

# Melasma: uma abordagem nutricional

## *Melasma: a nutritional approach*

Priscila Endlich Lozer<sup>1</sup>  
Renata Boscaini David<sup>2</sup>

### **Unitermos:**

Melanose. Dietoterapia. Suplementos Dietéticos.

### **Keywords:**

Melanosis. Diet Therapy. Dietary Supplements.

### **Endereço para correspondência:**

Priscila Endlich Lozer  
Av. Fortaleza 1111/ 802 – Itapoã – Vila Velha, ES,  
Brasil – CEP: 29101-572  
E-mail: priscilalozer@yahoo.com.br

### **Submissão:**

11 de outubro de 2013

### **Aceito para publicação:**

22 de janeiro de 2014

### **RESUMO**

Melasma é uma hipermelanose comum, adquirida, de natureza recorrente, distribuída simetricamente em áreas do corpo expostas ao sol. As mulheres são predominantemente acometidas, sendo mais comum em peles de fototipos III, IV e V, segundo a escala de Fitzpatrick. A etiopatogenia do melasma ainda não está bem esclarecida. Diversos fatores têm sido observados em sua gênese, mas a exposição à radiação UV está entre os fatores mais importantes. O tratamento é desafio terapêutico e uma modalidade definitiva ainda é uma realidade distante, mas tem como objetivo a prevenção, o clareamento das manchas e a redução da área afetada, com menores efeitos adversos. Objetivou-se com a presente revisão compilar informações sobre o melasma e verificar os tratamentos orais disponíveis, que podem ser utilizados pelo nutricionista, como terapia complementar. Foi realizada uma busca nas bases de dados: SciELO, LILACS e PubMed, bem como em revistas de reconhecimento científico, artigos clássicos de importante referência, nos idiomas inglês e português, livros técnicos e teses relacionadas ao tema do estudo, considerando o período de 2002 a 2013. O nutricionista pode atuar no tratamento do melasma, de forma complementar, na prevenção e melhora dessa dermatose, a partir de uma prescrição dietoterápica, que priorize os alimentos, fitoterápicos e suplementos com potencial de fotoproteção, antioxidante, anti-inflamatório e com poder clareador.

### **ABSTRACT**

Melasma is a common hypermelanosis, that is acquired, recurrent in nature, and it is symmetrically distributed in areas of the body exposed to the sun. Women are predominantly affected, being more common in skins with skin types III, IV and V, through the Fitzpatrick Scale. The pathogenesis of melasma is not yet well understood. Several factors have been observed in its genesis, but exposure to UV radiation is one of the most important factors. The treatment is a therapeutic challenge and a final mode is still a distant reality, but it aims prevention, bleaching of spots and reduction of the affected area, with fewer adverse effects. The purpose of this review is to compile information about melasma and check oral treatments available that can be used by the nutritionist, as complementary therapy. The search was conducted in the databases: SciELO, LILACS and PubMed, as well as in journals of scientific recognition, classic articles of important reference in English and Portuguese, technical books and theses related to the topic of the study, in the period from 2002 to 2013. The nutritionist can act in the melasma treatment, in a complementary way, in the prevention and improvement of this condition, from a diet therapy prescription that prioritizes food, and herbal supplements with photoprotection potential, antioxidant, anti-inflammatory and whitening power.

1. Nutricionista, Pós-Graduada em Nutrição Clínica e Estética no Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde – IPGS, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Nutricionista, Pós-Graduada e Professora convidada em Nutrição Clínica e Estética no Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde – IPGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Melasma é uma hipermelanose comum, adquirida, de natureza recorrente e distribuída simetricamente em áreas do corpo expostas ao sol, especialmente face, fronte, têmporas e, menos comum, no nariz, pálpebras, mento e membros inferiores<sup>1-3</sup>.

É uma dermatose responsável por grande número de consultas médicas. De acordo com o último censo dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia, os transtornos na pigmentação, que inclui o melasma, foram responsáveis por 8,4% dos atendimentos dermatológicos, percentual inferior apenas à acne (14%) e às micoses superficiais (8,7%)<sup>4</sup>.

Pode ocorrer em todas as raças e ambos os sexos, entretanto, as mulheres em idade fértil são predominantemente acometidas, sendo mais comum em peles de fototipos III, IV e V, segundo a escala de Fitzpatrick<sup>5</sup>. A idade das manifestações clínicas situa-se entre 30 e 55 anos e somente 10% dos casos são representados pelo sexo masculino<sup>1,6</sup>.

