é rico em Ácido retinóico e contém Ácido ascórbico em sua composição, ambos amplamente conhecidos por serem agentes despigmentantes. O ácido Retinóico tem boa eficácia contra melasmas, enquanto o ácido Ascórbico age por inibição da melanogênese. Sua concentração está diminuída nos produtos de uso tópico, por conta da instabilidade da molécula, porém, alguma concentração do composto ainda estará presente exercendo sua ação. Já o ácido Transretinóico, também presente na rosa canina, tem ação destacada contra o melasma epidérmico. (Nicoletti et al., 2002)

Ademais, na extração do óleo de suas sementes predomina o encontro de ácido Linolênico e Linoleico, por volta do percentual de 40% (Lin T-K et al., 2018). Este substrato é fundamental para cadeia sintetizadora das prostaglandinas, responsável por efetuar o mecanismo de defesa do organismo e outros processos fisiológicos relacionados à regeneração da pele. (Ferreira et al, 2012). Os ácidos graxos essenciais, exemplificados previamente, destacam-se pela inibição dos radicais livres, que geram o estresse oxidativo que posteriormente desencadeiam as hiperpigmentações cutâneas. As espécies reativas de oxigênio quando não pareadas a elétrons acarretam instabilidade energética, isso acontece porque para o mantimento da estabilidade dos radicais livres elas precisam doar e receber elétrons, tornando-se agente redutores. As espécies oxidativas aceleram o desenvolvimento por danos ao DNA, por desencadear desoxigenação, hidroxilação e glicação proteica que realiza a perda de função de proteínas como colágeno quando expostos à radiação ultravioleta, o que gera um cenário de flacidez na

pele. Diante disso, o estresse oxidativo recebido de maneira exógena possibilita a conjugação de fotossensibilizantes aos oxidantes naturais como os pigmentos de melanina, gerando supersecreção da molécula. (Chorilli & Salgado 2007)

Os ácidos linoleico, oleico e α -linolênico demonstram ter ação por degradação da tirosinase, levando à atividade anti-melanogênica. Estes agentes regulam o nível intracelular de tirosinase, por promoverem uma degradação dependente de ubiquitinas, inibindo a síntese de melanina e, por conseguinte, a hiperpigmentação. (Qian et al., 2020).

Os fosfolípidios, em partes constituídos pelos ácidos graxos essenciais participam ativamente de uma série de atividades metabólicas, como no caso da mitose, ordenamento celular e fosforilação. Essas características, indubitavelmente corroboram para o alto potencial do óleo para o tratamento de feridas e como agente cicatrizante. Esses ativos regeneram a proliferação de células, contribuindo diretamente para atenuar o envelhecimento, permitindo um aspecto mais jovem, no qual explica-se a popularidade da planta na indústria farmacêutica. (Santos et al., 2009)

Os óleos possuem alto fator de penetração na pele, ultrapassando a barreira de proteção por meio de sua compatibilidade. Além disso, não permitem a perda de água do organismo pela formação de uma película protetora, o que torna notório o aspecto mais hidratado e macio na zona de aplicação tópica, por possuírem rápida absorção na epiderme. (Vaughn et al., 2018)

Assim como nos frutos, as sementes também possuem em seus componentes abundância em minérios, apesar de quantidades menores de ácidos graxos saturados, ácido ascórbico e quercetina, substâncias fundamentais para inibição da enzima funcional do polímero pigmentante. (Phetcharat et al., 2015)

A inibição da tirosinase, quando realizada pela vitamina C, ocorre com o bloqueio ou diminuição da conversão da L-DOPA à dopaquinona. (Tuncagil et al., 2009)

O grande problema de produtos para aplicação tópica é a permeabilidade das células do maior órgão do sistema humano, visto que os componentes da rosa mosqueta detêm tanto de características hidrofílicas (ácido ascórbico, linoleico), como lipofílicas no caso dos antioxidantes (quercetina). Constantemente, podem apresentar baixa penetração. (Silva, 2022)

Os fármacos de modo soberano apresentam dificuldades consideráveis durante a ultrapassagem no endotélio, por esses motivos substâncias como o ácido oleico, presente na rosa mosqueta, fazem-se extremamente relevantes pois são capazes de desenvolver a função de agentes promotores de absorção, ação conhecida desde a década de 90. (Niazy, 1991)

