RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO IN SÍLICO DE UMA MOLÉCULA BIOATIVA DA *ALOE VERA* NA PREVENÇÃO/TRATAMENTO DE MELASMA

IN-SY EVALUATION OF A BIOACTIVE MOLECULE OF ALOE VERA IN THE PREVENTION/TREATMENT OF MELASMA

Brenda Nascimento Dias[1], Aldenora Maria Ximenes Rodrigues[2], Matheus Pedrosa de Oliveira[3]

Submetido em: 10/08/2021 e28627
Aprovado em: 20/09/2021 https://doi.org/10.47820/recima21.v2i8.627

RESUMO
O melasma está dentre os distúrbios de pele que tem a fisiopatologia associada a fatores predisponentes genéticos ou ambientais. As opções atuais de intervenções disponíveis geralmente produzem efeitos colaterais indesejados e resultados abaixo do ideal. E assim, há uma demanda de cosméticos, principalmente de base natural. A *Aloe vera* é uma das plantas mais manipuladas em produtos para cuidados com a pele no mundo, tratando-se de uma planta suculenta comumente utilizada para aplicações biomédicas, farmacêuticas e cosméticas. Acredita-se que ela possui atividade imunomoduladora eficaz, auxiliando tanto na prevenção como tratamento promissor do melasma. Sendo assim, o presente artigo objetivou demonstrar, por meio de docagem molecular, as interações presentes entre uma molécula bioativa presente na *Aloe vera* e os principais alvos envolvidos no melasma. O ligante estudado foi a Acemanana, na qual a estrutura foi encontrada no banco de dados *PubChem*, e os principais alvos analisados foram a enzima Tirosinase e a proteína quinase C beta, cujas estruturas foram adquiridas no *Protein Data Bank.* A docagem molecular foi realizada através do programa *SwissDock.* Os resultados da análise apontaram espontaneidade nas interações ligantes-alvos, e foi possível identificar diversas ligações moleculares de importância entre a molécula bioativa da *Aloe vera* e alvos de interesse, apresentando pontes de hidrogênio em vários resíduos da maioria dos aminoácidos conhecidos. Portanto, fica comprovada a previsão do potencial eficiência da *Aloe vera* na prevenção/tratamento do melasma a nível molecular, já que a interação mostrada leva ao bloqueio das proteínas envolvidas e, consequentemente, ao bloqueio do processo de melanogênese.

PALAVRAS-CHAVE: Acemanana. *Aloe vera.* Docagem Molecular

ABSTRACT
Melasma is one of the skin disorders that have pathophysiology associated with genetic or environmental predisposing factors. The current options for melasma interventions available often produce unwanted side effects and suboptimal results. And so, there is a demand for cosmetics, mainly of the natural base. Aloe vera is one of the most manipulated plants in skincare products worldwide, it is a succulent plant commonly used for biomedical, pharmaceutical, and cosmetic applications and is believed to act as an effective immunomodulator and assist both in prevention as a promising treatment for melasma. Therefore, this article aimed to demonstrate, through molecular docking, the interactions between a bioactive molecule present in Aloe vera and the main targets involved in melasma. The ligand studied was Acemanann, in which the structure was found in the PubChem base, and the main targets analyzed were the enzyme Tyrosinase and protein kinase C beta, whose structures were acquired at the Protein Data Bank. Docking was performed using the SwissDock program. The results showed spontaneity in the linker-target interactions, and it was possible to identify several molecular links of importance between the bioactive molecule of Aloe vera and targets of interest presenting hydrogen bonds in various amino acid residues. Therefore, the

[1] Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar
[2] Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
[3] Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

prediction of the efficiency of Aloe vera in preventing/treating melasma at the molecular level is proven, since the interaction shown leads to the blocking of the proteins involved consequently, to the blocking of the melanogenesis process.

KEYWORDS: *Acemannan. Aloe vera. Docking Molecular*

INTRODUÇÃO

O Melasma é um problema dermatológico enigmático e desafiador por apresentar diversas condições e características patológicas que podem variar entre as pessoas de diferentes sexos e faixas etárias. O cloasma, como também é conhecido, tem sua fisiopatologia associada a fatores predisponentes genéticos e/ou ambientais, que vão desde a exposição exagerada às radiações UV (RUV) até o compartilhamento dos genes que favorecem a hiperpigmentação dos melanócitos, entre indivíduos da mesma família. Fatores genéticos levam a alterações que geram um aumento de melanócitos, produção de melanossomos, síntese de melanina ou hiperplasias de melanócitos, que ocasionam mais deposição de melanina na pele. Esses mecanismos de manifestação dificultam bastante o tratamento pois está relacionado com expressões de proteínas do DNA. Portanto tornam o melasma um problema sem cura efetiva, mas com tratamento que amenizam significativamente as manchas (YUAN; JIN, 2018).

