

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

MILENE RAQUEL MARTINS CAMPERLINGO

**O PAPEL DOS NUTRACÊUTICOS NO GERENCIAMENTO DO MELASMA:
REVISÃO DE LITERATURA**

**SÃO PAULO
2022**

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

MILENE RAQUEL MARTINS CAMPERLINGO

**O PAPEL DOS NUTRACÊUTICOS NO GERENCIAMENTO DO MELASMA:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada para a obtenção do título de Especialista *Lato Sensu* em Harmonização Orofacial da FACSETE. Sob a coordenação do Prof^a. Inês Martins Nunes.

Docente: Prof^a. Inês Martins Nunes

**SÃO PAULO
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

Camperlingo, Milene Raquel Martins.

O papel dos nutracêuticos no
gerenciamento do melasma: revisão de
literatura / Milene Raquel Martins
Camperlingo.

44 fls.:il

Orientadora: Inês Martins Nunes

Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas –
FACSET, 2022

1. Melasma. 2. Nutracêuticos

I. Título. II. Inês Martins Nunes

FOLHA DE APROVAÇÃO



Monografia intitulada “**O papel dos nutracêuticos no gerenciamento do melasma: revisão de literatura**” de autoria da aluna Milene Raquel Martins Camperlingo.

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Dedico à minha amada família pela compreensão e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e a minha saúde!

Agradeço à minha Família pela paciência e compreensão!

Agradeço ao Instituto Sially e aos excelentes professores pelos ensinamentos!

Agradeço às amigadas que amaldiçoei nessa caminhada, que me enriqueceram como pessoa e como profissional!!

Dedico esse trabalho ao meu Pai, Mauro (*in memoriam*) que devo todo ensinamento de retidão e formação do meu caráter!

Dedico a minha Mãe, Sylvia (*in memoriam*) toda a minha força de me aprimorar e a minha persistência!

E a minha vida, dedico a eles!

Ofereço também ao meu marido Paulo e aos meus filhos: Matheus, Marcus e Marcello, por estarem sempre ao meu lado e me entenderem!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

A aparência física tem se tornado cada vez mais importante na atualidade. Desta forma, o melasma é um desafio para os profissionais de saúde estética e dermatológica, devido ao acometimento da pele fotoexposta, principalmente a face. Além disso, a dificuldade do tratamento efetivo provoca o estresse emocional e implica na qualidade de vida dos pacientes. Os avanços na intervenção desse distúrbio pigmentar incluem a administração de nutracêuticos, o híbrido de 'nutrição' e 'farmacêutico'. São compostos suplementares biologicamente ativos que oferecem benefícios à saúde em geral, retardam o processo de envelhecimento e a hiperpigmentação cutânea. O concentrado de vitaminas A, E e C, resveratrol, silimarina, zinco, selênio, ômega 3 e luteína são exemplos desses suplementos alimentares. Na condição de fotoprotetor de uso oral, os nutracêuticos atuam como antioxidantes, bloqueiam a radiação ultravioleta (UV), induzem a reparação celular e auxiliam no clareamento da pele. Esta revisão de literatura teve por objetivo selecionar os principais estudos envolvendo os nutracêuticos na perspectiva terapêutica do melasma. Para isso, foi realizado um estudo bibliográfico do tipo exploratório-descritivo, utilizando os bancos de dados PubMed, Google Acadêmico, Periódicos Capes, Research Gate e SciELO. Foram analisados 58 artigos no idioma inglês, publicados entre o período de 2017 a 2022. A consulta incluiu os descritores 'melasma', 'hiperpigmentação', 'tratamento do melasma', 'antioxidantes orais' e 'nutracêuticos'. Os principais suplementos naturais encontrados compõem o grupo das vitaminas, minerais, ácidos graxos, polifenóis, carotenoides e coenzima Q₁₀. Em suma, os resultados obtidos revelam que os nutracêuticos atuam como antioxidantes orais que protegem a pele, impedindo a ação dos radicais livres e o estresse oxidativo. A administração desses bioativos pode complementar as principais terapias estabelecidas e o uso de fotoprotetores tópicos, além de ser um recurso alternativo para a profilaxia e gerenciamento do melasma.

Palavras-chave: melasma, nutracêuticos, antioxidantes, fotoprotetores.

ABSTRACT

Physical appearance has become increasingly important nowadays. Thus, melasma is a challenge for aesthetic and dermatological health professionals, due to the involvement of photo exposed skin, especially the face. In addition, the difficulty of effective treatment causes emotional stress and affects the quality of life of patients. Advances in the intervention of this pigmented disorder include the administration of nutraceuticals, the hybrid of 'nutrition' and 'pharmaceutical'. They are biologically active supplementary compounds that offer general health benefits, delay the aging process and skin hyperpigmentation. The concentrate of vitamins A, E and C, resveratrol, silymarin, zinc, selenium, omega 3 and lutein are examples of these dietary supplements. As a sunscreen for oral use, nutraceuticals act as antioxidants, block ultraviolet radiation, induce cell repair, and help to lighten the skin. This literature review aimed to select the main studies involving nutraceuticals in the therapeutic perspective of melasma. For this, an exploratory-descriptive bibliographic study was carried out, using PubMed, Google Scholar, Capes Periodicals, Research Gate and SciELO databases. We analysed 58 articles in English, published between 2017 and 2022. The query included the descriptors 'melasma', 'hyperpigmentation', 'melasma treatment', 'oral antioxidants' and 'nutraceuticals'. The main natural supplements found comprise the group of vitamins, minerals, fatty acids, polyphenols, carotenoids, and coenzyme Q 10. In short, the results obtained reveal that nutraceuticals act as oral antioxidants that protect the skin, preventing the action of free radicals and oxidative stress. The administration of these bioactives can complement the main established therapies and the use of topical sunscreens, in addition to being an alternative resource for the prophylaxis and management of melasma.

Keywords: melasma, nutraceuticals, antioxidants, photoprotectors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Padrões clínicos de distribuição da hiperpigmentação no melasma facial.....	16
Figura 2 - Escala de Fitzpatrick de acordo com o fototipo e a pigmentação da pele.	19
Figura 3 - O aumento da pigmentação epidérmica é característico do melasma.	21
Figura 4 - Melanócitos na epiderme.....	23
Figura 5 - Melasma epidérmico.....	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS	Ácido ortossilícico
CoQ ₁₀	Coenzima Q ₁₀
DHA	Ácido docosahexaenóico
DOPA	Diidroxifenilalanina
EPA	Ácido eicosapentaenóico
GAIS	Escala Global de Melhoria Estética
IPL	Luz intensa pulsada
MELASQoL	Melasma Quality of Life Scale
mMASI	Índice de Gravidade da Área de Melasma Modificado
MMST	Monometilsilanetriol
M-OSA	Maltodextrina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
Se	Selênio
UV	Ultravioleta
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVO	14
3. METODOLOGIA	15
4. DESENVOLVIMENTO	16
4.1 Definição de melasma e apresentação clínica	16
4.2 Epidemiologia	17
4.3 Etiologia e fisiopatologia	18
4.4 Histologia da pele	20
4.5 Queratinócitos e melanócitos	22
4.6 Melanina	23
4.7 Melanogênese	24
4.8 Tipos de melasma.....	25
4.9 Diagnóstico do melasma.....	25
4.10 Tratamentos tópicos e sistêmicos	26
5.1 Nutracêuticos.....	28
5.1.1 Vitaminas.....	29
5.1.2 Minerais	31
5.1.3 Ácidos graxos	32
5.1.4 Polifenóis	33
5.1.5 Carotenoides	35
5.1.6 Coenzima Q ₁₀	36
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO	40
8. REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

O melasma é uma doença crônica caracterizada por hiperpigmentação de áreas da pele que estão frequentemente expostas à luz solar como o rosto, pescoço ou braços (BANDYOPADHYAY, 2009). É um distúrbio multifatorial associado à diversos fatores como idade, sexo, exposição à radiação ultravioleta, métodos contraceptivos, função da tireóide, gravidez, genética, medicamentos, ocupação, fototóxicos, fotoalérgicos, hormônios, dentre outros. O tratamento ainda é muito discutido devido ao conhecimento limitado da patogênese, cura incompleta, efeitos colaterais e históricos de remissão (ALIFA; HAMZAH; E. LADI, 2021).

Recentemente, há uma tendência na implementação de produtos bioativos na dieta com resultados relevantes para o tratamento do melasma. Os nutracêuticos são suplementos alimentares que favorecem o gerenciamento da saúde cutânea com potencial para o controle do fotoenvelhecimento e da hiperpigmentação. São formados por compostos naturais que envolvem variadas fontes de alimento, mecanismos de ação, naturezas químicas e garantem benefícios específicos para a saúde. Incluem vitaminas, minerais, fitoquímicos, fibra alimentar, prebióticos, probióticos, ácidos graxos, aminoácidos, peptídeos, carotenóides e especiarias com grande potencial antioxidante (CHÁVEZ-MENDOZA; SÁNCHEZ, 2017).

A ruptura do equilíbrio oxidante-antioxidante é uma característica associada ao melasma (LEE et al., 2002; SARKAR et al., 2013). A capacidade antioxidante das células, em especial dos melanócitos, é sobreposta na presença de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS). Estes produtos são originados de fatores externos, como radiação UV e poluição, ou disfunção metabólica interna e podem causar danos às células (PIZZINO *et al.*, 2017). Além disso, contribuem para a senescência das células e degradação da matriz extracelular envolvidos no envelhecimento prematuro da pele (GU *et al.*, 2020; KAMMEYER; LUITEN, 2015). Portanto, foi sugerido que os ingredientes com capacidade de eliminar diretamente esses metabólitos ou aumentar a capacidade antioxidante das células participam da manutenção da homeostase da pele (BAEK; LEE, 2016; BOO, 2020).

A administração oral de moléculas naturais e minerais com base nos nutracêuticos tem sido relatada por melhorar a saúde da pele. A propriedade antioxidante de muitos compostos naturais que possuem diversas atividades biológicas e moleculares protege a pele da produção de ROS, pigmentação excessiva, resposta inflamatória, rugas dérmicas e melhoram as propriedades da barreira cutânea. Os resultados abrangem desde a camada interna até a dérmica e as camadas estruturais e funcionais externas da pele, fornecendo proteção contra o fotoenvelhecimento causados por danos induzidos pela radiação ultravioleta (UV) (ANUNCIATO; DA ROCHA FILHO, 2012; PAPPAS; LIAKOU; ZOUBOULIS, 2016; SCHAGEN *et al.*, 2012).

Neste contexto, justificamos esta revisão de literatura acerca da terapia emergente dos nutracêuticos, no intuito de apresentar alternativas para atingir distúrbios do fotoenvelhecimento e hiperpigmentação melânica a partir de componentes derivados de micronutrientes dos alimentos e elementos naturais.

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura acerca da hiperpigmentação cutânea decorrente do melasma, contemplando os principais nutracêuticos utilizados para tratamento na atualidade, de modo a auxiliar a prática clínica dos profissionais de saúde estética para uma abordagem multifatorial da doença.

3. METODOLOGIA

Este estudo buscou realizar uma revisão de literatura com abordagem da hiperpigmentação decorrente do melasma sob a perspectiva dos principais tratamentos nutracêuticos implementados na atualidade. Trata-se de uma revisão bibliográfica mediante pesquisa realizada nos bancos de dados PubMed, Google Acadêmico, Periódicos Capes, Research Gate e SciELO. Os descritores utilizados para a seleção foram: melasma, hiperpigmentação, tratamento do melasma, antioxidantes orais e nutracêuticos. No total, foram incluídos 58 artigos com as principais temáticas, selecionados de acordo com os critérios citados a seguir.