O melasma facial pode ser classificado clinicamente, de acordo com a localização das manchas, em centropacial, malar e mandibular. Histologicamente, em relação ao local de deposição do pigmento, pode ser classificado em epidérmico, dérmico e misto visto à lâmpada de Wood. Todavia, esse achado tem sido desabonado, pois a pigmentação dérmica não difere na epiderme com melasma, e na pele são adjacente<sup>1-3</sup>.

Objetivou-se com a presente revisão compilar informações sobre o melasma e verificar os tratamentos orais disponíveis, que podem ser utilizados pelo nutricionista, como terapia complementar.

## MÉTODO

A revisão foi realizada no período de 20 de março a 2 de julho de 2013, utilizando-se três bases de dados: SciELO, LILACS e PubMed, bem como revistas de reconhecimento científico, artigos clássicos de importante referência, nos idiomas inglês e português, livros técnicos e teses relacionadas ao tema do estudo. As palavras-chave utilizadas, nas respectivas línguas, foram melasma, cloasma, pigmentação, hiperpigmentação, além de cruzamentos com os termos tratamento, antioxidantes, fotoproteção e extrato de plantas, considerando o período de 2002 a 2013.

## ETIOPATOGENIA DO MELASMA

A etiopatogenia do melasma ainda não está bem esclarecida<sup>7</sup>. Diversos fatores têm sido observados em sua gênese<sup>1</sup>, mas a exposição à radiação ultravioleta (UV) está entre os mais importantes, visto que as manchas são mais evidentes nos períodos ensolarados do ano<sup>2</sup>.

A localização preferencial em áreas fotoexpostas e o aumento da elastose dérmica indicam que a exposição à radiação UV pode ser o principal envolvido e talvez até o fator desencadeante e mantenedor do quadro clínico de melasma<sup>8</sup>. A elastose solar é mais proeminente na derme superficial dos pacientes com melasma quando comparada à pele normal, sugerindo que o dano solar na derme poderia exercer influência no desenvolvimento da hiperpigmentação na epiderme, possivelmente pelo aumento do número de melanócitos, bem como pela melanogênese<sup>9</sup>.

A radiação ultravioleta B (UVB) estimula a síntese dos hormônios alfa-estimulante de melanócitos ( $\alpha$ -MSH) e adrenocorticotrópico (ACTH), que se ligam ao receptor de melanocortina-1 (MCR-1), induzindo a proliferação de melanócitos e o aumento da produção de melanina<sup>2,10</sup>.

Achados imunohistoquímicos sugerem que uma intensa imunorreatividade de  $\alpha$ -MSH na pele lesada de melasma é um dos maiores fatores na origem dessa doença, porém, a relação entre área fotoexposta e maior imunorreatividade ainda não foi esclarecida. Existem evidências de uma forte expressão de antígeno  $\alpha$ -MSH nos ceratinócitos de pele com melasma, sugerindo que  $\alpha$ -MSH desempenha papel chave na hiperpigmentação de pele com melasma<sup>1</sup>.

O mecanismo exato pelo qual a gestação afeta o processo de melanogênese é desconhecido. Estrogênio, progesterona e os níveis de hormônio estimulante de melanócitos (MSH) são normalmente aumentados durante o terceiro trimestre da gravidez. Além disso, a ocorrência de melasma com estrogênio e pílulas contraceptivas orais contendo progesterona tem sido relatada<sup>11</sup>. Supõe-se que o mecanismo de indução de melasma pelo estrogênio pode estar relacionado com a presença de receptores de estrogênio sobre os melanócitos que estimulam as células a produzirem mais melanina<sup>12</sup>.

O aumento da expressão de receptores de estrógeno na pele lesionada de melasma foi demonstrado em estudo com pequena amostra de pacientes<sup>13</sup>. Estudo *in vitro* sugere a expressão de receptor de estrogênio em melanócitos humanos cultivados<sup>14</sup>.

Os melanossomas têm uma enzima chamada tirosinase que contém cobre e é responsável pela conversão da L-tirosina em L-dopa e desta em L-dopa-quinona, no mecanismo de síntese da melanina<sup>15</sup>. A hiperatividade de tirosinase pode causar produção excessiva de melanina, levando a um acúmulo anormal do pigmento e, conseqüentemente, aos distúrbios de hiperpigmentação, como melasma e lentigo senil<sup>16</sup>.

Sugere-se, ainda, um fator vascular no melasma. Kim et al.<sup>17</sup> observaram aumento significativo no número e no tamanho de vasos sanguíneos na derme da pele lesionada e elevação significativa da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), podendo funcionar como um fator

determinante para o aparecimento das manchas, estimulando melanócitos<sup>2</sup>. Contudo, o significado dessas alterações ainda não pode ser totalmente esclarecido, já que todos esses achados podem ser decorrentes apenas de uma exposição crônica à radiação ultravioleta<sup>8</sup>.