A doença é uma dermatose caracterizada pela alteração da coloração focal em algumas áreas do corpo, principalmente aquelas mais expostas às RUV, resultando na super expressão melanocítica do pigmento presente nessas células localizadas na camada basal da epiderme, e ocasionalmente na derme (MIOT, 2009). O pigmento melanina da pele humana sofre intenso controle hormonal. Queratinócitos humanos tem a capacidade de sintetizar α-MSH e β-MSH, em quantidades fisiológicas. O α- MSH também é produzido em melanócitos e células de *Langerhans*. Evidências indicam que estes hormônios têm um grande papel na regulação das funções dos melanócitos. Mais de 120 genes identificados regulam a pigmentação, contudo os efeitos do α-MSH são mediados pelo MC1-R, o qual é expresso na superfície dos melanócitos, sendo considerado o ponto chave para pigmentação. É um distúrbio que geralmente apresenta-se no diagnóstico como manchas simétricas que possuem padrões faciais comuns. O principal padrão clínico em 50 a 80% dos casos é o padrão centro facial, que acomete a testa, o nariz e o lábio superior. Porém pode também manifestar-se nas bochechas e no queixo (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017).

Esse distúrbio, que é mais comum em mulheres e tipos de pele mais escura, tem a prevalência geral que varia amplamente de 1 a 50% e a estimativa entre mulheres latinas grávidas situa-se entre 50 e 80%, em virtude de que os valores são normalmente calculados dentro de uma população étnica específica de uma região geográfica (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017).

A melanina é o principal determinante da pele, cabelo e cor dos olhos. Além de disso, tem um papel crítico na fotoproteção, devido à sua capacidade de absorver a RUV. O elemento inicial do processo biossintético da melanina é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

química da tirosinase, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, sendo agregado em unidades envoltas por membrana chamado de melanossomas (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013; MESA-ARANGO; FLÓREZ-MUÑOZ; SANCLEMENTE, 2017).

Os melanócitos produzem dois tipos de pigmentos, eumelanina e feomelanina, que são regulados basicamente por três enzimas: a tirosinase (TYR), a proteína-1 relacionada à tirosinase (TRP-1) e proteína-2 relacionada à tirosinase (TRP-2). A síntese de melanina inicia a partir da ação da tirosinase, com oxidação da molécula de L-tirosina em L- dihidroxifenilalanina (L-DOPA) que produz os pigmentos como substrato. Uma vez que a TYR tem essa capacidade de controlar a síntese de melanina, ela tem sido estudada como alvo terapêutico para tratar os distúrbios de produção descontrolada de melanina, nesse caso o melasma (PILLAIYAR; NAMASIVAYAM; MANICKAM; JUNG, 2018).

Na síntese da melanina existe uma via que é ativada a partir da radiação solar, capaz de estimular a formação endógena de 1,2-diacilglicerois (DAGs), ativando a proteína quinase C beta acompanhada pela síntese de monofosfato de guanilato. As DAGs vão ativar a TYR e, portanto, aumentar melanogênese. Isso mostra que a fisiopatologia do melasma é altamente complexa, uma vez que envolve diversos sistemas e diferentes moléculas (RAJANALA; MAYMONE; VASHI, 2019).

Em momentos de concentração anormal de melanina, ocorrem os distúrbios de pele, como melasma. Com o aumento da expectativa de vida do ser humano, a importância da qualidade de vida, principalmente na área da estética, aumentou. A pele limpa, sem manchas é parte muito importante da satisfação na aparência, especialmente para as mulheres (HAN; CHANG; KIM; CHO; KIM, 2015).

As opções atuais do tratamento de melasma disponíveis geralmente produzem efeitos colaterais indesejados e resultados abaixo do ideal. Os tratamentos tópicos de primeira linha geralmente envolvem hidroquinona ou esteroides tópicos (NOMAKHOSI; HEIDI, 2018). Os avanços na nanotecnologia, combinados ao uso de produtos naturais, representam um campo de pesquisa promissor, pois o Brasil é um país de rica biodiversidade, principalmente na floresta amazônica. Compostos naturais foram estudados e utilizados exponencialmente para o tratamento de diversas doenças, incluindo o melasma (SIDDIQUI; SANNA, 2016).

A *Aloe vera* é uma das plantas medicinais mais populares no mundo, especialmente utilizada para a prevenção ou tratamento de doenças de pele, cardiovasculares e até o câncer. Sua folha possui diversas atividades biológicas em virtude dos polissacarídeos presentes, que podem passar por processo de acetilação e gera**r** mudanças nas suas funções. Ela pertence à família *Liliaceae*, que compreende mais de 360 espécies já estudadas. A Aloe *barbadensis miller* é a mais comum usada para fins terapêuticos. A Babosa contém diferentes minerais e vitaminas, bem como aminoácidos. É rico em vitaminas A, B, C, D e E. Além disso, o principal polissacarídeo bioativo da *Aloe vera* é a Acemanana (ACE), que é um composto solúvel extraído do gel da folha (LIU *et al*., 2019). A ACE é uma poliamanose solúvel β- (1,4) -acetilada, composta principalmente de manose (84,9%), glicose

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

(7,2%) e galactose (3,9%), onde os resíduos de manose estão ligados a β- (1,4), e que apresenta peso molecular de 1000–1600 kDa. Seu gel pode ser utilizado para diferentes doenças dermatológicas, como eczema, queimaduras, infecções de pele e acne (KUMAR; SINGH; GUPTA; BISHAYEE; PANDEY, 2019).