1) Critérios de inclusão:

- a) Artigos originados de estudos *in vivo* e *in vitro*;
- b) artigos de revisão;
- c) publicações disponíveis no idioma inglês;
- d) publicações acerca dos nutracêuticos do período de 2017 a 2022.

2) Critérios de exclusão

- a) Foram suprimidos da revisão dissertações, teses, trabalhos publicados em anais de eventos e capítulo de livros.
- b) artigos com abordagem de tratamentos exclusivamente tópicos ou com compostos sintéticos.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Definição de melasma e apresentação clínica

Os distúrbios pigmentares incluem as alterações na cor da pele devido ao aumento ou diminuição da produção de pigmento, como nos casos de melasma, vitiligo e sardas. O melasma, anteriormente conhecido como cloasma ou máscara da gravidez, é uma dermatose crônica, adquirida e comum, caracterizada pela hiperpigmentação cutânea. Apresenta manchas com tons marrons a marrom-acinzentadas, geralmente simétricas (SANCHEZ *et al.*, 1981). São localizadas em áreas da pele fotoexpostas, principalmente, na região centrofacial, distribuídas nas bochechas, nariz, testa e lábio superior, identificada em aproximadamente 50% a 80% dos casos (TAMEGA *et al.*, 2013). Além disso, na região malar, sobre o nariz e bochechas malar ou no padrão mandibular, entre a mandíbula e o queixo. Menos frequentemente, observa-se na região extrafacial, nas extremidades superiores, como antebraços e costas (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017; SARMA *et al.*, 2017). Padrões clínicos de distribuição da hiperpigmentação facial decorrente do melasma está representado na figura 1.

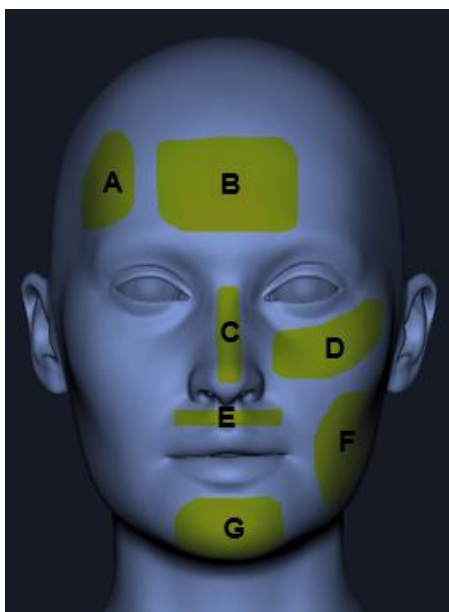


Figura 1. Padrões clínicos de distribuição da hiperpigmentação no melasma facial. As áreas sombreadas indicam as regiões de ocorrência frequente de melasma: (A) temporal, (B) frontal, (C) nasal, (D) zigomático, (E) supralabial, (F) mandibular e (G) mentoniana. (Fonte: Adaptado de WU; ANTONY; MAYROVITZ, 2021).

4.2 Epidemiologia

Convencionalmente, a prevalência global do melasma é de aproximadamente 1%, entretanto, existem populações de risco que podem variar entre características étnicas, indivíduos com pele mais escura e níveis de exposição aos raios ultravioletas de acordo com a localização geográfica. Neste grupo, os estudos epidemiológicos estimaram as taxas de prevalência entre 9% e 50% (NEAGU *et al.*, 2022). Particularmente, a população da América Latina apresentou de 9% a 30%, enquanto no Sudeste Asiático e etnia do Sul da Ásia, aproximadamente 40% (DOOLAN; GUPTA, 2021). As taxas de prevalência e incidência do melasma não são fidedignas, pois muitos estudos utilizaram como base os números de pacientes que acessaram clínicas dermatológicas, excluindo aqueles com a manifestação da doença de forma leve, não diagnosticados ou com diagnóstico equivocado. Nesta metodologia o cálculo ideal de indivíduos afetados estaria subestimado.

O aspecto clínico da doença ocorre de forma semelhante em ambos os gêneros, contudo, há predominância do sexo feminino quando comparadas mulheres em idade reprodutiva com homens da mesma idade, apresentando 90% e 10%, respectivamente (SARKAR *et al.*, 2010). O que corroborou com os dados da pesquisa realizada na Índia, que incluiu 957 pacientes com melasma durante um período de 5 anos e mostrou uma maior frequência de indivíduos do sexo feminino (KUMARAN *et al.*, 2021). Estudos no Brasil e Cingapura apontaram que as mulheres apresentam melasma com mais frequência que os homens, numa proporção de 39:1 e 21:1, respectivamente (ALIFA; HAMZAH; LADI, 2021). Os principais fatores de risco para as mulheres envolvem a influência dos hormônios sexuais femininos, como o estrogênio e a progesterona, a gravidez, a exposição solar e os anticoncepcionais hormonais. Enquanto para o gênero masculino geralmente são causados pela exposição ao sol, trabalho ao ar livre e histórico de doenças da família do melasma (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

A idade do surgimento das manchas pode variar entre 20 e 40 anos (OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017), embora relatos evidenciem casos iniciados na adolescência (BECKER *et al.*, 2017; HANDEL; MIOT; MIOT,

2014). Devido ao frequente acometimento da face e dificuldade de resposta terapêutica efetiva, os pacientes com melasma estão sujeitos ao impacto psicossocial significativo com redução na qualidade de vida. Muitos relatam vergonha, diminuição da autoestima, anedonia, interferência nas relações interpessoais e na produtividade do trabalho (BECKER *et al.*, 2017).

4.3 Etiologia e fisiopatologia

A patogênese do melasma não está completamente elucidada, embora tenha sido reconhecida como um distúrbio do fotoenvelhecimento. Os fatores etiológicos favorecem o estímulo da angiogênese a partir de mediadores vasculares que induzem a ativação dos melanócitos (PASSERON; PICARDO, 2018). Além da exposição à radiação UV, são considerados fatores etiológicos a predisposição genética, gravidez, contraceptivos orais, terapias hormonais, autoimunidade tireoidiana, ingredientes cosméticos e drogas fototóxicas estão envolvidos (GRIMES; YAMADA; BHAWAN, 2005). (49) Os diferentes fatores de exposição afetam geneticamente indivíduos predispostos, como observada a ocorrência de 40% a 60% entre familiares (HOLMO *et al.*, 2018; PASSERON; PICARDO, 2018). São aproximadamente 279 genes envolvidos no desenvolvimento do melasma (KANG *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2012), incluindo a genética como um fator preponderante na hiperpigmentação.

A produção de melanina pelos melanócitos, conhecida como melanogênese, pode ser estimulada quando a luz UV penetra na epiderme aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (PASSERON; PICARDO, 2018). Os comprimentos de onda mais curtos, como as luzes azul e roxa, induzem a hiperpigmentação, principalmente em tipos de pele com tons mais escuros (BOUKARI *et al.*, 2015). A tonalidade da pele está entre os fatores mais críticos de sensibilidade aos raios UV. A “Escala Fitzpatrick” foi desenvolvida na década de 1970 pelo médico de mesmo nome que formatou uma escala semiquantitativa dividida em seis categorias de pigmentação ou fototipo, que descrevem a cor da pele pela pigmentação e sensibilidade à radiação UV (Figura 2). Sabidamente, a exposição solar tem efeito cumulativo e provoca o aumento da pigmentação da pele a longo prazo. Outrossim, os danos térmicos

provocados pela exposição ocupacional prolongada ao calor podem ser tão prejudiciais quanto os raios UV.

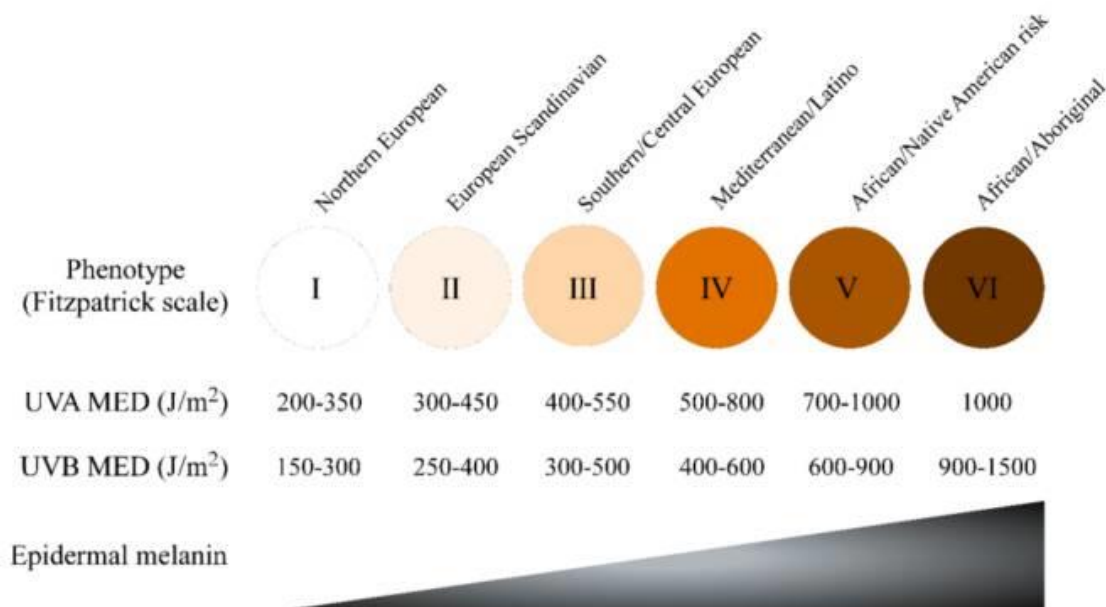


Figura 2. Escala de Fitzpatrick de acordo com o fototipo e a pigmentação da pele. A Dose Eritematosa Mínima (MED) é um método quantitativo para relatar a quantidade de UV, particularmente UVB, necessária para induzir queimaduras solares na pele 24 a 48 h após a exposição, determinando eritema (vermelhidão) e edema (inchaço) como desfechos. Fonte: PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2018.

O histórico familiar de melasma sugere uma predisposição genética, uma vez que cerca de 60% dos pacientes relataram caso positivo na família (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014; RITTER *et al.*, 2013). As características hormonais, alteradas durante a gravidez, administração de anticoncepcionais orais, dispositivos intrauterinos, implantes e terapias hormonais na menopausa modificam os níveis de estrogênio e progesterona, que possuem receptores específicos na pele (FILONI; MARIANO; CAMELI, 2019; LEE, 2015; OGBECHIE-GODEC; ELBULUK, 2017). Especificamente, nos casos de melasma extrafacial, as manchas localizadas no antebraço foram associadas ao uso de tratamento tópico para reposição de estrogênio no período perimenopausal (RITTER *et al.*, 2013). Em alguns casos durante a gravidez, o melasma pode curar espontaneamente dentro de alguns meses.

Os hormônios adrenocortisol e hormônios sexuais podem ativar os melanócitos e aumentar a melanogênese (BANDYOPADHYAY, 2009). Alguns medicamentos de ação sistêmica, como antiepiléticos, antimaláricos, antipsicóticos e citotóxicos/antineoplásicos (LEE, 2015) e, cosméticos sabonetes

perfumados também podem ter efeito fototóxico e induzir a hiperpigmentação (DOOLAN; GUPTA, 2021).