Estudo demonstrou que a expressão de óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) é elevada em lesões de melasma, provavelmente por meio da ativação da via de Akt/NF-kappaB, indicando que a produção de óxido nítrico desempenha um papel importante no mecanismo de hiperpigmentação de melasma facial<sup>18</sup>.

Nos homens, as causas mais importantes para o desenvolvimento do melasma incluem a exposição solar e a predisposição familiar, enquanto que os fatores hormonais parecem não conferir um risco tão importante quanto nas mulheres<sup>2,10</sup>. Em estudo que buscou investigar as características histopatológicas do melasma nos homens em comparação a mulheres com melasma e lentigo solar, os resultados sugeriram que a radiação UV crônica associada à sinalização de citocinas parácrinas desempenha um papel importante no mecanismo associado à hiperpigmentação em homens (Tabela 1)<sup>19</sup>.

## RESULTADOS

O melasma continua a ser um desafio terapêutico e uma modalidade definitiva de tratamento ainda é uma realidade distante<sup>3</sup>, mas objetiva a prevenção, o clareamento das manchas e a redução da área afetada, com menores efeitos adversos<sup>7</sup>.

Os efeitos da radiação solar, em sua maioria, são prejudiciais à pele e as medidas de fotoproteção são importantes na prevenção dos resultados indesejáveis, como o aparecimento de rugas, manchas e outras marcas de envelhecimento<sup>20</sup>.

Antioxidantes dietéticos são capazes de suprimir os intermediários reativos gerados sob as condições do estresse fotoxidativo, podendo, ainda, atuar como absorventes dos raios UV ou modulando vias de sinalização ativadas pela exposição à radiação UV<sup>21</sup>.

**Tabela 1** – Etiologia multifatorial do melasma na garantia do tratamento.

Exposição à radiação UV
Estímulo na síntese de $\alpha$ -MSH e ACTH que se ligam ao MRC1
Imunorreatividade de $\alpha$ -MSH
Estrogênio e pílulas contraceptivas orais contendo progesterona
Hiperatividade de tirosinase pela exposição solar
Aumento da expressão do VEGF – alterações vasculares
Ativação da via de Akt/NF-kappaB – produção de óxido nítrico

## Nutrientes e Fitoterápicos

Nutrientes encontrados na dieta, como carotenoides, tocoferóis, ácido ascórbico, flavonoides, selênio, polifenóis e ômega 3 possuem atribuições de capacidade de proteção contra a radiação UV e lesões cutâneas, restringindo a propagação das reações em cadeia e os danos induzidos pelos radicais livres<sup>20,21</sup>.

A utilização de antioxidantes orais, por meio um nutriente concentrado contendo  $\beta$ -caroteno, licopeno e *Lactobacillus johnsonii*, e fotoprotetor anti-UVA/UVB mostrou-se eficaz como tratamento auxiliar na manutenção das mulheres com melasma durante os meses do verão<sup>22</sup>.

Um estudo randomizado, duplo cego, e placebo controlado com objetivo de avaliar a segurança e a eficácia da administração oral de procianidina com vitaminas A, C e E, em mulheres filipinas com melasma epidérmico, demonstrou que o método é eficaz e seguro, sendo uma modalidade alternativa de tratamento para o melasma<sup>23</sup>.

Extrato de semente de uva, rico em proantocianinas, foi administrado por 6 meses em mulheres japonesas com melasma e mostrou-se eficaz na redução da hiperpigmentação. A ingestão por 5 meses antes da temporada de verão pode prevenir o agravamento do melasma<sup>24</sup>.

Extrato de romã (*Punica granatum*), contendo 90% de ácido elágico, foi testado para efeito de clareamento da pele. *In vitro* houve atividade inibitória da tirosinase semelhante ao arbutin. Em cobaias *in vivo*, quando administrado oralmente, inibiu a pigmentação da pele UV induzida, reduzindo o número de melanócitos DOPA-positivos. Os resultados sugerem que o efeito clareador da pele foi provavelmente devido à inibição da proliferação de melanócitos e da síntese de melanina via tirosinase. Portanto, pode ser utilizado como um agente eficaz para o clareamento da pele, quando administrado por via oral<sup>25</sup>. Em outro estudo, o ácido elágico do extrato de romã também apresentou efeito inibidor sobre uma pigmentação leve da pele humana causada pela irradiação UV<sup>26</sup>.