O gel possui baixa penetração na pele, por possui propriedades hidrofílicas que são barradas pelo extrato córneo da pele impermeáveis a água. Contudo isso pode ser reversível por existir vários derivados constituintes da aloe vera que aumentam essa penetração. A fim de aumentar a biodisponibilidade do gel, existem algumas maneiras que tornam esse composto mais disponível, como o encapsulamento em lipossomas que ajudam no fornecimento desse fármaco para as células e na penetração do fármaco nas células (GHAFARZADEH; EATEMADI, 2017).

O efeito da *Aloe vera* foi estudado em pele hiperpigmentada, e foi demonstrado que possui eficácia como agente de alteração da pigmentação (ALI; GALGUT; CHOUDHARY, 2012). Ela também pode conferir proteção contra a RUV do tipo A, pois tem a capacidade de diminuir significativamente a oxidação de espécies reativas de oxigênio, produzidas a partir da exposição a essa radiação (RODRIGUES *et al*., 2016).

O Melasma pode também ser chamada de “máscara da gravidez” pela alta prevalência nas gestantes, refere-se à hiperpigmentação irregular e manchada na face e tende a ocorrer na segunda metade da gravidez e de uma forma desproporcional afeta as pessoas com a pele mais escura. O principal objetivo do tratamento é retardar a proliferação de melanócitos inibindo a formação e promover a degradação dos melanossomos. Os inibidores da tirosina, 2 a 4% de hidroquinona e ácido ascórbico são amplamente utilizados para o tratamento do melasma durante a gravidez. Considerando os diferentes efeitos colaterais existentes relatados na literatura, a maioria dos tratamentos farmacológicos convencionais para o melasma são contraindicados para mulheres grávidas. Então, os especialistas em cuidados com a pele têm apostado nos produtos desenvolvidos a partir da *Aloe vera*, para aliviar os sintomas (BIEBER *et al*., 2017).

É comum entre as culturas das sociedades atuais se estabelecer como padrão de beleza ter um rosto perfeito, que não apresente nenhum tipo de mancha. Tal fato, torna a vida das pessoas com o melasma algo bastante aflitivo, fazendo-as buscarem de forma incessante por tratamentos rápidos e eficientes que promovam a melhoria do problema. Dessa forma, este estudo é relevante para mostrar a importância de avaliar a etiologia do melasma conjuntamente com os benefícios que a *Aloe vera* promove no tratamento dos indivíduos com esse distúrbio. Sendo assim, o presente artigo tem por objetivo demonstrar, por meio de docagem molecular, as interações presentes entre uma molécula bioativa presente na *Aloe vera* e os principais alvos envolvidos no melasma.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

1 METODOLOGIA

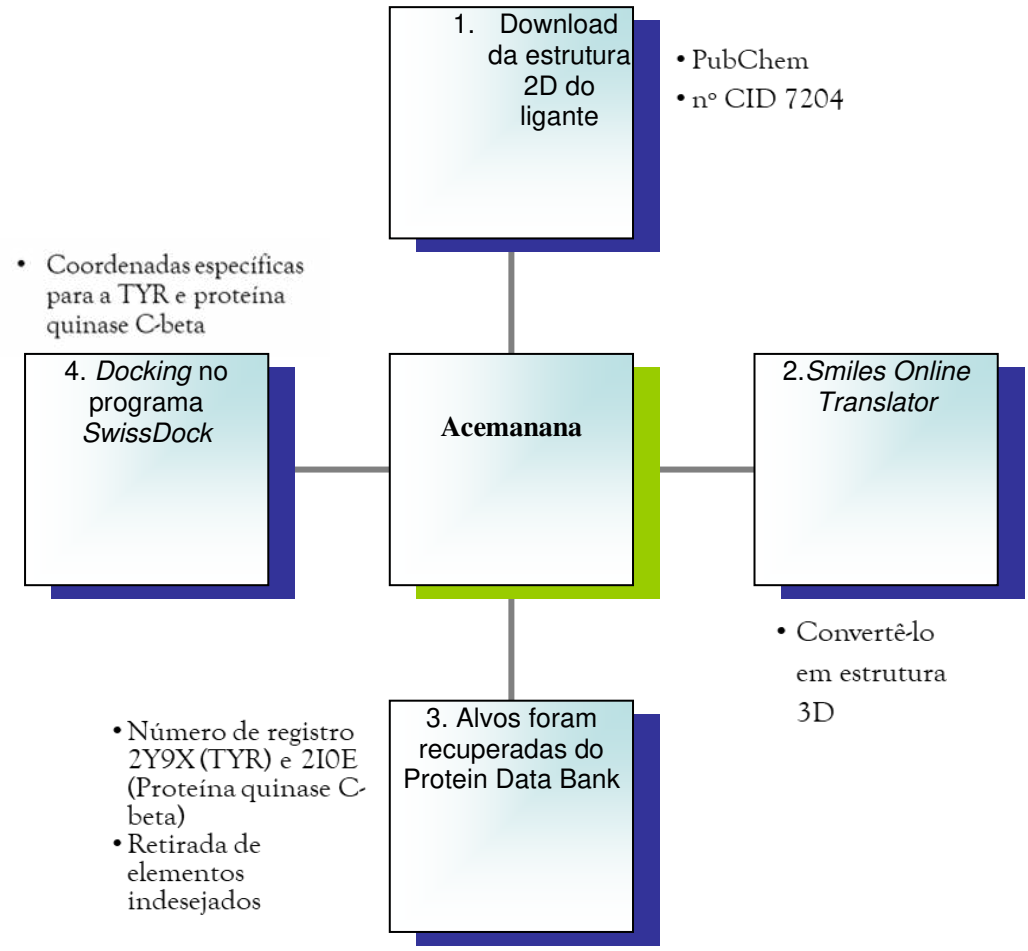
Trata-se de um estudo *in sílico*, onde foi realizada docagem molecular entre ligantes e alvos. O ligante estudado foi a ACE, principal polissacarídeo bioativo presente no gel da *Aloe vera*. Como principais alvos envolvidos com a patogênese do melasma, foram escolhidos a enzima Tirosinase e a Proteína quinase C beta.