4.4 Histologia da pele

A pele é o órgão mais extenso do corpo, recobrendo toda a superfície corporal externa. Exerce diversas funções, tais como impermeabilidade, proteção contra a invasão de microorganismos, traumas mecânicos e químicos e danos causados pela luz UV; preserva a homeostase do corpo regulando a temperatura e a perda de água, desempenha funções endócrinas e exócrinas; e permite a sensibilidade ao toque, calor, frio e dor através de receptores específicos (HANI; MANDY; SANDEEP, 2017).

A cor da pele é resultado de uma combinação de fatores que dependem da condição da camada córnea e da quantidade de pigmentos envolvidos. A variação da espessura das células da derme e epiderme contribuem para os tons de branco a amarelo. Assim como a hemoglobina e a quantidade, dilatação, oxigenação e proximidade dos vasos sanguíneos da superfície da pele conferem tons de roxo a azulado. Juntamente com a melanina, os carotenoides amarelos presentes na hipoderme compõem a coloração (DÜRKS GONCHOROSKI; MÁRCIA CÔRREA, 2005).

Histologicamente, a pele é formada pelas camadas da epiderme, derme e uma fáscia subcutânea mais profunda, chamada hipoderme (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014). A epiderme é formada por cinco camadas de células com cerca de 10 a 20 μm , denominadas camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. É composta por queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Mekel. A derme está subjacente à epiderme, sendo composta basicamente por tecido conjuntivo, que envolve glândulas, folículos pilosos, músculos, neurônios sensoriais, nervos e vasos sanguíneos (HANI; MANDY; SANDEEP, 2017). Já a hipoderme é um tecido conjuntivo frouxo, localizado abaixo da derme (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014) e acima da camada muscular, que contém lóbulos adiposos, juntamente com alguns apêndices da pele, como folículos pilosos, neurônios sensoriais e vasos sanguíneos (HANI; MANDY; SANDEEP, 2017).

A análise histopatológica da pele com melasma apresentou alterações que podem estar relacionadas à patogênese da doença. Na derme, os danos incluem ruptura da membrana basal, melanócitos pendentes, presença de melanófagos e mastócitos, fator de células-tronco, neovascularização e elastose solar (PHANSUK *et al.*, 2022). Este último é uma condição característica do fotoenvelhecimento que foi observada em 93% dos casos de pele com hiperpigmentação melânica (TORRES-ÁLVAREZ *et al.*, 2011). Ademais, foram associadas às regiões fotoenvelhecidas irregularidades na matriz extracelular, aumento de mastócitos, e consequente liberação de histamina, que teria ação estimulante na melanogênese. A histamina induz a produção de melanina e provoca a proliferação e migração de melanócitos para o local afetado pelo melasma (KIM; LEE, 2010).

O aumento da pigmentação epidérmica tem sido demonstrado consistentemente, observada a deposição de melanina em todas as camadas da epiderme na comparação da pele normal e pele afetada. Adicionalmente, há a presença de macrófagos que fagocitam a melanina na derme, denominados melanófagos (Figura 3).

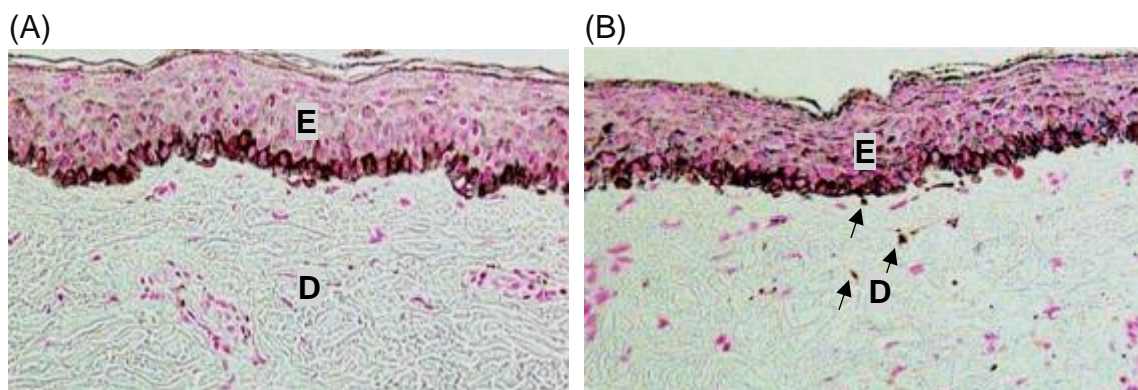


Figura 3. O aumento da pigmentação epidérmica é característico do melasma. Coloração de Fontana-Masson em pele normal perilesional (A) em comparação com hiperpigmentação distribuída entre as camadas epidérmicas em maior volume na lesão (B) Presença de melanófagos na derme da pele lesionada (setas). E: epiderme; D: derme. Fonte: KANG; ORTONNE, 2010.

4.5 Queratinócitos e melanócitos

A epiderme é constituída majoritariamente por queratinócitos com característica de renovação contínua distribuídos entre as camadas. São células robustas, que tem o potencial de responder e resistir ao stress, à sinalização de morte celular e à eliminação de células danificadas e comprometidas, visando a restauração de uma barreira epidérmica funcional. Os queratinócitos epidérmicos têm um papel imunoestimulador na comunicação com as células da imunidade epidérmica. Estes expressam moléculas de adesão à superfície com funções receptoras que transmitem sinais internos e externos às células.

Os melanócitos são células encontradas principalmente na epiderme, cabelo e olhos, contudo foram encontradas também no ouvido interno, meninges do cérebro, coração e outros tecidos (DILSHAT; VU; STEINGRÍMSSON, 2021). Especificamente, os melanócitos epidérmicos estão presentes na epiderme e na matriz e na bainha radicular externa dos folículos pilosos. De natureza dendrítica, os melanócitos possuem numerosos prolongamentos e citoplasma composto por organelas especializadas relacionadas aos lisossomos chamados melanossomos, onde ocorre a síntese e deposição da melanina. As extremidades dos prolongamentos dos melanócitos são fagocitadas pelos queratinócitos para a transferência dos melanossomos em desenvolvimento e seu conteúdo de melanina (MIOT, et al., 2009). A interação entre queratinócitos e melanócitos com a produção de melanossomos está representada na Figura 4.

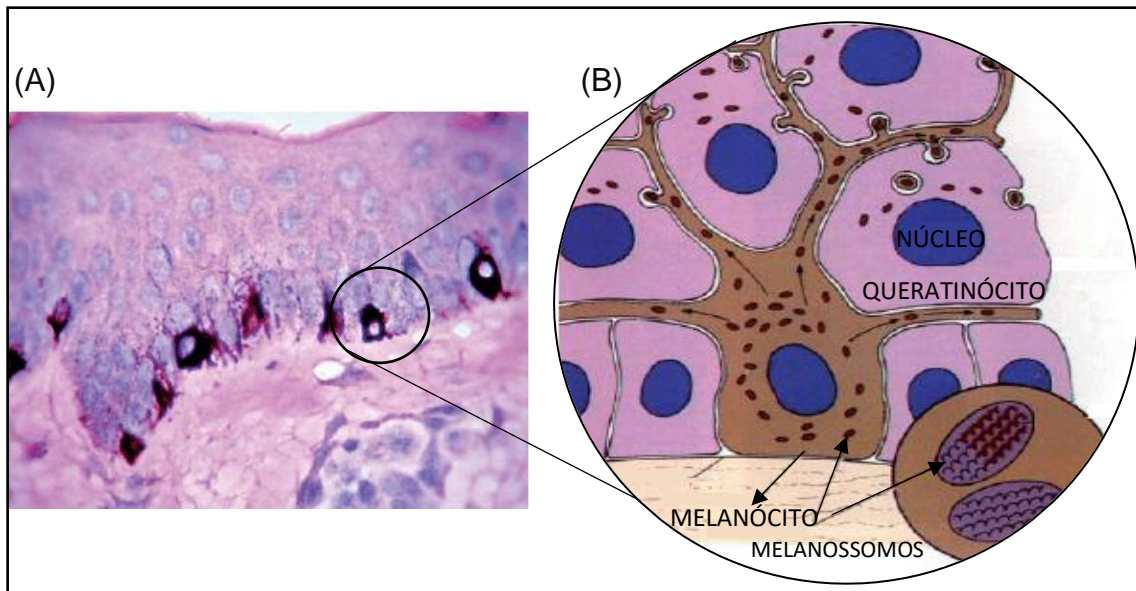


Figura 4. Melanócitos na epiderme. (A) Fotomicrografia de secção histológica imunomarcada com Melan-A e corada com Giemsa, 1000x. (B) Exemplificação da produção e distribuição de melanina na epiderme pelos melanossomos. Fonte: Adaptado de MIOT, et al., 2009.

4.6 Melanina

A melanina compõe uma classe única de pigmentos encontrados em toda a biosfera, incluindo animais, vegetais, fungos e bactérias. Originada da palavra grega 'melanos', que significa preto, as melaninas possuem uma diversidade de cores que variam de preto e marrom a amarelo e vermelho. De acordo com a fonte e as propriedades físico-químicas, os tipos de melanina variam entre eumelanina, feomelanina, neuromelanina, alomelanina e piomelanina (CORDERO; CASADEVALL, 2020). Os dois tipos encontrados em mamíferos são a eumelanina, preta insolúvel e feomelanina, amarelo-avermelhada solúvel. As proporções de ambos os pigmentos são responsáveis pelas diferenças na cor da pele e do cabelo. Além disso, a melanina contribui para a regulação da homeostase epidérmica, tem a função de proteger a pele contra as lesões causadas pela luz UV e pelos radicais livres gerados por esta exposição (SWALWELL *et al.*, 2012).

A luz UV é uma radiação ionizante formada por ondas de alta energia que retira elétrons da matéria. É classificada em UVA de onda longa de 320 a 400 nm, UVB de onda média de 280 a 320 nm e UVC de onda curta de 100 a 280 nm. As ondas UVA atingem a superfície terrestre, entretanto a maior parte da

radiação é absorvida pela camada de ozônio, atravessando apenas 0,3% da UVB. Na pele, a UVA é absorvida pela derme, enquanto a UVB é absorvida praticamente por toda a epiderme (EIMPUNTH; WANITPHADEEDECHA; MANUSKIATTI, 2013).

Os radicais livres são átomos ou moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na sua camada mais externa, tornando-os reativos. Estes elétrons podem emparelhar com moléculas naturais em células saudáveis, causando alterações prejudiciais ao DNA e às proteínas, peroxidação de lipídios e o consequente dano estrutural da pele (SCHWARTZ *et al.*, 2016).

A melanina tem propriedade antioxidante, processa a energia da radiação UV e converte-a em calor, eliminando também as moléculas intracelulares ionizadas, como as espécies reativas de oxigênio. Os níveis controlados de melanina são benéficos à pele, em contrapartida, sua produção exacerbada ocasiona no acúmulo dos grânulos na pele e desencadeia a hiperpigmentação adquirida, a exemplo do melasma (SWALWELL *et al.*, 2012).

4.7 Melanogênese

De forma simplista, a melanogênese é considerada o processo de síntese da melanina nos melanócitos. Entretanto, trata-se de um processo amplo que envolve a formação, transporte e transferência dos melanossomos para os queratinócitos, além do metabolismo da melanina (OHBAYASHI; FUKUDA, 2020). A melanina é um polímero complexo produzido durante a conversão do aminoácido tirosina em diidroxifenilalanina (DOPA) pela enzima tirosinase e depois metabolizada em dopaquinona. Posteriormente, os grânulos de melanina produzidos nos melanócitos são transferidos para o citoplasma dos queratinócitos basais (HANI; MANDY; SANDEEP, 2017).