O cenário ideal para um bom promotor de absorção seria a agilidade, não apresentar toxicidade, sem efeito farmacológico ou sítio de ligação no organismo capaz de agir como antagonista, a sua atividade deve somente permitir a entrada das substâncias desejadas, de modo que não haja perdas relevantes de substâncias endógenas. O ácido oleico torna mais fluido o epitélio e seus lípidios com suas extremidades polares, aproximando-se das cabeças polares da membrana plasmática repelindo-se e desorganizando-a. (Williams & Barry, 2003)

Após a ação do promotor, substâncias como quercetina realizam a passagem para o organismo e este é o flavonoide de maior atividade oxidante conhecido. A molécula inviabiliza a formação de espécies reativas de oxigênio e inibe a possibilidade de estresse oxidativo e processos inflamatórios excitados pela exposição excessiva ao sol. Devido à presença do grupo hidroxila em sua estrutura apresenta baixo poder de penetração na epiderme o que limita seu efeito quando não combinado a um promotor de absorção. É uma molécula potencialmente ativa no processo inibitório da tirosinase sendo 20 vezes mais potente que ácido ascórbico (Vicentini et al., 2008; Hatahet et al., 2016).

Estudos demonstram que a possível ação despigmentante do α -tocoferol estaria diretamente associada a interferência na peroxidação lipídica dos melanócitos, e aumentando o conteúdo de glutathiona intracelular. Aplicação tópica demonstrou uma possível atuação sinérgica entre ácido ascórbico e alfa tocoferol, com ação inibitória contra intermediários da tirosinase in vitro e da melanogênese induzidas por UV e conseguinte diminuindo a resposta ao bronzeamento e a proliferação de melanócitos (Mohiuddin, 2019)

8. Conclusão

Após o estudo de revisão apresentado, foi possível entender que a atividade deste ativo contra a melanogênese sem dúvidas existe, e o conhecimento empírico corrobora esta informação. No entanto, é necessário pontuar que são escassas as pesquisas neste campo de maneira a comprovar sua completa eficácia e determiná-la como tratamento de escolha aos processos de hiperpigmentação. É claro que, aos que buscam apenas um auxílio para hiperpigmentações leves, o uso do óleo de rosa mosqueta se faz mais vantajoso do que submeter-se à utilização de Hidroquinona ou outros despigmentantes, pelos inúmeros motivos já citados anteriormente. Além disso, o óleo prova ser benéfico não apenas no clareamento de manchas, mas também em feridas e cicatrizes, e em adição, não possui grandes efeitos adversos registrados. Portanto, este é um ativo promissor no campo da cosmetologia, e necessita ser mais analisado, pois pode apresentar grandes inovações na indústria cosmética.

Para que seja possível prosseguir na futuridade, com inovações e pesquisas e desenvolvimento do uso do óleo vegetal de Rosa Mosqueta como agente despigmentante, se torna imprescindível a realização e ensaios pré-clínicos atualizados, realizados *in vitro* ou *in vivo*, a fim de avaliar de forma conclusiva a compatibilidade com a pele e a despigmentação de hiperpigmentações, junto a sua segurança. E para continuidade dos ensaios clínicos, avaliar a comedogenicidade, por se tratar de um óleo vegetal, sensibilização dérmica, fotossensibilização e irritação dérmica, além de mensurar e classificar o grau de despigmentação promovido.