Inicialmente, foi feito o download da estrutura 2D do ligante existente no banco de dados *PubChem* em formato SDF, que estava registrado sob nº CID 7204. Em seguida, usou-se o *Smiles Online Translator* (https://cactus.nci.nih.gov/translate/) para convertê-lo em uma estrutura 3D. Por sua vez, esta, foi levada ao programa UCSF *Chimera* 1.14 para preparação e foi salva em formato mol2.

As estruturas dos alvos foram recuperadas do *Protein Data Bank* (https://www.rcsb.org/) sob o número de registro 2Y9X (Tirosinase) e 2I0E (Proteína quinase C-beta), baixadas em formato PDB. Posteriormente, os arquivos dos alvos foram encaminhados ao programa UCSF *Chimera* 1.14, onde sofreram a retirada dos elementos estruturais indesejados, íons, moléculas de água e ligantes, bem como o acréscimo de H +, sendo então armazenado no formato PDB.

O *docking* foi realizado através do programa *SwissDock*, (http://www.swissdock.ch/), e as moléculas foram enviadas para o sistema, definindo a área de encaixe de acordo com a localização do ligante original ou região central da estrutura. As coordenadas utilizadas foram as seguintes: centro X= -7.47321, Y= -27.177 e Z= 42.0704, com 20x20x20 para Tirosinase, X= 37.2736, Y= 54.7014, Z= 34.7784 e 20x20x20 para proteína quinase C beta. Neste processo, as proteínas foram consideradas rígidas e o ligante flexível. Por fim, os resultados foram analisados utilizando os programas UCSF Chimera e *Studio Discovery*.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218



2 RESULTADOS

Os resultados obtidos a partir dos cálculos de *FullFitness* e ΔG demostram a espontaneidade que ocorreu entre a interação da molécula bioativa da *Aloe vera* e os alvos testados, uma vez que apresentaram confirmações com cálculos negativos (figuras 1 a 7). Se tratando de ΔG, a energia de ligação esperada é negativa, demostrando que a menor energia é a melhor. Tal dado mostra o quão espontâneo foi a ligação entre os complexos Acemanana/Alvos, melhorando essa formação.

Na figura 1, apresenta-se a estrutura da Acemanana repleta de ligações carbono-hidrogênio complexando com a enzima Tirosinase. Houve formação de pontes de hidrogênios (ligações mais fortes) entre o bioativo e os aminoácidos Leucina 275 e Glicina 281. Ocorreu também ligação de

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

carbono-hidrogênio nos aminoácidos Glicina 223, Serina 282, Prolina 274/277/284, Valina 248/283, Fenilalanina 192. Além disso, houve também algumas ligações por força de van der Waals com os aminoácidos Alanina 220, Fenilalanina 224, Triptofano 227 e Leucina 265.

Na figura 2, são observadas mais ligações com pontes de hidrogênio em comparação com a imagem anterior, que aconteceu com os aminoácidos Glutamato 322, Prolina 270 e Arginina 268. Ademais, também se verificou a presença de mais ligações de van der Waals com os aminoácidos Glicina 86/249/281, Leucina 63, Fenilalanina 192, Prolina 277/284, Valina 283 e Serina 282.

Na figura 3, demonstra-se que ocorreram quatro ligações por pontes de hidrogênios com aminoácidos Prolina 270 e Arginina 268. Além dessas, ocorreram ligações por força de van der Waals com os aminoácidos Glicina 86, Treonina 261, Asparagina 81, Prolina 284 e Glutamato 322.

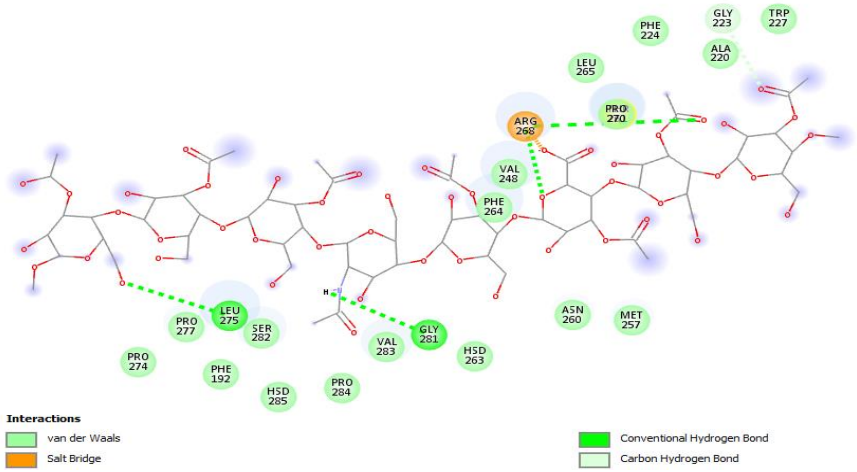


Figura 1 – Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Tirosinase. *FullFitness* -1487.20 e ΔG -10.67.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