Os raios ultravioletas interferem significativamente no estímulo à pigmentação da pele, pois aumenta o tamanho dos melanócitos, intensifica a atividade da tirosinase e ativa a produção de hormônios. A exemplo das ondas UVB que induzem a produção de hormônios estimulantes dos melanócitos (α - MSH) e adrenocorticóides (ACTH) nos melanócitos e queratinócitos (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

4.8 Tipos de melasma

De acordo com os níveis de deposição de melanina na pele foram classificados os três diferentes tipos de melasma, epidérmicos, dérmicos e mistos (DOOLAN; GUPTA, 2021). Na melanose epidérmica o aumento da melanina ocorre predominantemente na epiderme, enquanto na melanose dérmica é característica a concentração perivascular e, no melasma misto é observada uma pigmentação moderada na epiderme e a presença de macrófagos (BARBOSA; GUEDES, 2018).

Existem parâmetros que conferem pontuação para avaliar de forma quantitativa o impacto do melasma, são eles o Índice de Gravidade da Área de Melasma Modificado (mMASI); o MELASQoL (Melasma Quality of Life Scale), escala que afere melhorias na qualidade de vida dos pacientes; a Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) e índices colorimétricos (LIMA *et al.*, 2021).

4.9 Diagnóstico do melasma

O aspecto típico do melasma facilita o diagnóstico, que usualmente é direto e definido clinicamente. O exame clínico pode ser realizado a partir da dermatoscopia e utilização da lâmpada de Wood, considerado um método simples e não invasivo, para determinar o nível de deposição de melanina na pele. A lâmpada de Wood é um dispositivo barato que emite luz negra UVA em uma sala escura para evidenciar a área hiperpigmentada (PONKA; BADDAR, 2012). Nos casos de melanose epidérmica, geralmente, a luz se apresenta mais acentuada em relação à melanose dérmica, quando a luz está ausente.

Na avaliação dermatoscópica, o melasma epidérmico apresenta pigmentação principalmente na cor marrom, com ilhas dispersas de rede reticular marrom e finos grânulos escuros espalhados na superfície. O melasma dérmico exibe cor marrom-acinzentada, aparentemente mais uniforme e padrão reticuloglobular, telangiectasia e estruturas arquiviformes (SONTHALIA; JHA; LANGAR, 2017). E o melasma misto configura as características dos subtipos epidérmico e dérmico (Figura 5).

Adicionalmente, pode ser realizada uma biópsia de pele para confirmar o diagnóstico ou discriminar um diagnóstico diferencial, utilizando microscopia confocal de refletância para análise em nível celular (DOOLAN; GUPTA, 2021).

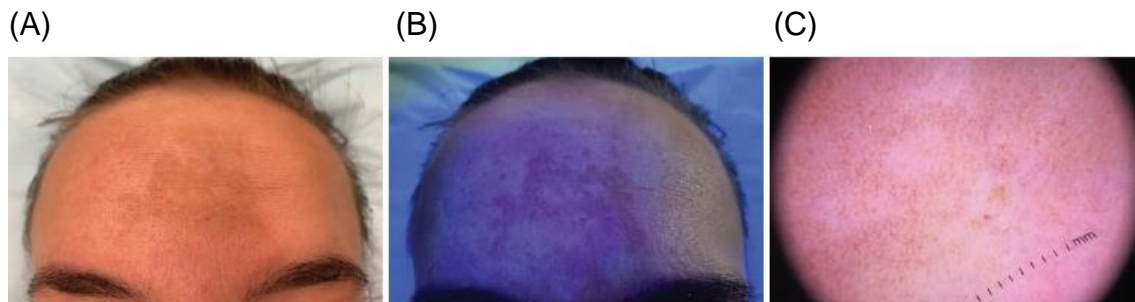


Figura 5. Melasma epidérmico. (A) Hiperpigmentação da frente. (B) Exame com lâmpada de Wood mostrando acentuação do pigmento (C) Dermatoscopia revelando uma rede reticular marrom pigmentada com telangiectasia. Fonte: GUPTA et al., 2010.

4.10 Tratamentos tópicos e sistêmicos

A ampla variedade de fatores etiológicos e mecanismos patológicos associados ao melasma dificulta o manejo clínico, resultando em resistência ao tratamento e altas taxas de recorrência. Normalmente, as terapias ocorrem em períodos extensos e necessitam de manutenção contínua (DOOLAN; GUPTA, 2021). As modalidades terapêuticas são definidas de acordo com o tipo de melasma, períodos de administração e possíveis efeitos colaterais relacionados aos agentes de tratamento, considerando também a preferência do paciente. A abordagem multimodal com a combinação de terapias tem sido frequente na tentativa de controlar a produção de pigmentos para alcançar o equilíbrio e a remissão da doença (SARMA *et al.*, 2017). Devido à alta taxa de recorrência, os tratamentos de manutenção são essenciais, indicando uma proteção luminosa rigorosa para prevenir as recidivas que caracterizam essa condição crônica.

Embora seja considerada uma patologia sem cura universal, as terapias voltadas para amenizar o melasma tem avançado e são mais acessíveis à população. Estão disponíveis agentes clareadores tópicos, terapias de luz e laser e bloqueadores solares para prevenção da radiação UV. Contudo, o clareamento incompleto e a falha terapêutica ainda geram frustrações nos usuários e podem estar associados a diversos fatores (OGBECHIE-GODEC;

ELBULUK, 2017). São fatores de mau prognóstico fototipos de pele Fitzpatrick III–V, predisposição genética e hereditária, histórico de intervenções como lasers e microagulhamento, resistência ao tratamento acima de dois anos, autotratamento com esteróides tópicos a longo prazo, resistência e uso prolongada da hidroquinona e melasma do tipo misto (DOOLAN; GUPTA, 2021).

Os agentes terapêuticos tópicos ou sistêmicos mais comuns têm como alvo inibir a produção de melanina, diminuindo a melanogênese e a proliferação de melanócitos (GRIMES *et al.*, 2018). Entretanto, segregar o tratamento da pele afetada para não causar danos à pele normal é uma condição dificultosa, principalmente nos casos em que a terapia estimula a hiperpigmentação pós-inflamatória, como a utilização de peelings químicos e lasers (DOOLAN; GUPTA, 2021). Os sistemas de luz intensa pulsada (IPL) alcançam o melasma epidérmico e dérmico simultaneamente e são mais eficazes quando combinados a agentes tópicos agressivos, que podem causar hiperpigmentação (DOOLAN; GUPTA, 2021; TRIVEDI; YANG; CHO, 2017). Ademais, quando comparado com outras modalidades, a utilização do laser, apresenta um maior risco de recidiva e resistência ao tratamento (TRIVEDI; YANG; CHO, 2017).

Abordagens tópicas como a hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico e ácido tranexâmico demonstraram reduzir significativamente o melasma e devem ser considerados antes de peelings químicos ou terapia a laser (GRIMES; YAMADA; BHAWAN, 2005). A formulação de hidroquinona, tretinoína e dexametasona em uma base cremosa resultou na melhora ou eliminação de até 60-80% dos pacientes tratados (DOOLAN; GUPTA, 2021) e ainda é considerado o padrão-ouro no tratamento do melasma (RODRIGUES; PANDYA, 2015). Uma recente meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de ácido tranexâmico oral para melasma adulto mostrou eficácia e segurança significativas (FENG; SU; XIE, 2021), somado ao baixo custo e facilidade de prescrição na prática geral. Todavia deve ser considerada a dosagem, efeitos colaterais e precauções antes da administração, uma vez que uso tópico não se mostrou totalmente eficaz (DOOLAN; GUPTA, 2021).

Somente o tratamento da hiperpigmentação não é suficiente para um resultado duradouro, pois o melasma é reconhecido como um distúrbio do fotoenvelhecimento que resulta na estimulação da melanina (SARKAR *et al.*, 2019). Portanto, é recomendada, adicionalmente, a utilização de protetor solar

de amplo espectro e chapéu durante o tratamento para reforçar os resultados e minimizar a recidiva, atentando para o risco de irritação da pele por esses produtos. A camuflagem cosmética com o uso de maquiagem é considerada um método adjuvante que ajuda a disfarçar a hiperpigmentação e tem sido uma alternativa devido à disponibilidade, custo, facilidade de aplicação, aceitação estética e correspondência de cores (RODRIGUES; PANDYA, 2015). Outras intervenções têm sido relevantes, inclusive terapias orais com suplementos dietéticos na tentativa de eliminar e controlar o melasma (MAHMOUD *et al.*, 2010; SHETH; PANDYA, 2011).

5.1 Nutracêuticos

A utilização de especiarias e produtos naturais com propriedades curativas são difundidas historicamente pelo conhecimento popular. O avanço científico permitiu a investigação e utilização de diversas substâncias de origem vegetal ou não na pesquisa de nutrição e saúde humana (PENSON; BANACH, 2021). O termo 'nutracêutico' foi originado por DeFelice em 1989 como o conjunto das palavras “nutriente” e “farmacêutico”. Segundo ele, a definição de nutracêutico inclui alimentos, ou parte dele que beneficia a saúde de modo preventivo ou terapêutico (ROTH *et al.*, 2020). Diferente dos alimentos funcionais, que são consumidos na dieta na apresentação convencional, os nutracêuticos são produzidos a partir do alimento e consumidos na forma de pílulas, pós ou outros métodos que não o alimento *in natura* (FERRARI; LÜSCHER, 2016). Nesta forma de consumo é possível controlar a dose, qualidade e composição das formulações (PENSON; BANACH, 2021).

É importante ressaltar que moléculas sintéticas baseadas em alimentos naturais também não devem ser consideradas nutracêuticos. O desenvolvimento dos nutracêuticos é baseado em moléculas biológicas ativas na natureza, que compreende minerais, vitaminas, aminoácidos, compostos probióticos, peptídeos bioativos e oligossacarídeos, polifenóis vegetais, carotenoides, e ácidos graxos poliinsaturados. São formuladas de acordo com a fabricação de produtos farmacêuticos convencionais, inclusive com testes clínicos em animais e humanos que comprovam sua eficácia (CHAMPAGNE; GOMES DA CRUZ;

DAGA, 2018; GRANATO *et al.*, 2020). Esses suplementos abrangem o mercado global com arrecadação de aproximadamente US\$ 117 bilhões ao ano, que chegaria a US\$ 340 bilhões até 2024. Essa contínua expansão se deve à sua importância nutricional e terapêutica, popularidade da nutrição e volume da demanda (SACHDEVA; ROY; BHARADVAJA, 2020).

Nos últimos anos, houve um aumento do interesse científico pelos nutracêuticos pela associação a uma dieta saudável, longevidade e melhora dos distúrbios relacionados ao estilo de vida (MAKKAR *et al.*, 2020). Foi observada a capacidade destes produtos em melhorar a saúde, retardar a senescência, prevenir doenças, apoiar o bom funcionamento do corpo humano, e no tratamento de diversas doenças, como câncer, doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares (SACHDEVA; ROY; BHARADVAJA, 2020). No entanto, apesar dos resultados promissores e efeitos colaterais mínimos, seu uso descontrolado é passível de reações secundárias, portanto, devem ser estritamente regulamentados como medicamentos prescritos (PÉREZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2018).

