

PRINCIPAIS CAUSAS E ABORDAGENS ESTÉTICAS NÃO INVASIVAS PARA A HIPERPIGMENTAÇÃO PERIORBITAL

Main causes and non-invasive aesthetic approaches for periorbital hyperpigmentation

Rebeca Frazao Bezerra Gonçalves¹, Hellen Diniz Siqueira², Sabryna de Alencar Ferreira ³, Silmara Patrícia Correia da Silva Macri ⁴, Luiz Henrique da Silva Nali⁵.

1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-3779>. Graduanda em Estética e Cosmética pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. Email: rebecafrazao22@gmail.com
2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6766-4528>. Graduanda em Estética e Cosmética pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. Email: hellen2872@gmail.com
3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-5446>. Graduanda em Estética e Cosmética pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. Email: sabrynaaf1607@gmail.com
4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-0360> Professora de Estética e Cosmética pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. Email: silmaraft15@gmail.com
5. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8365-9796>. Professor de Estética e Cosmética pela Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. Email: lnali@prof.unisa.br

CONTATO: autor correspondente: Rebeca Frazao Bezerra Gonçalves / Endereço: Anthero Gomes do Nascimento / Gmail: rebecafrazao22@gmail.com

RESUMO

Introdução: Hiperpigmentação periorbital, ou comumente conhecida como “olheira” é um fenômeno fisiológico, caracterizado por uma hiperchromia da região periorbital, Sendo de origem multifatorial. Gerando o aumento localizado de melanina e alterações vasculares regionais. Objetivo: conhecer sobre hiperpigmentação periorbital com ênfase em suas características e etiologia, abordando suas causas e os principais tipos de tratamentos não invasivos. Métodos: O estudo utilizou levantamentos bibliográficos, com revisão e buscas em artigos científicos, livros e nas bases de dados Pubmed e SciELO dos últimos anos. Resultados e Discussão: Foi possível observar que essa hiperpigmentação é formada pela deposição de melanina na derme, apresentando causas multifatoriais. Tendo suas causas subdivididas em primarias e secundarias. É possível obter resultados variáveis, com tratamentos invasivos ou não invasivos. Conclusão: é necessário o seu diagnóstico para traçar a escolha do melhor tratamento levando em consideração a contribuição de cada fator para que a condição possa ser corrigida ou amenizada.

DESCRITORES: tratamentos, estética, hiperpigmentação, etiologia.

ABSTRACT

Introduction: Periorbital hyperpigmentation, or commonly as "dark circles" is a physiological phenomenon, characterized by hyperchromia of the periorbital region and has a multifactorial origin, such as a localized increase in melanin and regional vascular changes. Objective: to know about periorbital hyperpigmentation with an emphasis on its characteristics and etiology, addressing its causes and the main types of non-invasive treatments. Methods: The study used bibliographic surveys, with review and searches in scientific articles, books and in Pubmed and SciELO databases in recent years. Results and Discussion: It was possible to observe that this hyperpigmentation is formed by the deposition of melanin in the dermis, presenting multifactorial causes. Having its causes subdivided into primary and secondary. It is possible to obtain

variable results, with invasive or non-invasive treatments. Conclusion: its diagnosis is necessary to outline the choice of the best treatment, taking into account the contribution of each factor so that the condition can be corrected or alleviated.

DESCRIPTORS: *treatments, aesthetics, hyperpigmentation, etiology.*

INTRODUÇÃO

As hiperpigmentações são alterações cutâneas na coloração da pele, gerada principalmente pelo excesso de produção de melanina, o que torna a região mais escura. A hiperpigmentação periorbital (HPO), é caracterizada por uma hiperpigmentação da região periorbital de origem multifatorial. Embora seja uma condição benigna por não ser prejudicial à saúde e nem estar associada a qualquer morbidade, ela tem um impacto significativo na qualidade de vida de quem a possui, pois interfere na aparência, resultando em aspectos negativos na autoestima do indivíduo ¹.

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho, será descrever a hiperpigmentação periorbital com ênfase em suas características e etiologia, abordando suas causas e os principais tipos de tratamentos não invasivos.