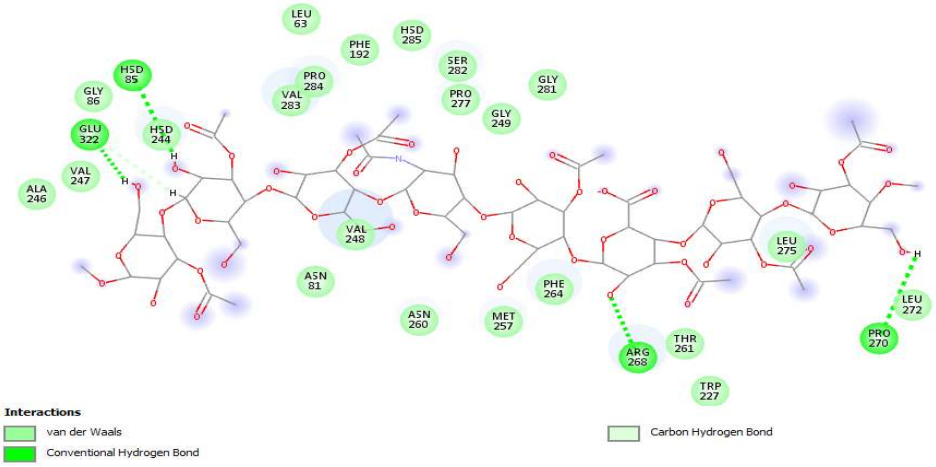


Figura 2 – Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Tirosinase. *FullFitness* -1472.06 e ΔG -9.20.

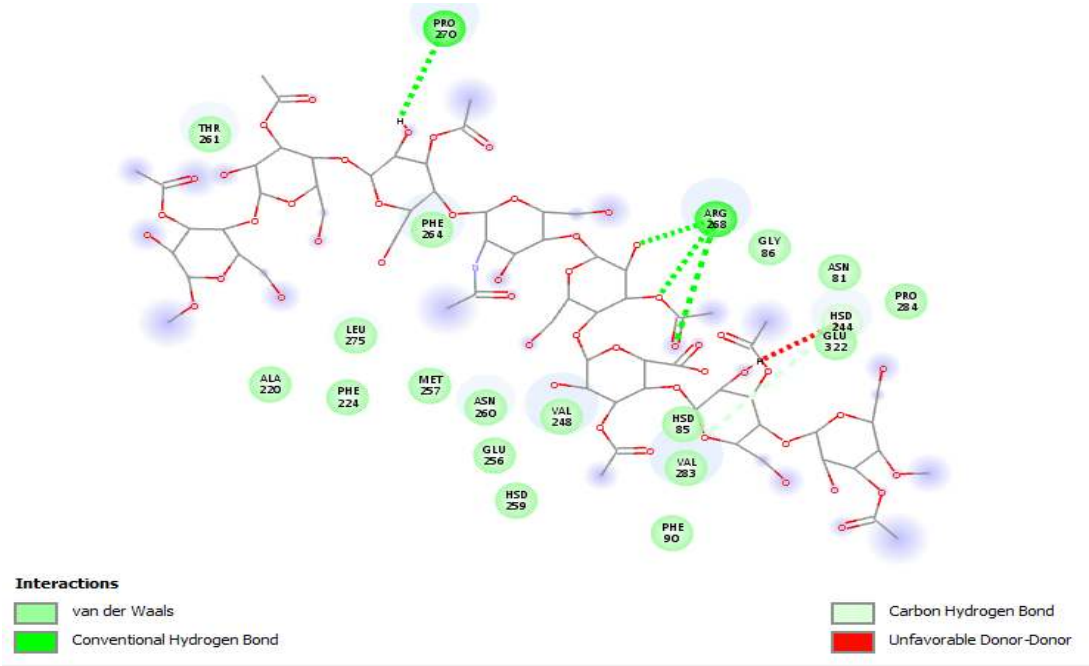


Figura 3 – Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Tirosinase. *FullFitness* -1471.40 e ΔG -10.48

Também foi realizado o estudo da atividade de outro alvo terapêutico, a proteína quinase C beta, visando observar se sucedeu a ligação com a Acemanana. A partir dos resultados da docagem molecular, foi possível detectar que a interação ocorreu em quatro conformações principais.

Na figura 4, verifica-se que a Acemanana formou ligações por pontes de hidrogênio com os aminoácidos Fenilalanina 629, Aspartato 427, Valina 347 e Lisina 355. Além disso, aconteceu

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

também ligações por força de van der Waals com os aminoácidos Cisteina 622, Fenilalanina 353/633 e Glicina 426. E ainda, também ocorreram diversas ligações de carbono-hidrogênio em muitos outros aminoácidos.

Na figura 5, pode-se observar a formação de muitas pontes de hidrogênio nos aminoácidos Serina 352, Lisina 350/468, Aspartato 427/470, Tirosina 422 e Glicina 623.

Já na figura 6, verifica-se que foram formadas pontes de hidrogênio com os aminoácidos Aspartato 427/470/484 e com a Leucina 348.