Referências

- Abdel-malek, Z. A. L. F. A., Suzuki, I., Tada, A., Im, S., & Akcali, C. A. N. (1999). The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 885(1), 117-133.
- Al-Samydai, M. J., I. A. Qrimea, R. O. Yousif, A. Al-Samydai, & Aldin, M. K. (2020). The impact of social media on consumers' health behavior towards choosing herbal cosmetics. *Journal of Critical Reviews* 7 (9):1171-6
- Ando, H., Ryu, A., Hashimoto, A., Oka, M., & Ichihashi, M. (1998). *Linoleic acid and α -linolenic acid lightens ultraviolet-induced hyperpigmentation of the skin*. *Archives of Dermatological Research*, 290(7), 375-381. [10.1007/s004030050320](https://doi.org/10.1007/s004030050320)
- Antunes, M. L., Fukuda, Y., Penido, N. de O., & Ferreira, R. (2008). Efeito do ácido trans-retinóico na inibição de colesteatoma em cobaias. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74(1), 53-60. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000100009>
- de Assis, T. dos P., Villalba, V. B., Langwinski, G., Morgado, D. L., & da Silva, A. P. (2020). Potencial efeito terapêutico do óleo de girassol na cicatrização cutânea: Um estudo teórico. *Anais do V Conapesc; Realize editora*. <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/73119>
- Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology*, 30(3), 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
- Batistuzzo, J. A. (2002). *Formulario Medico-Farmacutico (4a edição)*. Pharmabooks.
- Bayerl, C. (2008). Beta-carotene in dermatology: Does it help. *Acta Dermatoven APA*, 17(4), 161.
- Besmer, P., Manova, K., Duttlinger, R., Huang, E. J., Packer, A., Gyssler, C., & Bachvarova, R. F. (1993). The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. *Development*, 119(Supplement), 125-137.
- Callegari, F. C., Cren, E. C., & Andrade, M. H. C. (2014). Perspectivas da utilização dos óleos da macaúba (*acromia aculeata* (jacq.) Lodd. Ex mart) no desenvolvimento de cosméticos. In *XX Congresso Brasileiro de Engenharia Química, Florianópolis*.
- Cano Manhezi, A., Bachion, M. M., & Lima Pereira, Â. (2008). *Utilização De Ácidos Graxos Essenciais No Tratamento De Feridas Os Essenciais No Tratamento De Feridas*. *Revista Brasileira de Enfermagem*. <https://www.scielo.br/j/reben/a/NRPwMgBNMxW7WXSwXyQBdg/?lang=pt&format=pdf>
- Chandra, M., Levitt, J., & Pensabene, C. (2012). Hydroquinone Therapy for Post-inflammatory Hyperpigmentation Secondary to Acne: Not Just Prescribable by Dermatologists. *Acta Dermato Venereologica*, 92(3), 232-235. <https://doi.org/10.2340/00015555-1225>
- Chang, Y. H., Kim, C., Jung, M., Lim, Y. H., Lee, S., & Kang, S. (2007). Inhibition of melanogenesis by selina-4 (14), 7 (11)-dien-8-one isolated from *Tractylodis Rhizoma Alba*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(4), 719-723.
- Choi, M. H., & Shin, H. J. (2016). Anti-melanogenesis effect of quercetin. *Cosmetics*, 3(2), 18.
- Chorilli, M., Leonardi, G. R., & Salgado, H. R. N. (2007). Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. *Rev Bras Farm*, 88(3), 113-8.