Múltiplos fatores nutricionais e consequentes da dieta contribuem para a manutenção da integridade cutânea normal, com base nas propriedades preventivas e/ou terapêuticas em diversas condições de saúde associadas à pele. Os produtos naturais bioativos, como vitaminas e minerais, têm demonstrado inúmeros benefícios potenciais à saúde e eficácia na proteção da pele contra o envelhecimento precoce e riscos ambientais que tem relação com a hiperpigmentação presente no melasma.

5.1.1 Vitaminas

As vitaminas são um grupo de compostos com diversas estruturas químicas que são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais. Contribuem para o metabolismo celular e permitem inúmeras reações bioquímicas em vários níveis para absorção de nutrientes (GODSWILL *et al.*, 2020). A **vitamina C** ou **ácido-L-ascórbico** é altamente solúvel em água e está presente em frutas como o limão, morango, kiwi e acerola. Tem propriedades antioxidantes que protegem a pele, especialmente a epiderme, contra os efeitos da radiação UV e outros fatores ambientais (MICHALAK *et al.*, 2021). A aplicação

tópica de C protege a pele das ondas UVA (OFFORD *et al.*, 2002) e sua eficácia é aumentada quando combinada a administração da vitamina E (DARR *et al.*, 1996) e outros compostos fotoprotetores adicionais, potencializado seus efeitos fotoprotetores em comparação com as monoterapias (B; J, 2005).

A **vitamina E** é produzida exclusivamente pelas plantas (KHADANGI; AZZI, 2019) e disponíveis ao corpo humano a partir pelos alimentos, posteriormente metabolizadas no fígado e eliminadas com a bile (LEE; HAN, 2018). Desempenha um papel importante na manutenção da saúde da pele e é usada há mais de 50 anos em dermatologia. É o principal antioxidante lipossolúvel em humanos, protege a epiderme e a derme contra o estresse oxidativo induzido por fatores ambientais (MANELA-AZULAY; BAGATIN, 2009). A ingestão oral de ácido ascórbico e D-alfa-tocoferol por três meses reduziu o impacto da queimadura solar causada pelas ondas UVB, inclusive protegeu contra danos ao RNA (PLACZEK *et al.*, 2005). A vitamina C pode estar envolvida na inibição da melanogênese e contribuir para a diminuição da hiperpigmentação (PANICH *et al.*, 2011), tal como a vitamina E, também utilizada no tratamento do melasma (CHOI *et al.*, 2010). Entretanto, a literatura disponível sobre a eficácia do uso sistêmico e tópico da vitamina E é extensa, com resultados contraditórios que relatam melhora na aparência da pele ou sem efeito perceptível (MANELA-AZULAY; BAGATIN, 2009).

A **vitamina B3**, também conhecida como niacinamida ou amida do ácido nicotínico é uma vitamina solúvel em água de origem exógena consumida em carnes, fígado, vegetais de folhas verdes, trigo, aveia, óleo de palmiste, legumes, fermento, cogumelos, nozes, leite, peixe, chá e café (WOHLRAB; PHYSIOLOGY; 2014). No campo da dermatologia, muitos estudos sobre a vitamina B3 e seus análogos têm sido associados à prevenção e tratamento de câncer, acne vulgar, psoríase, cicatrização de feridas e distúrbios de pigmentação (BALLOTTI; HEALY; BERTOLOTTO, 2019; SNAIDR; DAMIAN; HALLIDAY, 2019). Estudo com co-cultura de melanócitos e queratinócitos relatou uma diminuição significativa do conteúdo de melanina ou pigmentação e o atraso na transferência do melanossoma dos melanócitos para os queratinócitos (GREATENS *et al.*, 2005). Já havia sido relatado anteriormente que a vitamina B3 previne o envelhecimento cutâneo e clareia o tom da pele (OTTE; BORELLI; KORTING, 2005). A dose diária recomendada de vitamina B3

depende do perfil de cada paciente de acordo com gênero, idade peso, frequência de exercícios físicos ou sedentarismo, variando de 12 a 21 mg/dia (BOO, 2021)

5.1.2 Minerais

Semelhante às vitaminas, os minerais são micronutrientes essenciais que devem ser consumidos na dieta, pois não são produzidos pelo corpo humano. Os minerais auxiliam na regulação e coordenação de funções bioquímicas e fisiológicas e contribuem para a manutenção dos sistemas esquelético, circulatório, nervoso e endócrino. A escassez desses microelementos pode provocar efeitos adversos na saúde, comprometendo o funcionamento e a aparência da pele (GODSWILL *et al.*, 2020). No contexto cutâneo, o papel dos minerais envolve a proteção contra a radiação UV e o estresse oxidativo induzido por esta exposição.

O **selênio** (Se) um mineral proveniente de alimentos de origem vegetal e animal (GODSWILL *et al.*, 2020) e tem a capacidade de proteger os queratinócitos da radiação UVB e eliminar os radicais livres (CAI; ZHANG; LI, 2019). Um estudo com jovens de 20 a 30 anos que receberam doses baixas de 30 nM de Se mostrou uma potente proteção contra a citotoxicidade induzida pelas ondas UVA, sendo necessário o aumento da concentração para 240 nM para a eficácia em indivíduos com 60 a 70 anos (FAVROT *et al.*, 2018). Estes resultados destacam o mecanismo protetor do selênio e podem representar uma nova estratégia de combate ao envelhecimento e fotoenvelhecimento da pele com a proteção da exposição UVA.

O **zinco** (Zn) é um microelemento essencial que pode ser fornecido em produtos alimentícios ou na forma de suplementos alimentares (GODSWILL *et al.*, 2020). Está presente em todos os tecidos humanos e fluidos corporais, com um conteúdo médio de 2 a 3 gramas em um adulto (GUPTA *et al.*, 2014). A pele é o terceiro tecido mais abundante em Zn no corpo, com maior quantidade na epiderme do que na derme (OGAWA *et al.*, 2018). Na epiderme, o Zn é mais abundante na camada espinhosa, enquanto na derme, se concentra nas partes superiores (INOUE *et al.*, 2014). O zinco é administrado por via oral ou tópica

para o tratamento de múltiplas patologias dermatológicas, desde infecções, dermatoses inflamatórias a melasma (OGAWA *et al.*, 2018).

5.1.3 Ácidos graxos

Os ácidos graxos essenciais exercem efeito protetor, especialmente de doenças cardiovasculares, processos alérgicos ou inflamatórias (KAPOOR; HUANG, 2006) e têm importância na estrutura e função da pele. Os ácidos graxos insaturados, juntamente com ceramidas e colesterol, são componentes do cimento intracelular, a pele pode atuar como uma barreira, garantindo hidratação adequada e proteção contra fatores externos (MICHALAK; POLONICA; 2018). Em várias condições dermatológicas os ácidos graxos melhoram a função da pele, seja aplicado topicamente para penetrar no estrato córneo ou por via oral, atingindo a derme (MICHALAK; POLONICA; 2018). Esses elementos são absorvidos a partir da dieta, originados de sementes, frutas, nozes e brotos, desde gérmen de trigo, soja, sementes de girassol e borragem, óleo de semente de gergelim, prímula e groselha. Possuem a capacidade de melhorar a hidratação da pele, favorecer a regeneração da barreira lipídica epidérmica danificada e regular o metabolismo da pele (BURRIS; RIETKERK; WOOLF, 2013).

O **ômega-3** obtido pelo consumo do óleo de peixe, composto pelos ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), gera metabólitos que se acumulam na epiderme (ZIBOH, 1996). Estudo com um grupo de 15 indivíduos consumindo diariamente óleo de peixe com 1,8 g de EPA e 1,2 g de DHA por seis meses, sugeriu que esse elemento tem função protetora e reduz a gravidade do eritema (RHODES *et al.*, 1994). Setenta e nove mulheres consumiram por 3 meses 3,5 g EPA e 1,5 g de DHA, mediante avaliação da adesão e biodisponibilidade cutânea de ácidos graxos ômega-3 no sangue (PILKINGTON *et al.*, 2013) e na pele (PILKINGTON *et al.*, 2014). Os resultados indicaram que a foto-imunossupressão induzida pela exposição à radiação UV solar simulada foi anulada, mostrando o papel quimioprotetor do ômega-3. A suplementação adicional à base desses ácidos graxos poliinsaturados com potencial anti-inflamatório deve ser incentivada de maneira direcionada tanto para indivíduos

que precisam melhorar gerenciamento de doenças de pele, quanto para manter e melhorar a saúde geral da pele (BALIĆ *et al.*, 2020; SAWADA; SAITO-SASAKI; NAKAMURA, 2020).

5.1.4 Polifenóis

Os polifenóis são compostos vegetais que imprimem as cores nos espectros vermelho, amarelo ao azul em flores e frutas. Os efeitos promotores da saúde dos polifenóis tomados por via oral estão ligados à sua biodisponibilidade, ou seja, da quantidade digerida, absorvida e incluída nos processos metabólicos (EPSTEIN, 2009). Esses elementos aceleram a regeneração natural da epiderme, estabilizando os capilares, melhorando a microcirculação e a elasticidade da pele e protegendo contra fatores externos nocivos, incluindo a radiação UV (EPSTEIN, 2009; ZILLICH *et al.*, 2015). A presença de antioxidantes foi associada a uma menor frequência de fotoenvelhecimento induzido por espécies reativas de oxigênio (AFAQ; MUKHTAR, 2006). Sua atividade também tem efeito sinérgico com outros antioxidantes, como o ascorbato no citosol ou o tocoferol nas membranas biológicas (GUPTA *et al.*, 2010). A administração oral de um antioxidante composto por picnogenol, óleo de prímula, vitamina C e vitamina E melhorou o dano provocado pela radiação UVB.

O **picnogenol** é extrato da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*), que possui grande quantidade de polifenóis. O principal ingrediente ativo, a procianidina, possui elevada propriedade antioxidante, elimina os radicais livres e tem ação anti-inflamatória (D'ANDREA, 2010). Um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo e controlado incluiu 44 mulheres com melasma facial, formando um grupo placebo e outro com a administração oral de 75mg de Pycnogenol® duas vezes ao dia durante 60 dias (LIMA *et al.*, 2021). A terapia foi acrescida de filtro solar e combinação tripla em creme. O Pycnogenol® contribuiu para o aumento da eficácia do filtro solar somado ao tratamento tópico noturno nas mulheres deste grupo (Figura 6).

O produto tem a capacidade de bloquear a síntese de melanina pelos melanócitos e protege a pele da radiação UVB. Estudos *in vitro* comprovam que

esta substância amplifica o sistema enzimático antioxidante endógeno (MAIMOONA *et al.*, 2011). Além da inexistência de efeitos adversos, foi efetivo para o restabelecimento de sintomas como constipação intestinal e ansiedade.



Figura 6. Imagem comparativa do tratamento contra o melasma. (A) Fotografia anterior ao início da terapia. (B) Fotografia após 60 dias de tratamento com Pycnogenol®, combinação tópica tripla e filtro solar de amplo espectro. Fonte: (LIMA *et al.*, 2021)

A **silimarina**, complexo de polifenóis obtido da casca de sementes de cardo mariano (*Silybum marianum*) (SVOBODOVÁ *et al.*, 2007); a **genisteína**, originado da soja (*Glycine max*) (MOORE *et al.*, 2006); a **curcumina**, um componente da especiaria **açafrão** (*Curcuma longa*) (LIMA; PEREIRA-WILSON; RATTAN, 2011); e o **resveratrol**, presente em sementes de uva (*Vitis vinifera*) (AFAQ; ADHAMI; AHMAD, 2003) são exemplos de materiais vegetais polifenólicos envolvidos na prevenção do fotoenvelhecimento da pele e proteção das células da pele contra a radiação UV e que podem ser utilizados na dieta como um produto nutracêutico (MICHALAK *et al.*, 2021).