E por fim, na figura 7, constatou-se que foram produzidas ligações por pontes de hidrogênios com os aminoácidos Lisina 350 e Aspartato 427. Além dessas, as ligações de van der Waals ocorreram com os aminoácidos Cisteína 622, Leucina 358, Fenilalanina 353/629 e Metionina 429.

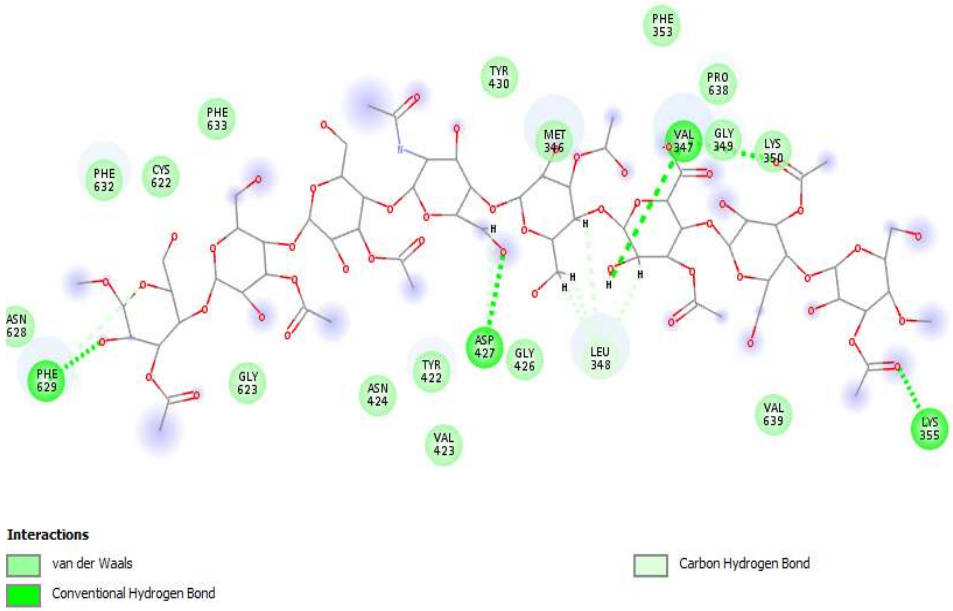


Figura 4 - Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Proteína quinase C beta. *FullFitness* -1828.74 e ΔG -11.18.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

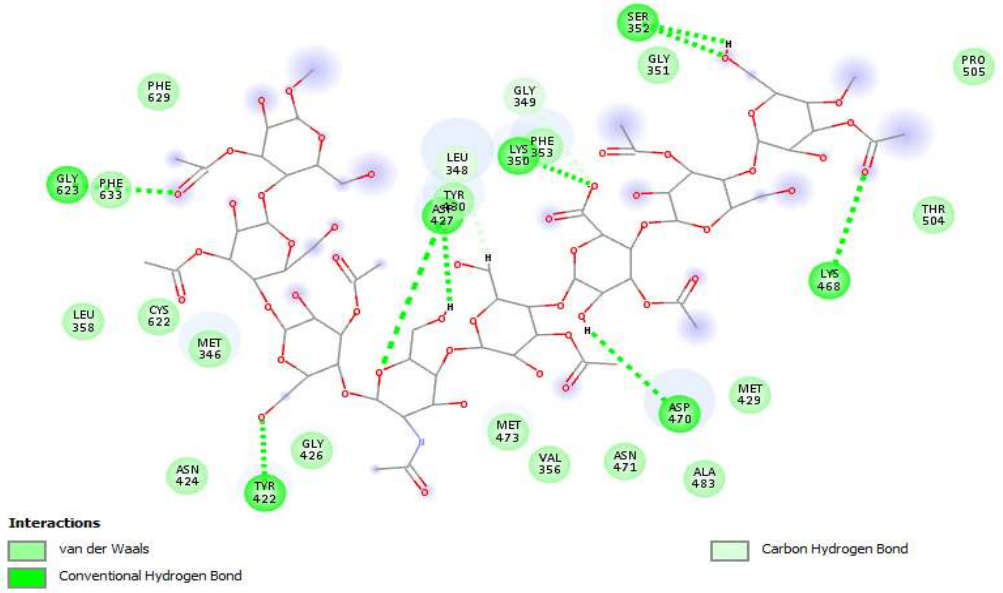


Figura 5 - Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Proteína quinase C beta. *FullFitness* -1820.11 e ΔG -10.05.