- Chrubasik, C., Roufogalis, B. D., Müller-Ladner, U., & Chrubasik, S. (2008). A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(6), 725-733.
- Cockayne, S. E., & Gawkrödger, D. J. (1997). *Occupational Contact Dermatitis in an Aromatherapist*. Hero.epa.gov. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/1317114
- Cornélio, M. L., & Almeida, E. C. C. (2020). Decifrando a composição dos cosméticos: riscos e benefícios. Uma visão do consumidor sobre o uso de produtos cosméticos. *Brazilian Journal of Development*, 6(5), 30563-30575.
- Corvis, Y., Menet, M.-C., Négrier, P., Lazerges, M., & Espeau, P. (2013). The role of stearic acid in ascorbic acid protection from degradation: a heterogeneous system for homogeneous thermodynamic data. *New Journal of Chemistry*, 37(3), 761. <https://doi.org/10.1039/c2nj40933j>
- Darvin, M. E., Fluhr, J. W., Meinke, M. C., Zastrow, L., Sterry, W., & Lademann, J. (2011). Topical beta-carotene protects against infra-red-light-induced free radicals. *Experimental Dermatology*, 20(2), 125-129. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01191.x>
- Dilélío, A. S., Tomasi, E., Thumé, E., Silveira, D. S., Siqueira, F. C. V., Piccini, R. X., Silva, S. M., Nunes, B. P., & Facchini, L. A. (2015). Lack of access and continuity of adult health care: a national population-based survey. *Revista de Saúde Pública*, 49(0). <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005503>
- Du, J., Miller, A. J., Widlund, H. R., Horstmann, M. A., Ramaswamy, S., & Fisher, D. E. (2003). MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *The American journal of pathology*, 163(1), 333-343.
- Espinoza, T., Valencia, E., Quevedo, R., & Díaz, O. (2016). Physical and chemical properties importance of Rose hip (R. canina, R. rubiginosa): a review. *Scientia Agropecuaria*, 7(1), 67-78. <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2016.01.07>
- Ferreira, A. M., Souza, B. M. V. D., Rigotti, M. A., & Loureiro, M. R. D. (2012). Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 46, 752-760.
- Fujii, T., & Saito, M. (2009). Inhibitory effect of quercetin isolated from rose hip (Rosa canina L.) against melanogenesis by mouse melanoma cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 73(9), 1989-1993.
- Fujii, T., Ikeda, K., & Saito, M. (2011). Inhibitory Effect of Rose Hip (Rosa canina L.) on Melanogenesis in Mouse Melanoma Cells and on Pigmentation in Brown Guinea Pigs. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 75(3), 489-495. <https://doi.org/10.1271/bbb.100702>
- Gasparrini, C., Nordlund, E., Jänis, J., Buchert, J., & Kruus, K. (2012). Extracellular tyrosinase from the fungus Trichoderma reesei shows product inhibition and different inhibition mechanism from the intracellular tyrosinase from Agaricus bisporus. *Biochimica et biophysica acta*, 1824(4), 598-607. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.12.012>
- Ghiasvand, A. R., Solaymani, H., & Heidari, N. (2017). Separation and sensitive determination of quercetin in Rosa canina L. using solidified floating organic drop microextraction followed by high-performance liquid chromatography determination. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 14(5), 1113-1118.
- Glassman, S. J. (2011). Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clinical Science*, 120(3), 99-120.
- Gore, E., Picard, C., & Savary, G. (2018). Spreading behavior of cosmetic emulsions: Impact of the oil phase. *Biotribology*, 16(0), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.biotri.2018.09.003>
- Hatahet, T., Morille, M., Hommos, A., Devoisselle, J. M., Müller, R. H., & Bégu, S. (2016). Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 108, 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.08.011>
- d'Ischia, M., Wakamatsu, K., Napolitano, A., Briganti, S., Garcia-Borron, J. C., Kovacs, D., & Ito, S. (2013). Melanins and melanogenesis: methods, standards, protocols. *Pigment cell & melanoma research*, 26(5), 616-633.
- Junqueira, L.C. U., & Carneiro, J. (2017). *Histologia Básica - Texto e Atlas* (13th ed.). Grupo GEN.
- Kazaz, S., BaydaR, H., & ERBaS, S. (2009). Variations in chemical compositions of Rosa damascena Mill. and Rosa canina L. fruits. *Czech Journal of Food Sciences*, 27(3), 178-184.
- Khaled, M., Levy, C., & Fisher, D. E. (2010). Control of melanocyte differentiation by a MITF-PDE4D3 homeostatic circuit. *Genes & Development*, 24(20), 2276-2281.
- Kushimoto, T., Valencia, J. C., Costin, G.-E., Toyofuku, K., Watabe, H., Yasumoto, K.-I., & Hearing, V. J. (2003). The Melanosome: An Ideal Model to Study Cellular Differentiation. *Pigment Cell Research*, 16(3), 237-244. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0749.2003.00034.X>
- Levin, R., Oliveira, K., & Vasconcelos, M. G. (2014). *Efeitos da associação da galvanopuntura à laserterapia de baixa intensidade em estrias nacaradas: estudo de caso*. *Revista Eletrônica Método Do Saber*. file:///C:/Users/R3USE/Downloads/A_influencia_das_linguagens_artisticas_p.pdf
- Lin, T-K, Zhong, L., & Santiago, J. L. (2018). Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(1):70. <https://doi.org/10.3390/ijms19010070>
- In TK, C.-H., & Huang, H.-Y. (2012). Antimicrobial Activity of Curcumin-Loaded Myristic Acid Microemulsions against *Staphylococcus epidermidis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 60(9), 1118-1124. <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-00220>
- Lobos, I., Vergara, C., & Pávez, P. (2020). Compuestos bioactivos de la rosa mosqueta silvestre presente en el territorio Patagonia Verde (región de Los Lagos). *Informativo INIA Remehue*.