O extrato de ***Polypodium leucotomos*** é um ativo retirado da samambaia nativa da América Central e da América do Sul. É considerado um potente antioxidante devido a presença de compostos fenólicos (POURANG *et al.*, 2021). Foi associado à proteção contra os efeitos da radiação UV, minimizando os efeitos do envelhecimento, de doenças de hiperpigmentação e alterações na textura da pele (FERNANDES ALMEIDA *et al.*, 2020).

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego com 40 indivíduos, sendo que 20 consumiram duas vezes ao dia 240mg de extrato de *Polypodium leucotomos* e 20 eram do grupo placebo. Após 60 dias de tratamento foi observada uma redução do eritema causado pela radiação UV. Outras

pesquisas abordaram sobre a ação antieritematogênica e antipigmentária em pacientes voluntários (BANDYOPADHYAY, 2009). Histologicamente, foram registrados a contribuição da *P. leucotomos* para a angiogênese e fotocarcinogênese com melhora a nível celular da membrana das células e da elastina (MARIO ROMOLO; MARÍ SOLIVELLAS, 2012). Recentemente, tem sido discutida a capacidade de proteção cutânea deste composto nas atividades antioxidante, imunológica, no DNA celular e na arquitetura cutânea (FERNANDES ALMEIDA *et al.*, 2020).

5.1.5 Carotenoides

Os carotenoides englobam uma classe de mais de 700 pigmentos vegetais solúveis em gordura. São sintetizados em frutas e vegetais, estão presentes em folhas amarelas, laranja, vermelhas e verdes, nos tecidos humanos e no sangue (FIEDOR; BURDA, 2014). Podem ser precursores da vitamina A, como o β -caroteno, ou não pró-vitamina A, como como o licopeno, luteína e zeaxantina.

O **β -caroteno** tem sido associado à saúde dérmica em diversos estudos (CICERO; COLLETTI, 2017). A absorção de β -caroteno na pele depende da ingestão alimentar, biodisponibilidade do alimento e da fonte do suplemento nutricional. Na dieta, alimentos como cenoura, abóbora, espinafre, batata-doce, cenoura, nabo, abóbora e melão incluem cerca de 3mg a cada xícara do suco. Enquanto a suplementação oral concentra de 1,5 a 15 mg por cápsula (VOLLMER; WEST; LEPHART, 2018). Este elemento possui propriedades antioxidantes, agindo contra o estresse oxidativo e a inflamação, com potencial de eliminar os radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio (ADDOR, 2017; CICERO; COLLETTI, 2017). O β -caroteno foi associado à prevenção de danos celulares, envelhecimento prematuro da pele, câncer de pele e queimaduras provenientes da exposição solar (CICERO; COLLETTI, 2017).

Pesquisas confirmam os efeitos fotoprotetores dos carotenoides na dieta e na forma de suplementos alimentares, favorecendo os processos de cicatrização e protegendo a pele contra o estresse oxidativo (BALIĆ; MOKOS, 2019; MEEPHANSAN *et al.*, 2017). Estudo com 44 indivíduos mostrou que a

suplementação com 10 mg de luteína e 2 mg de isômeros de **zeaxantina** diariamente por 12 semanas melhora a aparência da pele e clareia o tom da pele (YOON *et al.*, 2014). Foi demonstrado que extrato de romã (***Punica granatum***) reduz o estresse oxidativo induzido por UVB e a oxidação das proteínas da pele (KASAI *et al.*, 2006; KHAN *et al.*, 2012), também melhora a cor da pele e restaura o brilho da pele exposta à radiação UV (KASAI *et al.*, 2006).

A **luteína** e a **zeaxantina** são dois carotenoides encontrados em quantidades significativas na pele humana. Não são sintetizados pelo organismo humano e podem ser adquiridos na dieta, com alta concentração em vegetais de folhas verdes e ovos (SOUYOUL; SAUSSY; LUPO, 2018). Ambos desempenham o bloqueio dos danos causados na pele e olhos pelos comprimentos de onda azuis, além de atuar como antioxidantes (SCHWARTZ *et al.*, 2016). Funcionam protegendo os queratinócitos do fotoenvelhecimento induzido pela radiação UV, inibem as metaloproteinases que degradam a matrix extracelular e diminuem a peroxidação lipídica na pele (ROBERTS; GREEN; LEWIS, 2009). A suplementação oral diária de 10 mg de luteína e 2 mg de isômeros de zeaxantina por 12 semanas mostrou melhora significativa no tom da pele, luminância e cor (JUTURU; BOWMAN; DESHPANDE, 2016). Estudos anteriores indicaram uma suplementação entre 6-10 mg por dia de luteína e 2 mg por dia de zeaxantina (JIA *et al.*, 2017; JUTURU; BOWMAN; DESHPANDE, 2016).

5.1.6 Coenzima Q₁₀

A **Coenzima Q₁₀** (CoQ₁₀) foi descoberta por volta de 1950 (CRANE *et al.*, 1957) e atualmente está entre os suplementos alimentares e nutricionais mais populares no mercado (RAIZNER, 2019). Inicialmente, foi identificado em tecidos animais como uma nova quinona nos extratos lipídicos das mitocôndrias e, posteriormente, foi denominado coenzima Q₁₀. (CRANE *et al.*, 1957). É a ubiquinona mais abundante em humanos e na maioria dos mamíferos, também presente em plantas e microorganismos. Trata-se de um antioxidante solúvel em lipídios, presente em todas as membranas, relacionado à redução do dano oxidativo mitocondrial (HARGREAVES, 2014).

O mecanismo de ação da coenzima Q₁₀ como antioxidante envolve a capacidade de reduzir a produção de radicais livres (HARGREAVES, 2014; INUI *et al.*, 2008), induzir a regeneração da vitamina E, reduzir o dano ao DNA de queratinócitos e a produção de metaloproteinases em fibroblastos estimulados pela radiação UVA e inibir a síntese de melanina (RAIZNER, 2019). A ingestão diária recomendada não está bem estabelecida, entretanto, os suplementos nutricionais dispõem de doses entre 30 a 150 mg/dia com várias formulações para rápida absorção sistêmica (OVERVAD *et al.*, 1999). Um estudo duplo-cego controlado por placebo, incluiu 33 indivíduos saudáveis para testar a suplementação dietética de coenzima Q₁₀ com 50 ou 150 mg/dia por 12 semanas. Ambas as doses melhoram o aspecto e suavidade da pele, sugerindo o papel antioxidante e da melhora da função energética celular para manter a homeostase e saúde da pele (ŽMITEK *et al.*, 2017).

6. DISCUSSÃO

O aspecto da pele evidencia deficiências nutricionais que podem ser supridas mediante o consumo de substâncias naturais. A expressão “A beleza vem de dentro” pode ser considerada um processo em que a nutrição é o reflexo de uma pele saudável. É crescente o número de estudos que destaca a importância da ingestão dietética adequada de moléculas biológicas para a manutenção da homeostase normal e fortalecimento dérmico. Desta forma, o risco de dermatoses reduz significativamente, melhorando o bem-estar e saúde em geral.

O melasma, distúrbio crônico de hiperpigmentação da pele, é uma causa comum para a procura por atendimento dermatológico. O impacto gerado pela doença ultrapassa os limites da pele, afetando as interações sociais e a qualidade de vida dos pacientes. O manejo clínico do melasma ainda é um desafio, devido às limitações na compreensão da patogênese, à natureza refratária e ao alto risco de recorrência da doença. A etiologia multifatorial está relacionada especialmente à exposição aos raios UV, além do estresse oxidativo, que eleva os mediadores inflamatórios estimulando a melanogênese.

Diversos fatores ambientais podem induzir a produção de ROS, que em excesso pode ativar a tirosinase e aumentar a síntese de melanina. Assim, a ação antioxidante e antiinflamatória dos nutracêuticos está sendo investigada em razão do potencial terapêutico contra o melasma. A administração oral de antioxidantes tem sido eficaz para a filtragem de UV e redução dos danos causados pelas ROS.

Muitos fitonutrientes e minerais desempenham um papel importante na profilaxia e no cuidado do envelhecimento da pele, assim como substâncias que protegem a pele contra os efeitos negativos da radiação UV, tais como as vitaminas A, C e E; selênio; zinco; cobre; polifenóis; e carotenoides. Outros componentes atuam com agentes clareadores ou quimiopreventivos, além de adjuvantes no tratamento de doenças da pele que envolvem a melanogênese, como os ácidos graxos ômega-3. De forma ampla, esses agentes terapêuticos protegem e restauram a barreira epidérmica, garantindo um nível adequado de hidratação da pele e protegendo contra os fatores externos e os danos induzidos pela inflamação.

Os nutracêuticos apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, fácil disponibilidade, custo baixo e não apresentam efeitos adversos. No entanto, pesquisas recentes apontaram que alguns nutracêuticos podem ter efeitos promotores no desenvolvimento de metástases do câncer (MARTINOVIĆ; PERŠURIĆ; PAVELIĆ, 2020). O estudo *in vivo* em camundongos com melanoma maligno endógeno mostrou o envolvimento da vitamina E no aumento da migração e invasividade de células de melanoma humano (GAL *et al.*, 2015). Em contraste, o resveratrol mostrou efeitos benéficos no tratamento da metástase do carcinoma colorretal e o selênio revelou propriedades anticancerígenas promissoras documentadas em muitos estudos clínicos e pré-clínicos (LOCKWOOD *et al.*, 1994; MEYER *et al.*, 2005; SUNDARAM; YAN, 2018). Os estudos não são inequívocos, mas apontam indícios de possíveis interferências sistêmicas e a importância da prescrição dos nutracêuticos por profissionais da saúde.

A exposição solar está associada a uma variedade de efeitos negativos causados no organismo humano, sendo considerada como a principal responsável pelo surgimento de patologias cutâneas. A fotoproteção é estabelecida como a principal forma de prevenção, considerando as

particularidades das condições ambientais, a incidência solar da região, os hábitos da população e o fototipo da pele.

No Brasil a incidência solar é elevada em comparação a muitos países, com o agravante do hábito de exposição solar frequente e fototipos variados na população. Os fotoprotetores orais são vantajosos em relação aos tópicos, pois atuam de forma sistêmica e não localizada, não necessitam de reaplicação e sua ação não é prejudicada pelo calor, suor, roupa ou outros fatores externos.

Diante do exposto, é imprescindível a discussão acerca do desenvolvimento de novas formas de fotoproteção voltadas para a promoção dos antioxidantes orais. A administração dos nutracêuticos indica um potencial efeito para o rejuvenescimento e clareamento das hiperpigmentações da pele.

7. CONCLUSÃO

Diante do exposto, podemos concluir que:

1. O melasma é um distúrbio crônico de hiperpigmentação da pele, cujo manejo clínico ainda é um desafio, devido às limitações na compreensão da patogênese, à natureza refratária, ao alto risco de recorrência da doença. A etiologia multifatorial está relacionada especialmente à exposição aos raios UV, além do estresse oxidativo, que eleva os mediadores inflamatórios estimulando a melanogênese.