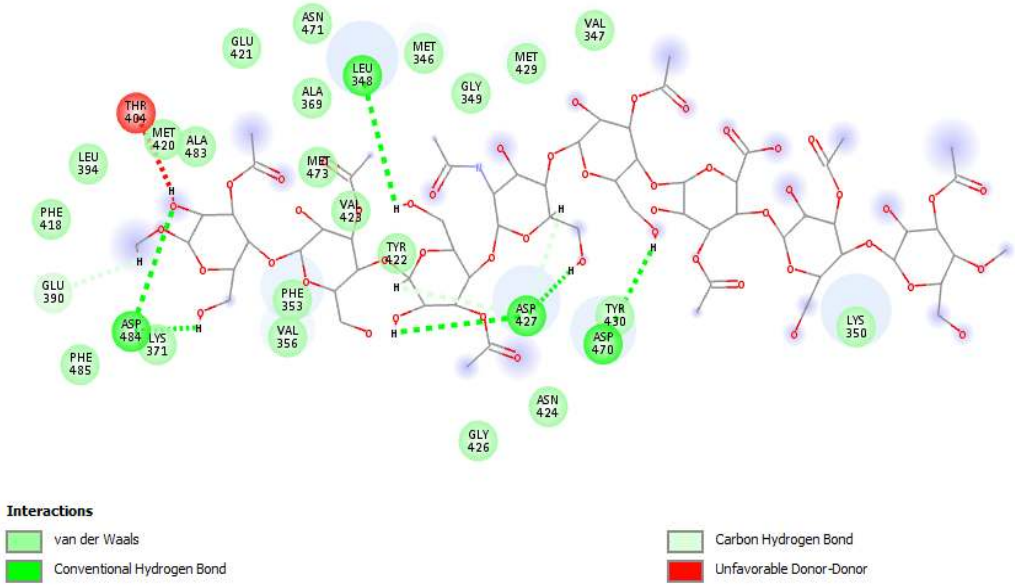


Figura 6 - Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Proteína quinase C beta. *FullFitness* -1817.51 e ΔG -10.55.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

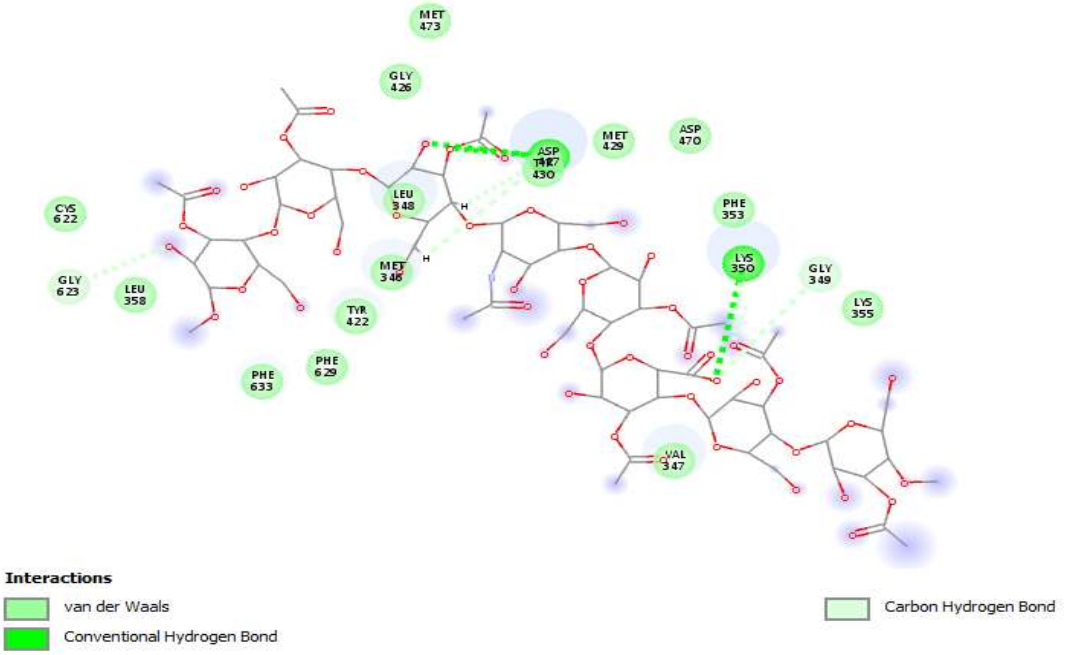


Figura 7 - Representação gráfica bidimensional das melhores interações entre Acemanana e Proteína quinase C beta. *FullFitness* -1812.22 e ΔG -9.56.

3 DISCUSSÃO

Os seres humanos sofrem constantemente sob à radiação solar. Como órgão externo, a pele age sendo a principal barreira protetora contra os raios UV. Avanços recentes no entendimento dos mecanismos de danos causados por essa exposição aumentaram o desenvolvimento de técnicas para evitar alterações na estrutura e função da pele.

Diante dos resultados da docagem molecular, foi possível observar que houve interação da Acemanana com a Tirosinase. Isso permite inferir que esse polissacarídeo presente na Aloe vera é capaz de modular a atividade enzimática da Tirosinase, inibindo a formação de pigmento ou melanogênese, possibilitando assim o uso do gel em formulações usadas no auxílio da prevenção/tratamento do melasma.

De acordo com Mann *et al.,* 2018 os inibidores clássicos da tirosinase que é o ácido Kójico, a Hidroquinona e a Arbutina, não foram capazes de inibir completamente a Tirosinase, na faixa de concentração usada em um estudo comparativo que utilizou o rastreamento para avaliar os compostos inibidores mais eficientes. O modo mais efetivo de cuidar da hiperpigmentação cutânea é reduzir a geração de melanina por inibição da tirosinase. Mas, geralmente os inibidores de tirosinase reproduzidos na literatura necessitam de eficácia clínica quando acrescentados em produtos tópicos. Quase todos eles eram apenas testados contra mTyr e, portanto, embora seja eficaz contra mTyr, ela

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

não é uma manipulação homogênea, mas sim um complexo de várias isoenzimas de tirosinase e pequenas quantidades de atividades enzimáticas extras que podem afetar os estudos da inibição de maneiras inesperadas (PRETZLER; BIJELIC; ROMPEL, 2017).