- Maddodi, N., Jayanthi, A., & Setaluri, V. (2012). Shining light on skin pigmentation: the darker and the brighter side of effects of UV radiation. *Photochemistry and photobiology*, 88(5), 1075-1082.
- Makpol, S., Jam, F. A., Rahim, N. A., Khor, S. C., Ismail, Z., Yusof, Y. A. M., & Wan Ngah, W. Z. (2014). Comparable down-regulation of TYR, TYRP1 and TYRP2 genes and inhibition of melanogenesis by tyrostat, tocotrienol-rich fraction and tocopherol in human skin melanocytes improves skin pigmentation. *Clin Ter*, 165(1), e39-45.
- Martínez-Esparza, M., Jiménez-Cervantes, C., Solano, F., Lozano, J. A., & García-Borrón, J. C. (1998). Mechanisms of melanogenesis inhibition by tumor necrosis factor- α in B16/F10 mouse melanoma cells. *European journal of biochemistry*, 255(1), 139-146.
- Marchini, F. B., Martins, D. M. F. S., Teves, D. C. de, & Simões, M. de J. (1988). Efeito do óleo de rosa mosqueta na cicatrização de feridas abertas. *Rev. Paul. Med*, 106(6), 356-356. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-75225>
- Marks, M. S., & Seabra, M. C. (2001). The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(10), 738-748.
- Martini, F. H., Timmons, M. J., & Tallitsch, R. B. (2009). Anatomia Humana-: Coleção Martini. Artmed Editora.
- Mendonça, R. D. S. C., & Rodrigues, G. B. D. O. (2011). As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 24, 68-73.
- Mieremet, A., Helder, R., Nadaban, A., Gooris, G., Boiten, W., El Ghalbzouri, A., & Bouwstra, J. A. (2019). Contribution of palmitic acid to epidermal morphogenesis and lipid barrier formation in human skin equivalents. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 6069.
- Miot, L. B. D., Miot, H., Silva, M. G. da, & Marques, M. E. A. (2009). Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*, 84(6), 623-658. <https://www.scielo.br/j/abd/a/gnfd3Lp8fzRWqptsjYtqr/?format=pdf&lang=pt>
- Miot, L. D. B., Miot, H. A., Silva, M. G., & Marques, M. E. A. (2007). Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82(6), 529-534. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962007000600005>
- Mohiuddin, A. K. (2019). Skin lightening & management of hyperpigmentation. *International Journal for Research in Biology and Pharmacy*, 2(2), 1-37.
- Nakatsuji, T., Kao, M. C., Fang, J.-Y., Zouboulis, C. C., Zhang, L., Gallo, R. L., & Huang, C.-M. (2009). Antimicrobial Property of Lauric Acid Against Propionibacterium Acnes: Its Therapeutic Potential for Inflammatory Acne Vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(10), 2480-2488. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.93>
- Niazy, E. M. (1991). Influence of oleic acid and other permeation promoters on transdermal delivery of dihydroergotamine through rabbit skin. *International journal of pharmaceutics*, 67(1), 97-100.
- Nicoletti, M. A., Orsine, E. M. D. A., Duarte, A. C. N., & Buono, G. A. (2002). Hiperchromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. *Cosmetics & Toiletries*, 14(3).
- Oliveira, D. B., & Dornellas, E. (2018). *pele madura: a utilização de óleo de rosa mosqueta em produtos cosméticos*.
- de Oliveira, I. O., & de Almeida Junior, H. L. (2003). Conhecimentos atuais sobre a biologia dos melanócitos no fóliculo piloso humano. *Anais brasileiro de Dermatologia*, 78(3), 331-343.
- Petcharat, L., Wongsuphasawat, K., & Winther, K. (2015). The effectiveness of a standardized rose hip powder, containing seeds and shells of Rosa canina, on cell longevity, skin wrinkles, moisture, and elasticity. *Clinical interventions in aging*, 10, 1849-1856. <https://doi.org/10.2147/CIA.S90092>
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G., & Su, H. (2020). Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 173-185. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>
- Ruiz, R. de O., Fozati, D. J. de M., Santos, N. B., & Gonella, H. A. (2006). Uso do ácido trans-retinóico em derme: estudo experimental. *Revista Da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 8(3), 17-24. <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/65/9>
- Santos, A. A. R., de Paula, K. K. O., Marasco, B. F. D., & Castilho, D. G. (2021). Diferentes aspectos da resposta imunológica na COVID-19. *Research, Society and Development*, 10(14), e423101422531-e423101422531.
- Santos, J. S., Barreto, L. C. L. de S., & Kamada, I. (2018). *Rosa Mosqueta Como Potencial Agente Cicatrizante*. Revista Cubana de Enfermaria; Universidade De Brasília. https://www.researchgate.net/profile/Ivone-Kamada/publication/326392917_Rosehip_as_a_potential_healing_agent/links/5f4e3ef2299bf13a31926cc5/Rosehip-as-a-potential-healing-agent.pdf
- Santos, J. S. D., Vieira, A. B. D., & Kamada, I. (2009). A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 62, 457-462.
- Sarna, T., & Plonka, P. M. (2005). Biophysical studies of melanin. In *Biomedical EPR, Part A: Free Radicals, Metals, Medicine, and Physiology* (pp. 125-146). Springer, Boston, MA.
- Scaramella, L. R., Amorim, L. M., Martín, M. L. B., & Garcia, A. D. F. R. (2020). Uso do óleo vegetal de Pracaxi como silicone natural na haste capilar.
- Schallreuter, K. U., Kothari, S., Chavan, B., & Spencer, J. D. (2008). Regulation of melanogenesis--controversies and new concepts. *Experimental dermatology*, 17(5), 395-404. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00675.x>
- Shigeta, Y., Imanaka, H., Ando, H., Ryu, A., Oku, N., Baba, N., & Makino, T. (2004). Skin whitening effect of linoleic acid is enhanced by liposomal formulations. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(4), 591-594.