2. Das terapias mais difundidas na atualidade, incluindo os estudos com comprovada eficácia no contexto da hiperpigmentação cutânea, a implementação de substâncias naturais estabelecida pelos nutracêuticos é uma alternativa promissora para pacientes e profissionais de saúde que buscam soluções terapêuticas contra o melasma.

8. REFERÊNCIAS

- ADDOR, F. A. S. Antioxidants in dermatology. **Anais brasileiros de dermatologia**, [s. l.], v. 92, n. 3, p. 356–362, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186248/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- AFAQ, F.; ADHAMI, V. M.; AHMAD, N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicology and applied pharmacology**, [s. l.], v. 186, n. 1, p. 28–37, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583990/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. **Experimental dermatology**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 678–684, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881964/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- ALIFA, D.; HAMZAH, R. A.; E. LADI, J. Influencing Factors of Melasma. **Scientific Research Journal**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 26–28, 2021.
- ALIFA, D.; HAMZAH, R. A.; LADI, J. E. Influencing Factors of Melasma. **Scientific Research Journal (SCIRJ)**, [s. l.], v. IX, 2021. Disponível em: www.scirj.org. Acesso at: 5 Apr. 2022.
- ANUNCIATO, T. P.; DA ROCHA FILHO, P. A. Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 51–54, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360335/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.
- ARDA, O.; GÖKSÜGÜR, N.; TÜZÜN, Y. Basic histological structure and functions of facial skin. **Clinics in dermatology**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 3–13, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314373/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- B, E.-K.; J, R. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 4–9, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17134414/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- BAEK, J.; LEE, M. G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. **Redox Report : Communications in Free Radical Research**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 164, 2016. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8900706/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979308/). Acesso at: 4 Apr. 2022.
- BALIĆ, A. *et al.* Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 21, n. 3, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979308/>. Acesso at: 12 Apr. 2022.
- BALIĆ, A.; MOKOS, M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough?. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v.

8, n. 8, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370257/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

BALLOTTI, R.; HEALY, E.; BERTOLOTTO, C. Nicotinamide as a chemopreventive therapy of skin cancers. Too much of good thing?. **Pigment cell & melanoma research**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 601–602, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742742/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

BANDYOPADHYAY, D. Topical treatment of melasma. **Indian journal of dermatology**, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 303–309, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101327/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

BARBOSA, K. L.; GUEDES, M. R. M. MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 85–94, 2018. Disponível em: Acesso at: 6 Apr. 2022.

BAREL, A. *et al.* Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. **Archives of dermatological research**, [s. l.], v. 297, n. 4, p. 147–153, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205932/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

BECKER, S. *et al.* [Melasma : An update on the clinical picture, treatment, and prevention]. **Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 120–126, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084498/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

BOGUSZEWSKA-CZUBARA, A.; PASTERNAK, K. Silicon in medicine and therapy. **Journal of Elementology**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 489–497, 2011. Disponível em: Acesso at: 7 Apr. 2022.

BOO, Y. C. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 8, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8389214/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

BOO, Y. C. Natural Nrf2 Modulators for Skin Protection. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1–31, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882952/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

BOUKARI, F. *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 189-190.e1, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443629/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

BURRIS, J.; RIETKERK, W.; WOOLF, K. Acne: the role of medical nutrition therapy. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, [s. l.], v. 113, n. 3, p. 416–430, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23438493/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

CAI, Z.; ZHANG, J.; LI, H. Selenium, aging and aging-related diseases. **Aging clinical and experimental research**, [s. l.], v. 31, n. 8, p. 1035–1047, 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511318/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

CHAMPAGNE, C. P.; GOMES DA CRUZ, A.; DAGA, M. Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. **Current Opinion in Food Science**, [s. l.], v. 22, p. 160–166, 2018. Disponível em: Acesso at: 6 Apr. 2022.

CHÁVEZ-MENDOZA, C.; SÁNCHEZ, E. Bioactive Compounds from Mexican Varieties of the Common Bean (*Phaseolus vulgaris*): Implications for Health. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 22, n. 8, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817105/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

CHOI, Y. K. *et al.* Effects of vitamin C vs. multivitamin on melanogenesis: comparative study in vitro and in vivo. **International journal of dermatology**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 218–226, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20465650/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

CICERO, A. F. G.; COLLETTI, A. Effects of Carotenoids on Health: Are All the Same? Results from Clinical Trials. **Current pharmaceutical design**, [s. l.], v. 23, n. 17, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176669/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

CORDERO, R. J. B.; CASADEVALL, A. Melanin. **Current biology : CB**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. R142–R143, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097632/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

CRANE, F. L. *et al.* Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. **Biochimica et biophysica acta**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 220–221, 1957. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13445756/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

D'ANDREA, G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications?. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 81, n. 7, p. 724–736, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598812/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

DARR, D. *et al.* Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. **Acta dermato-venereologica**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 264–268, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8869680/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

DE ARAÚJO, L. A.; ADDOR, F.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. **Anais brasileiros de dermatologia**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 331–335, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438201/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

DILSHAT, R.; VU, H. N.; STEINGRÍMSSON, E. Epigenetic regulation during melanocyte development and homeostasis. **Experimental Dermatology**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 1033–1050, 2021. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.14391>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

DOOLAN, B. J.; GUPTA, M. Melasma. **Australian Journal of General Practice**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 880–885, 2021. Disponível em: Acesso at: 5 Apr. 2022.

DÜRKS GONCHOROSKI, D.; MÁRCIA CÔRREA, G. TRATAMENTO DE HIPERCROMIA PÓS-INFLAMATÓRIA COM DIFERENTES FORMULAÇÕES CLAREADORAS. [s. l.], v. 17, 2005. Disponível em: Acesso at: 8 Apr. 2022.

EIMPUNTH, S.; WANITPHADEEDECHA, R.; MANUSKIATTI, W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, [s. l.], v. 27 Suppl 1, n. SUPPL. 1, p. 7–18, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205540/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

EPSTEIN, H. Cosmeceuticals and polyphenols. **Clinics in dermatology**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 475–478, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695479/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

FAVROT, C. *et al.* Age-Dependent Protective Effect of Selenium against UVA Irradiation in Primary Human Keratinocytes and the Associated DNA Repair Signature. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [s. l.], v. 2018, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682159/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

FENG, X.; SU, H.; XIE, J. Efficacy and safety of tranexamic acid in the treatment of adult melasma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 1263–1273, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33959984/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

FERNANDES ALMEIDA, O. *et al.* O Polypodium leucotomos no melasma: uma revisão. **Advances in Nutritional Sciences**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 56–61, 2020. Disponível em: Acesso at: 7 Apr. 2022.

FERRARI, R.; LÜSCHER, T. F. Reincarnated medicines: using out-dated drugs for novel indications. **European heart journal**, [s. l.], v. 37, n. 33, p. 2571–2576, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957422/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

FERREIRA, A. O. *et al.* Anti-aging effects of monomethylsilanetriol and maltodextrin-stabilized orthosilicic acid on nails, skin and hair. **mdpi.com**, [s. l.], v. 5, n. 3, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/311212>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

FIEDOR, J.; BURDA, K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 466–488, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473231/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

FILONI, A.; MARIANO, M.; CAMELI, N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 458–463, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779300/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

GAL, K. le *et al.* Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. **Science translational medicine**, [s. l.], v. 7, n. 308, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446958/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

GODSWILL, A. *et al.* Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review. **iprjb.org**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1–32, 2020. Disponível em: <https://www.iprjb.org/journals/index.php/IJF/article/view/1024>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

GRANATO, D. *et al.* Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. **Annual review of food science and technology**, [s. l.], v. 11, p. 93–118, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905019/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

GREATENS, A. *et al.* Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. **Experimental dermatology**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 498–508, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946237/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

GRIMES, P. E. *et al.* New oral and topical approaches for the treatment of melasma. **International journal of women's dermatology**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 30–36, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809577/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

GRIMES, P. E.; YAMADA, N.; BHAWAN, J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. **The American Journal of dermatopathology**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 96–101, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798432/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

GU, Y. *et al.* Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. **Ageing research reviews**, [s. l.], v. 59, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105850/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

GUPTA, V. K. *et al.* Recent updates on free radicals scavenging flavonoids: An overview. **Asian Journal of Plant Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 108–117, 2010. Disponível em: Acesso at: 7 Apr. 2022.

GUPTA, M. *et al.* Zinc therapy in dermatology: a review. **Dermatology research and practice**, [s. l.], v. 2014, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25120566/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **Anais brasileiros de dermatologia**, [s. l.], v. 89, n. 5,

p. 771–782, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184917/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

HARGREAVES, I. P. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 105–111, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495877/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

HOLMO, N. F. *et al.* Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. **Archives of dermatological research**, [s. l.], v. 310, n. 10, p. 827–831, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167816/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

INOUE, Y. *et al.* ZIP2 protein, a zinc transporter, is associated with keratinocyte differentiation. **The Journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 289, n. 31, p. 21451–21462, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936057/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

INUI, M. *et al.* Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. **BioFactors (Oxford, England)**, [s. l.], v. 32, n. 1–4, p. 237–243, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096121/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

JIA, Y. P. *et al.* The Pharmacological Effects of Lutein and Zeaxanthin on Visual Disorders and Cognition Diseases. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 22, n. 4, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425969/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

JUTURU, V.; BOWMAN, J. P.; DESHPANDE, J. Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, [s. l.], v. 9, p. 325–332, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27785083/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

KAMMEYER, A.; LUITEN, R. M. Oxidation events and skin aging. **Ageing research reviews**, [s. l.], v. 21, p. 16–29, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653189/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

KANG, H. Y. *et al.* Transcriptional Profiling Shows Altered Expression of Wnt Pathway– and Lipid Metabolism–Related Genes as Well as Melanogenesis-Related Genes in Melasma. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 131, n. 8, p. 1692–1700, 2011. Disponível em: Acesso at: 5 Apr. 2022.

KANG, H. Y.; ORTONNE, J. P. What Should Be Considered in Treatment of Melasma. **Annals of Dermatology**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 373–378, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.4.373>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

KAPOOR, R.; HUANG, Y.-S. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. **Current pharmaceutical biotechnology**, [s. l.], v. 7, n. 6,

p. 531–534, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17168669/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

KASAI, K. *et al.* Effects of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate extract on ultraviolet-induced pigmentation in the human skin. **Journal of nutritional science and vitaminology**, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 383–388, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190110/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

KHADANGI, F.; AZZI, A. Vitamin E - The Next 100 Years. **IUBMB life**, [s. l.], v. 71, n. 4, p. 411–415, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550633/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

KHAN, N. *et al.* Pomegranate fruit extract inhibits UVB-induced inflammation and proliferation by modulating NF- κ B and MAPK signaling pathways in mouse skin. **Photochemistry and photobiology**, [s. l.], v. 88, n. 5, p. 1126–1134, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22181855/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

KIM, N. H.; LEE, A. Y. Histamine effect on melanocyte proliferation and vitiliginous keratinocyte survival. **Experimental dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 1073–1079, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054556/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

KUMARAN, M. S. *et al.* Clinico-epidemiological profile and long term follow up in melasma. **Dermatologic therapy**, [s. l.], v. 34, n. 6, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34549495/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

LEE, H. J. *et al.* Histamine receptor 2-mediated growth-differentiation factor-15 expression is involved in histamine-induced melanogenesis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [s. l.], v. 44, n. 12, p. 2124–2128, 2012. Disponível em: Acesso at: 5 Apr. 2022.