MÉTODO

Nossa pesquisa teve como referência artigos científicos retirados do Google Acadêmico e Pubmed, ao todo foram utilizados 30 artigos, 20 em português e 10 em inglês. Nossos estudos têm como base artigos atuais do ano de 2015 a 2020 e as palavras-chave que foram utilizadas para a pesquisas seguem da seguinte forma: *olheiras, hiperpigmentação periorbital, dark circles, vascular dark circles, hyperchromia, dark circles in women.*

CARACTERIZAÇÃO DA HPO

Existem dois tipos de hiperpigmentação periorbital, uma congênita, não relacionada a doenças, e outra associada a doenças sistêmicas (tireoidopatias, nefropatias, cardiopatias e pneumopatias) ou fatores locais, como excessiva exposição solar, uso de determinados medicamentos como estrógenos e progestógenos, gestação e amamentação ⁴. Porém, acredita-se que a maioria possua componente misto, sendo a melanina e a hemossiderina encontradas em quase todos os tipos de olheira, seja em maior ou em menor grau. O segundo tipo de hiperpigmentação é mais fácil de tratar. Ela pode ser atenuada, disfarçada e até mesmo eliminada, já a de origem congênita por possuir componente genético é mais difícil de ser tratada ⁶⁻⁷.

É mais comum em pessoas com pele, cabelos e olhos mais escuros e afeta grupos de idade e sexo, mas as mulheres, principalmente as mais velhas, apresentam mais queixas. Existem poucos estudos sobre a etiologia dessa condição, mas sabe-se que as olheiras com componentes vasculares apresentam, principalmente, autossuficiência, um mau padrão de herança familiar. No entanto, a presença de pigmento melânico e pigmento hemossiderótico nos locais afetados são uma característica distintiva em sua etiopatogenia ¹⁻².

Geralmente a hiperpigmentação periorbital está presente bilateralmente e simetricamente ao redor dos olhos, porém, a gravidade clínica da etiologia pode variar. Um olho pode estar mais comprometido do que o outro, podendo afetar as pálpebras superiores e inferiores ou ambas e estender-se à glabella e parte superior do nariz ³.

Suas principais causas envolvem fatores intrínsecos (determinados pela genética do indivíduo) e fatores extrínsecos (exposição ao sol, tabagismo, alcoolismo e privação do sono, por exemplo). Outras causas apontadas como responsáveis pelo aparecimento das olheiras são hiperpigmentação pós-inflamatória secundária e dermatite atópica de contato, uso de medicamentos (anticoncepcionais, quimioterapia, antipsicótico e alguns tipos de colírio), a presença de flacidez palpebral (devido ao envelhecimento) e de doenças que se

desenvolvem com retenção hídrica e edema palpebral (distúrbios da tireoide, nefropatias, cardiopatias e pneumopatias) ⁵.

Essa vascularização intensa ocorre principalmente em pessoas de grupos étnicos que apresentem essa tendência, como os descendentes de árabes, turcos, hindus e ibéricos. Um estudo etiológico realizado com pacientes do sul da Ásia revelou a predominância etiológica da HPO como sendo vascular, seguida por constitucional (melanose periorbital), hiperpigmentação pós-inflamatória e sombreamento periocular. Nesses indivíduos não há mudança na cor da pele, mas sim escurecimento da pálpebra devido à visualização dos vasos dilatados, por transparência ⁸.

Outra causa do aparecimento da hiperpigmentação é o sombreamento devido à flacidez da pele e fossa lacrimal, associado ao envelhecimento. Com o tempo o colágeno e a elastina sofrem danos das radiações ultravioleta, ocasionando o afinamento e envelhecimento da pele. A flacidez da pele em decorrência do fotoenvelhecimento leva à aparência de sombra nas pálpebras inferiores, resultando no aparecimento da HPO e o aspecto inestético da região ⁹.

O tabagismo, devido à ação vasoconstrictora da nicotina, confere aspecto pálido à pele em geral, destacando a olheira; o etilismo e a privação de sono causam vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo palpebral; a respiração bucal causa edema da mucosa nasal e paranasal, que dificulta a drenagem venosa das veias palpebrais causando estase sanguínea e olheira. O uso de terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais, o período menstrual e a gestação pioram a olheira por estímulo hormonal de produção ¹⁰⁻¹¹.