O Pycnogenol, um extrato padronizado da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*), um potente antioxidante e anti-inflamatório, que protege contra a radiação UV, foi investigado no tratamento de melasma. Seus principais constituintes são composto fenólicos: catequinas, epicatequinas e taxifolina; flavonoides; condensados: procianidinas; ácidos fenólicos: cafeico, ferúlico, entre outros. Foram avaliadas 30 mulheres com melasma que ingeriram comprimidos de 25 mg de pycnogenol, três vezes ao dia, junto às refeições, por 30 dias. Pycnogenol demonstrou ser terapêuticamente eficaz e seguro em pacientes que sofrem de melasma, sem qualquer efeito colateral<sup>27</sup>.

*Polypodium leucotomos* é uma samambaia, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Possui alto teor de compostos fenólicos, como o ácido cafeico

e ferúlico. A característica anti-inflamatória pode ser explicada devido a sua capacidade para suprimir a expressão de moléculas pró-inflamatórias e marcadores, por exemplo, TNF-alfa e iNOS, entre outros<sup>28</sup>. *Polypodium leucotomos* bloqueou o efeito deletério da radiação UV, tanto *in vivo* como *in vitro*, sendo uma ferramenta valiosa não só para fotoproteção direta, mas também como um adjuvante eficaz para várias doenças da pele relacionadas à radiação UV<sup>29</sup>. É uma eficaz substância fotoprotetora, diminuindo o eritema, queimaduras solares, danos ao DNA, hiperproliferação epidérmica, infiltração dérmica de mastócitos, preservação de células de Langerhans e redução da vasodilatação<sup>30</sup>.

Ginseng vermelho coreano em pó, composto principalmente por ginsenosídeos e compostos fenólicos, tem demonstrado eficácia nas atividades de imunomodulação, antioxidante, antienvhecimento e anti-inflamatório. O ginsenosídeo previne o aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) UVB induzida, enquanto que os compostos fenólicos inibem a tirosinase na síntese de melanina. Foram avaliadas 25 mulheres com melasma, que ingeriram 1g de pó de ginseng vermelho coreano, três vezes ao dia (dose diária de 3 g), durante 24 semanas. Observou-se boa tolerabilidade e efeitos benéficos em pacientes com melasma. Contudo, é necessário um estudo duplo cego randomizado e controlado, para confirmar a eficácia do ginseng vermelho coreano no melasma (Tabela 2)<sup>31</sup>.

## CONCLUSÕES

O nutricionista pode atuar no tratamento do melasma, por meio de uma conduta nutricional que contribua, de forma complementar, para a prevenção e melhora dessa dermatose, a partir de uma prescrição dietoterápica, que priorize os alimentos com potencial de fotoproteção, antioxidante, anti-inflamatório e com poder clareador para a elaboração do plano alimentar, como, por exemplo, as frutas (acerola, caju, goiaba vermelha, melancia, morango, mamão, melão, pêssego, damasco, ameixa, uva, maçã, romã), vegetais (brócolis, couve, couve-flor, tomate, abóbora, cenoura, pimentão, agrião, batata-doce, alface, espinafre, cebola, vagem), oleaginosas (nozes, castanha do Pará), bebidas (chá verde, suco de tomate, suco de uva integral, suco de romã), óleos vegetais (girassol, milho, canola, amêndoa, linhaça, chia, azeite), germen de trigo, cacau, grãos de cereais e seus óleos, carnes, ovos, peixes, produtos lácteos, frutos do mar, entre outros.

A prescrição de fitoterápicos e suplementos alimentares poderá contribuir para a complementação da dieta e tratamento do melasma, destacando-se os nutrientes antioxidantes: Vitamina C (200 a 500 mg em 2 a 3 doses<sup>20</sup>) e Vitamina E (100 a 400 UI<sup>20</sup>; fotoprotetores orais e anti-inflamatórios: *Polypodium leucotomos* (7,5 mg/kg de peso<sup>28</sup>) e picnogenol (25mg nas refeições, 3 vezes ao dia por 30 dias<sup>27</sup>); clareador: extrato de romã (200 mg/dia<sup>26</sup>).

Faz-se necessária a realização de mais estudos científicos para que seja firmada uma dietoterapia concreta.