LEE, S. *et al.* Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. **jstage.jst.go.jp**, [s. l.], 2002. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/25/8/25_8_1045/_article/-char/ja/. Acesso at: 4 Apr. 2022.

LEE, A. Y. Recent progress in melasma pathogenesis. **Pigment cell & melanoma research**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 648–660, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230865/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

LEE, G. Y.; HAN, S. N. The Role of Vitamin E in Immunity. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388871/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

LIMA, P. B. *et al.* French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Scopus**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 502–508, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/206565>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

- LIMA, C. F.; PEREIRA-WILSON, C.; RATTAN, S. I. S. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention. **Molecular nutrition & food research**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 430–442, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20938987/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- LOCKWOOD, K. *et al.* Apparent partial remission of breast cancer in “high risk” patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. **Molecular aspects of medicine**, [s. l.], v. 15 Suppl, n. SUPPL. 1, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752835/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- MAHMOUD, B. H. *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. **The Journal of investigative dermatology**, [s. l.], v. 130, n. 8, p. 2092–2097, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410914/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- MAIMOONA, A. *et al.* A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. **Journal of ethnopharmacology**, [s. l.], v. 133, n. 2, p. 261–277, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21044675/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- MAKKAR, R. *et al.* Nutraceuticals in Neurological Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 12, p. 1–19, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7352709/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- MANELA-AZULAY, M.; BAGATIN, E. Cosmeceuticals vitamins. **Clinics in Dermatology**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 469–474, 2009. Disponível em: Acesso at: 6 Apr. 2022.
- MARIO ROMOLO, M.; MARÍ SOLIVELLAS, B. Polypodium leucotomos Extract use to prevent and reduce the risk of infectious diseases in high performance athletes. **Infection and drug resistance**, [s. l.], v. 5, p. 149, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093910/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- MARTINOVIĆ, L. S.; PERŠURIĆ, Ž.; PAVELIĆ, K. Nutraceuticals and Metastasis Development. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 9, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7248721/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- MEEPHANSAN, J. *et al.* Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, [s. l.], v. 10, p. 259–265, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761364/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- MEYER, F. *et al.* Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. **International journal of cancer**, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 182–186, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15800922/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

- MICHALAK, M. *et al.* Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–31, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7827176/](https://pmc/articles/PMC7827176/). Acesso at: 6 Apr. 2022.
- MICHALAK, M.; POLONICA, A. K.-D.-H.; 2018, undefined. Oils from fruit seeds and their dietetic and cosmetic significance. **sciendo.com**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 63–70, 2018. Disponível em: <https://sciendo.com/downloadpdf/journals/hepo/64/4/article-p63.xml>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- MIOT, L, D, ET AL., 2009. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol.* [s. l.], v. 84, n. 6, p. 623–635, 2009.
- MOORE, J. O. *et al.* Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidine dimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. **Carcinogenesis**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1627–1635, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522663/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- NEAGU, N. *et al.* Melasma treatment: a systematic review. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1914313>, [s. l.], p. 1–22, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2021.1914313>. Acesso at: 5 Apr. 2022.
- OFFORD, E. A. *et al.* Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnolic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. **Free radical biology & medicine**, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 1293–1303, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057767/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- OGAWA, Y. *et al.* Zinc and Skin Disorders. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 2, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439479/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. **Dermatology and therapy**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 305–318, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726212/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.
- OHBAYASHI, N.; FUKUDA, M. Recent advances in understanding the molecular basis of melanogenesis in melanocytes. **F1000Research**, [s. l.], v. 9, 2020. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7308992/](https://pmc/articles/PMC7308992/). Acesso at: 6 Apr. 2022.
- OTTE, N.; BORELLI, C.; KORTING, H. C. Nicotinamide - biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. **International journal of cosmetic science**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 255–261, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492206/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

OVERVAD, K. *et al.* Coenzyme Q10 in health and disease. **European journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 764–770, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556981/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

PANICH, U. *et al.* Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. **Archives of pharmacal research**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 811–820, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21656367/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

PAPPAS, A.; LIAKOU, A.; ZOUBOULIS, C. C. Nutrition and skin. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 443–448, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401878/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

PASSERON, T.; PICARDO, M. Melasma, a photoaging disorder. **Pigment cell & melanoma research**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 461–465, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285880/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

PENSON, P. E.; BANACH, M. Nutraceuticals for the Control of Dyslipidaemias in Clinical Practice. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8467462/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A. *et al.* Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 4, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5946188/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

PETERSEN VITELLO KALIL, C. L. *et al.* Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 814–820, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941141/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

PHANSUK, K. *et al.* <p>Dermal Pathology in Melasma: An Update Review</p>. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 15, p. 11–19, 2022. Disponível em: <https://www.dovepress.com/dermal-pathology-in-melasma-an-update-review-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

PILKINGTON, S. M. *et al.* Impact of EPA ingestion on COX- and LOX-mediated eicosanoid synthesis in skin with and without a pro-inflammatory UVR challenge--report of a randomised controlled study in humans. **Molecular nutrition & food research**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 580–590, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311515/>. Acesso at: 12 Apr. 2022.

PILKINGTON, S. M. *et al.* Randomized controlled trial of oral omega-3 PUFA in solar-simulated radiation-induced suppression of human cutaneous immune responses. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 646–652, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364005/>. Acesso at: 12 Apr. 2022.

- PIZZINO, G. *et al.* Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [s. l.], v. 2017, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819546/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.
- PLACZEK, M. *et al.* Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and D-alpha-tocopherol. **The Journal of investigative dermatology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 304–307, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15675947/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- PONKA, D.; BADDAR, F. Wood lamp examination. **Canadian Family Physician**, [s. l.], v. 58, n. 9, 2012. Disponível em: Acesso at: 8 Apr. 2022.
- POURANG, A. *et al.* The potential effect of Polypodium leucotomos extract on ultraviolet- and visible light-induced photoaging. **Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 1229–1238, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449075/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- RAIZNER, A. E. Coenzyme Q 10. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 185–191, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31687097/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- RHODES, L. E. *et al.* Dietary fish-oil supplementation in humans reduces UVB-erythema sensitivity but increases epidermal lipid peroxidation. **The Journal of investigative dermatology**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 151–154, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8040603/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.
- RITTER, C. G. *et al.* Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 1088–1094, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827850/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.
- ROBERTS, R. L.; GREEN, J.; LEWIS, B. Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. **Clinics in dermatology**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 195–201, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19168000/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.
- RODRIGUES, M.; PANDYA, A. G. Melasma: clinical diagnosis and management options. **The Australasian journal of dermatology**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 151–163, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754098/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.
- SACHDEVA, V.; ROY, A.; BHARADVAJA, N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. **Current pharmaceutical biotechnology**, [s. l.], v.

21, n. 10, p. 884–896, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000642/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SANCHEZ, N. P. *et al.* Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 698–710, 1981. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6787100/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

SARKAR, R. *et al.* Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. **International journal of dermatology**, [s. l.], v. 58, n. 11, p. 1305–1310, 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187480/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SARKAR, R. *et al.* Cosmeceuticals for hyperpigmentation: what is available?. **ncbi.nlm.nih.gov**, [s. l.], Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3663177/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

SARKAR, R. *et al.* Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. 768–772, 2010. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015053/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

SARMA, N. *et al.* Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. **Indian dermatology online journal**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 406, 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29204385/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

SAWADA, Y.; SAITO-SASAKI, N.; NAKAMURA, M. Omega 3 Fatty Acid and Skin Diseases. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7892455/>. Acesso at: 12 Apr. 2022.

SCHAGEN, S. K. *et al.* Discovering the link between nutrition and skin aging. **Dermato-endocrinology**, [s. l.], v. 4, n. 3, 2012. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467449/>. Acesso at: 4 Apr. 2022.

SCHWARTZ, S. *et al.* Zeaxanthin-based dietary supplement and topical serum improve hydration and reduce wrinkle count in female subjects. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. e13–e20, 2016. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312122/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SHETH, V. M.; PANDYA, A. G. Melasma: A comprehensive update: Part i.

Journal of the American Academy of Dermatology, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 689–697, 2011. Disponível em:

<https://utsouthwestern.pure.elsevier.com/en/publications/melasma-a-comprehensive-update-part-i>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SNAIDR, V. A.; DAMIAN, D. L.; HALLIDAY, G. M. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. **Experimental dermatology**, [s. l.], v. 28 Suppl 1, p. 15–22, 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698874/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SONTHALIA, S.; JHA, A.; LANGAR, S. Dermoscopy of Melasma. **Indian dermatology online journal**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 525, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29204416/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

SOUYOUL, S. A.; SAUSSY, K. P.; LUPO, M. P. Nutraceuticals: A Review. **Dermatology and Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 5, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5825326/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

SUNDARAM, S.; YAN, L. Dietary Supplementation with Methylseleninic Acid Inhibits Mammary Tumorigenesis and Metastasis in Male MMTV-PyMT Mice. **Biological trace element research**, [s. l.], v. 184, n. 1, p. 186–195, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032404/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

SVOBODOVÁ, A. *et al.* Attenuation of UVA-induced damage to human keratinocytes by silymarin. **Journal of dermatological science**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 21–30, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289350/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

SWALWELL, H. *et al.* Investigating the role of melanin in UVA/UVB- and hydrogen peroxide-induced cellular and mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA damage in human melanoma cells. **Free radical biology & medicine**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 626–634, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178978/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

TAMEGA, A. D. A. *et al.* Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 151–156, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22212073/>. Acesso at: 5 Apr. 2022.

TORRES-ÁLVAREZ, B. *et al.* Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. **The American Journal of dermatopathology**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 291–295, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317614/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

TRIVEDI, M. K.; YANG, F. C.; CHO, B. K. A review of laser and light therapy in melasma. **International journal of women's dermatology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 11–20, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492049/>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

VOLLMER, D. L.; WEST, V. A.; LEPHART, E. D. Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 10, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6213755/>. Acesso at: 8 Apr. 2022.

WOHLRAB, J.; PHYSIOLOGY, D. K.-S. pharmacology and; 2014, undefined. Niacinamide-mechanisms of action and its topical use in dermatology.

karger.com, [s. l.], v. 27, p. 311–315, 2014. Disponível em:

<https://www.karger.com/Article/Abstract/359974>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

WU, M. X.; ANTONY, R.; MAYROVITZ, H. N. Melasma: A Condition of Asian Skin. **Cureus**, [s. l.], v. 13, n. 4, 2021. Disponível em:

<https://www.cureus.com/articles/55631-melasma-a-condition-of-asian-skin>.

Acesso at: 5 Apr. 2022.

YOON, H. S. *et al.* Supplementating with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and -12 expression: a comparative study with placebo.

Journal of medicinal food, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 810–816, 2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24955642/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

YOUSEF, H; ALHAJJ, M; SHARMA, S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.

StatPearls, [s. l.], 2017. Disponível em:

<http://europepmc.org/books/NBK470464>. Acesso at: 6 Apr. 2022.

ZIBOH, V. A. The significance of polyunsaturated fatty acids in cutaneous biology. **Lipids**, [s. l.], v. 31 Suppl, n. 3 SUPPL., 1996. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729128/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

ZILLICH, O. v. *et al.* Polyphenols as active ingredients for cosmetic products.

International journal of cosmetic science, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 455–464,

2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712493/>. Acesso at: 7 Apr. 2022.

ŽMITEK, K. *et al.* The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. **BioFactors (Oxford, England)**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 132–140,

2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548886/>. Acesso at: 8

Apr. 2022.