Um estudo de docagem molecular realizado por Ghaffari *et al*, 2018, com derivados de salicilaldeído, mais especificamente o aldeído 4-isopropil salicílico, para avaliar sua atividade antimelanogênica, na qual o melhor resultado de ΔG foi -4,01Kcal/mol. Um resultado bem abaixo dos obtidos utilizando o Acemanana como bioativo.

Com base nos resultados da docagem molecular, foi possível observar que houve ligação da Acemanana com a proteína quinase C beta, que também está envolvida na ativação da melanogênese. Como ocorreu a interação deste ligante-alvo com o princípio bioativo da *Aloe vera*, o resultado gerado é a inibição dessa proteína, que irá acarretar a diminuição da produção de manchas ocasionadas pelo melasma. Como foi possível perceber, a Acemanana mostrou interações com os dois alvos analisados, prevendo que é possível que essas interações também ocorram *in vivo.*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que há diversas interações moleculares de importância entre a molécula bioativa da *Aloe vera* e alvos de interesse na patogênese do melasma. Sendo que essas interações ocorrem de forma espontânea e com ligações importantes, como pontes de hidrogênio, em vários resíduos de aminoácidos (Alanina, Cisteína, Glutamato, Glicina, Lisina, Leucina, Metionina, Asparagina, Prolina, Arginina, Treonina, Valina, Triptofano, Serina, Fenilalanina).

Portanto, fica comprovada a potencial eficiência da *Aloe vera* na prevenção/tratamento do melasma a nível molecular, já que a interação mostrada leva ao bloqueio das proteínas envolvidas e, consequentemente, ao bloqueio do processo de melanogênese.

REFERÊNCIAS

ALI, S. A.; GALGUT, J. M.; CHOUDHARY, R. K. On the novel action of melanolysis by a leaf extract of Aloe vera and its active ingredient aloin, potent skin depigmenting agentes. **Planta medica**, v. 78, n. 8, p. 767-771, 2012.

BIEBER, A. K. *et al*. Pigmentation and Pregnancy: Knowing What Is Normal. **Obstetrics and Gynecology**, v. 129, n. 1, p. 168-173, 2017.

GHAFARZADEH, M.; EATEMADI, A. Clinical efficacy of liposome-encapsulated Aloe vera on melasma treatment during pregnancy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 3, p. 181-187, 2017.

GHAFFARI, S. *et al*. Docking Study on salicylaldehyde Derivatives as Anti-melanogenesis Agents. **Journal of Fasa University Medical of Science**, v. 8, n. 1, p. 618-627, 2018.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

HAN, E.; CHANG, B.; KIM, D.; CHO, H.; KIM, S. Melanogenesis inhibitory effect of aerial part of Pueraria thunbergiana in vitro and in vivo. **Archives of Dermatological Research**, v. 307, n. 1, p. 57-72, 2015.

KUMAR, R.; SINGH, A. K.; GUPTA, A.; BISHAYEE, A.; PANDEY, A. K. Therapeutic potential of Aloe vera - A miracle gift of nature. **Phytomedicine**, v. 60, p. 152996, 2019.

LIU, C. *et al*. Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from Aloe vera: A Review. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1554, 2019.

MANN, T. *et al*. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 7, p. 1601-1608, 2018.

MESA-ARANGO, A. C.; FLÓREZ-MUÑOZ, S. V.; SANCLEMENTE, G. Mechanisms of skin aging. **IATREIA,** v. 30, n. 2, p. 160-170, 2017.

MIOT, L. D. B. *et al*. Fisiopatologia do Melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia,** v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

NOMAKHOSI, M.; HEIDI, A. Natural options for management of melasma, a review. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy,** v. 20, n. 7-8, p. 470-481, 2018.

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. **Dermatology and Therapy,** v. 7, n. 3, p. 305-318, 2017.

PILLAIYAR, T.; NAMASIVAYAM, V.; MANICKAM, M.; JUNG, S. H. Inhibitors of Melanogenesis: An Updated Review. **Journal of Medical Chemistry**, v. 61, n. 17, p. 7395-7418, 2018.

PRETZLER, M.; BIJELIC, A.; ROMPEL, A. Expressão heteróloga e caracterização de tirosinase funcional de cogumelo (AbPPO4). **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1810, 2017.

RAJANALA, S.; MAYMONE, B. C.; VASHI, N. A. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. **Dermatology Jornal Online**, v. 25, n. 10, p. 13030, 2019.

RODRIGUES, D. *et al.* Mechanism of Aloe Vera extract protection against UVA: shelter of lysosomal membrane avoids photodamage. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 15, n. 3, p. 334-350, 2016.

SIDDIQUI, I. A.; SANNA, A. Impact of nanotechnology on the delivery of natural products for cancer prevention and therapy. **Molecular Nutrition Food Research,** v. 60, n. 6, p. 1330-1341, 2016.

VIDEIRA, I. F. S.; MOURA, D. F. L.; MAGINA, S. Mecanismos reguladores da melanogênese. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 76-83, 2013.

YUAN, X. H.; JIN, Z. H. Paracrine regulation of melanogenesis. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 3, p. 632-639, 2018.