O uso de terapia de reposição hormonal e anticoncepcionais, o período menstrual e a gestação pioram as olheiras por estímulo hormonal de produção de melanina ¹³.

Uso de medicamentos vasodilatadores e colírios à base de análogos de prostaglandinas para o tratamento de glaucoma causa, além de hiperpigmentação palpebral, a reabsorção da gordura orbitária, a deficiência de Vitamina K, fundamental nos processos de coagulação do sangue, pode favorecer algumas pequenas hemorragias e causar olheiras, ainda não a

estudos concretos que demonstre as características epidemiológicas da HPO, se tornam mais aparentes em pessoas de raça mista ou de origem judaica ^{14 – 15}.

Com base em alguns artigos científicos sabemos que essa patologia não é maligna, mas se mostra associada a outras doenças presentes no organismo, como glaucoma, problemas respiratórios e dermatite de contato, a hiperpigmentação orbicular pode estar associada a diversos fatores sendo eles genéticos, regionais ou ambientais. Pesquisas apontam que, ocorre principalmente em pessoas de grupos étnicos que apresentem essa tendência, como os descendentes de árabes, turcos, hindus e ibéricos. Nesses indivíduos não há mudanças na cor da pele, mas sim o escurecimento da pálpebra devido à visualização dos vasos dilatados ¹⁶.

Históricos genéticos mostram que essa hiperpigmentação na região orbicular, pode ser hereditária, o agravamento desse escurecimento está diretamente relacionado a tais fatores como o estresse, tabagismo, alcoolismo e exposição solar. Alguns estudos mostram que a privação de sono também pode ser um fator agravante para a HPO. Sendo mulheres as mais afetadas por questões hormonais ^{17 – 18}.

A hiperpigmentação periorbital é definida por um escurecimento na região dos olhos, porém possui algumas classificações para diferenciar suas características, elas se definem por hiperpigmentação vascular, pigmentar, profunda e mista ¹⁹.

Por não possuir uma etiopatogenia definida, e por haver múltiplos fatores que contribuem para o surgimento da Hiperpigmentação Orbicular, não existe um tratamento considerado específico. Porém, há diversos tipos de tratamentos, os *tratamentos tópicos* mais utilizados consistem basicamente na aplicação de produtos despigmentantes, agentes esfoliantes, antioxidantes, ativos que atuam na microcirculação e no fortalecimento da derme. O uso desses produtos é a maneira mais conveniente de começar um tratamento para a maioria dos pacientes ²⁰.

PEELINGS QUÍMICOS

O peeling químico é definido com a junção de um ou mais agentes químicos, resultando na remoção de lesões localizada na epiderme. Tem como

objetivo produzir estrato córneo, melhorando a epiderme e induzindo a uma remodelação, conseqüentemente removendo manchas existentes ²¹.

Cada peeling químico pode ser realizado por um tipo de agente. Os fatores que definem a agressividade são pH, concentração, combinações, modo de aplicação, o tempo de contato com a pele, entre outro.

Os peelings químicos podem variar o seu mecanismo de ação, dependendo do seu princípio ativo, eles possuem grau de classificações, sendo eles superficial, médio e profundo. Eles podem ser utilizados com aplicação única ou em combinação com algum procedimento estético.

PEELINGS SUPERFICIAIS

Os peelings superficiais atuam no nível epidérmico sem ultrapassar a membrana basal, promovendo a renovação dos queratinócitos, produzindo inflamação reativa na derme superior, que ajuda na estimulação de colágeno ²².

PEELINGS MÉDIOS: O peeling médio atua em toda a epiderme e derme papilar, promovendo a regeneração, sendo realizada a partir de duas células do epitélio folicular, que promove novas camadas que ajuda na síntese de colágeno.

PEELINGS PROFUNDOS: O peeling profundo atua diretamente no tecido subcutâneo, promovendo a produção de colágeno, alcançando a derme articular média ^{21 – 23}.