**Tabela 2 – Possíveis ações de alimentos e nutrientes no melasma.**

Investigadores/Estudo	Alimento/Nutriente	Correlação no Melasma
Schneider & Fernandes <sup>20</sup> 2009 Pujol <sup>21</sup> 2011	Carotenoides, tocoferóis, ácido ascórbico, flavonoides, selênio, polifenóis e ômega 3	Proteção contra a radiação UV e lesões cutâneas
Wanick et al. <sup>22</sup> 2011	Antioxidantes orais ( $\beta$ -caroteno, licopeno e <i>Lactobacillus johnsonii</i> )	Melhora ou estabilidade clínica do melasma no verão, como tratamento auxiliar na proteção solar
Handog et al. <sup>23</sup> 2009	Procianidina + vitaminas A, C e E	Redução significativa do grau de pigmentação
Yamakoshi et al. <sup>24</sup> 2004	Extrato de semente de uva	Suprime a formação do pigmento de melanina
Yoshimura et al. <sup>25</sup> 2005 Kasai et al. <sup>26</sup> 2006	Extrato de romã ( <i>Punica granatum</i> )	Clareamento da pele
Ni et al. <sup>27</sup> 2002	Pycnogenol	Antioxidante e anti-inflamatório, que protege contra a radiação UV
Gonzalez et al. <sup>28</sup> 2011 Gonzalez et al. <sup>29</sup> 2007 Middelkamp-Hup et al. <sup>30</sup> 2004	<i>Polypodium leucotomos</i>	Antioxidante e anti-inflamatório (suprime a expressão de moléculas pró-inflamatórias e marcadores, por exemplo, TNF-alfa e iNOS) Bloqueio do efeito deletério da radiação UV Fotoprotetor, diminuindo o eritema, queimaduras solares, danos ao DNA, hiperproliferação epidérmica, infiltração dérmica de mastócitos, preservação de células de Langerhans e redução da vasodilatação
Song et al. <sup>31</sup> 2011	Ginseng vermelho	Imunomodulação, antioxidante, antienvhecimento e anti-inflamatório. Inibe a tirosinase na síntese de melanina

## REFERÊNCIAS

1. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-35.
2. Ritter CG. Melasma extra-facial: avaliação clínica, histopatológica e imuno-histoquímica em estudo caso-controle [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. 2011.
3. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5(4):247-53.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):549-58.
5. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Normal skin color and General Considerations of Pigmentary Disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p.936-44.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-97.
7. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):87-94.
8. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol*. 2007;82(6):529-34.
9. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):228-37.
10. Freitag FM. Aspectos clínicos, gravidade da doença e impacto na qualidade de vida de mulheres com melasma atendidas em um hospital universitário do sul do Brasil [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; 2007.
11. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, Vuković A, Tuckar N, Herman R, et al. Chloasma: the mask of pregnancy. *Coll Antropol*. 2008;32 Suppl 2:139-41.
12. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):303-9.
13. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(5):463-5.
14. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;199(3):1407-12.
15. Hassun KM, Bagatin E, Ventura KF. Melasma. *Rev Bras Med*. 2008; 65:11-6.
16. Yen FL, Wang MC, Liang CJ, Ko HH, Lee CW. Melanogenesis Inhibitor(s) from *Phyllanthus nodiflora* Extract. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:8674-94.
17. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111-6.
18. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10-6.
19. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. The histopathological characteristics of male melasma: comparison with female melasma and lentigo. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):642-9.
20. Schneider AP, Fernandes SP. Antienvhecimento da pele. In: Schneider AP, ed. *Nutrição estética*. São Paulo: Atheneu; 2009.p.131-41.
21. Pujol APP. Fotoproteção oral. In: Pujol APP, ed. *Nutrição aplicada à estética*. Rio de Janeiro: Rúbio; 2011. p.281-99.
22. Wanick FBF, Zink BS, Lopes RF. Avaliação da eficácia do licopeno, betacaroteno e *Lactobacillus johnsonii* no tratamento de manutenção do melasma durante o verão: um estudo comparativo. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(4):297-301.
23. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol*. 2009;48(8):896-901.
24. Yamakoshi J, Sano A, Tokutake S, Saito M, Kikuchi M, Kubota Y, et al. Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma. *Phytother Res*. 2004;18(11):895-9.
25. Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(12):2368-73.
26. Kasai K, Yoshimura M, Koga T, Arii M, Kawasaki S. Effects of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate extract on ultraviolet-induced pigmentation in the human skin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2006;52(5):383-8.
27. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res*. 2002;16(6):567-71.
28. Gonzalez S, Gilaberte Y, Philips N, Juarranz A. Fernblock, a nutritional with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. *Int J Mol Sci*. 2011;12(12):8466-75.
29. Gonzalez S, Alonso-Lebrero JL, Del Rio R, Jaen P. *Polypodium leucotomos* extract: a nutraceutical with photoprotective properties. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(7):475-85.
30. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):910-8.
31. Song M, Mun JH, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Korean red ginseng powder in the treatment of melasma: an uncontrolled observational study. *J Ginseng Res*. 2011;35(2):170-5.