- Siew-Keah, L., Lim, C. A., Weng, C. K., Kek, L. C., Rom, L. B., Leng, L. C., & Puan, T. G. (2019). Perfis transcricionais da melanogênese e genes relacionados a antioxidantes enzimáticos em peles com hiperpigmentação periorbital. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 11(3), 195-199.
- da Silva, M. G. (2022). O uso do óleo de Rosa Mosqueta no processo de cicatrização de feridas em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial. *Revista Estética em Movimento*, 1(2).
- Solano, F., Briganti, S., Picardo, M., & Ghanem, G. (2006). Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment cell research*, 19(6), 550-571.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Suzuki, I., Tada, A., Ollmann, M. M., Barsh, G. S., Im, S., Lamoreux, M. L., & Abdel-Malek, Z. A. (1997). Agouti signaling protein inhibits melanogenesis and the response of human melanocytes to α -melanotropin. *Journal of Investigative Dermatology*, 108(6), 838-842.
- Szentmihályi, K., Vinkler, P., Lakatos, B., Illés, V., & Then, M. (2002). Rose hip (*Rosa canina* L.) oil obtained from waste hip seeds by different extraction methods. *Bioresource technology*, 82(2), 195–201. [https://doi.org/10.1016/s0960-8524\(01\)00161-4](https://doi.org/10.1016/s0960-8524(01)00161-4).
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2016). *Princípios de Anatomia e Fisiologia* (14th ed.). Grupo GEN.
- Tuncagil, S., Kayahan, S. K., Bayramoglu, G., Arica, M. Y., & Toppare, L. (2009). l-Dopa synthesis using tyrosinase immobilized on magnetic beads. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 58(1-4), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2008.12.014>
- Vaughn, A. R., Clark, A. K., Sivamani, R. K., & Shi, V. Y. (2018). Natural oils for skin-barrier repair: ancient compounds now backed by modern science. *American journal of clinical dermatology*, 19(1), 103-117.
- Venkatesh, R. P., Ramaesh, K., & Browne, B. (2004). *Rose-hip keratitis*. Ur.booksc.eu. <https://ur.booksc.eu/book/10741309/4c8dc9>
- Vicentini, F. T., Simi, T. R., Del Ciampo, J. O., Wolga, N. O., Pitol, D. L., Iyomasa, M. M., Bentley, M. V., & Fonseca, M. J. (2008). Quercetin in w/o microemulsion: in vitro and in vivo skin penetration and efficacy against UVB-induced skin damages evaluated in vivo. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 69(3), 948–957.
- Videira, I. F. S., Moura, D. L., & Magina, S. (2013). Mecanismos reguladores da melanogênese. *An Bras Dermatol*, 88(1), 76–83. <https://www.scielo.br/j/abd/a/gGQNYKcbCcD5mYKCTDpBRYm/?format=pdf&lang=en>
- Villareal, M. O., Han, J., Yamada, P., Shigemori, H., & Isoda, H. (2010). Hirseins inhibit melanogenesis by regulating the gene expressions of Mitf and melanogenesis enzymes. *Experimental dermatology*, 19(5), 450-457.
- Williams, A. C., & Barry, B. W. (2012). Penetration enhancers. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 128-137.
- Zaid, A. N., Jaradat, N. A., Eid, A. M. *et al.* Ethnopharmacological survey of home remedies used for treatment of hair and scalp and their methods of preparation in the West Bank-Palestine. *BMC Complement Altern Med* 17, 355 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1858-1>
- Zand, S., Buzney, E., Duncan, L. M., & Dadras, S. S. (2016). Heterogeneity of Metastatic Melanoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 146(3), 353–360. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw115>