O mais utilizado para tratamento da HPO é o superficial, que pode ser realizado com várias substâncias a depender de dois fatores importantes: quadro clínico apresentado e fototipo cutâneo de classificação de Fitzpatrick. Dentre as substâncias, destacam-se:

ÁCIDO GLICÓLICO: O ácido glicólico é um despigmentante que ajuda a uniformizar a tonalidade da pele, sua esfoliação química promove a diminuição da camada córnea, ele possui um tamanho molecular menor que ajuda na permeabilidade da pele, por ser um agente despigmentante, penetrar a epiderme com facilidade ²⁴.

ÁCIDO LÁTICO: O ácido lático é alfa hidroxila, pois ele induz a descamação do rosto removendo o melanossoma, ele atua no rejuvenescimento trazendo

hidratação e clareamento para a pele, ele pode ser indicado para todos os fototipos, pois sua composição ajuda a trabalhar em regiões mais sensíveis da pele como a região dos olhos ²⁵⁻²⁶.

ÁCIDO FERILICO: O ácido ferílico possui propriedades antioxidantes que são desencadeadores da melanogênese, sua ação lipofílica oferece proteção evitando danos oxidativos causados por UV.

Na eletrotermofototerapia podemos apontar os seguintes métodos:

CARBOXITERAPIA

O mecanismo de ação da carboxiterapia se dá pelo trauma mecânico da infusão do gás (CO₂) que gera um processo inflamatório e de cicatrização resultando na migração de fibroblastos que iniciam a síntese de colágeno e elastina, reparando o tecido e assim suavizando as marcas de expressão; pela ação farmacológica proporciona o aumento da circulação e a oxigenação no local melhorando a irrigação e a nutrição celular, e ajudando na eliminação de pigmentos que causam a hiperpigmentação ²⁷.

A carboxiterapia é indicada para patologias que se beneficiam com aumento das trocas gasosas. Como é o caso das olheiras, calvície, úlceras e psoríase.

Segundo Borges em suas práticas clínicas, a carboxiterapia tem trazido bons resultados na maioria dos pacientes com olheiras. A aplicação é feita de forma a promover o deslocamento da pálpebra superior e inferior, com um fluxo de 80 ml/min a 150 ml/min e frequência mensal das sessões. Em pacientes que não obtêm um mínimo de melhora até a terceira sessão, o tratamento é suspenso.

LUZ INTENSA PULSADA (LIP)

A luz intensa pulsada possui características distintas, o dispositivo emite luz de alta intensidade, policromática, não coerente. Sua versatilidade permite combinar parâmetros e tratar vários tipos de lesões cutâneas vasculares, além da realização da epilação e do foto-rejuvenescimento ²⁸.

A focalização e o direcionamento da luz são feitos por meio de superfícies colocadas atrás das lâmpadas. Dessa forma, a aplicação é mais suave e possui menor intensidade do que o **laser**. Os sistemas de LIP emitem pulsos simples, duplos ou triplos, com intervalos variáveis, permitindo o resfriamento do tecido de 2 a 25 milissegundos de duração.

O uso de LIP apresenta também limitações, principalmente no tratamento de lesões pigmentadas e vasculares em fototipos de pele mais escura, assim, a versatilidade da LIP permite combinar parâmetros e tratar várias lesões cutâneas vasculares, realizando a epilação e o foto-rejuvenescimento, com alta taxa de cobertura na epiderme.

LED

A Light Emitting Diode (LED), faz parte do espectro eletromagnético luminoso visível ou invisível, cuja escala é dada em nanômetros (nm) ou milímetros (mm). Cada cor possui um determinado comprimento de onda, sendo cores mais utilizadas vermelha, âmbar, azul e infravermelho. Os comprimentos da onda variam de 380nm a 1200nm ^{28 – 29}.

Os emissores de LED produzem luz de baixa intensidade que pode aparentar ser de uma só cor, mas não são coerentes nem monocromáticos. A luz emitida não é direcional e se distribui amplamente.

Os parâmetros do LED são; tipo e comprimento de onda, potência, tempo, área irradiada e modo, podendo ser contínuo ou pulsado. Existe uma faixa de dosagem, denominada janela terapêutica, onde os melhores efeitos são obtidos.

O Led fornece uma luz mais difusa, se tornando adequada para tratar áreas maiores e mais superficiais, com maior faixa de frequência. Possui baixa potência individualmente, e sua ação se dá através da estimulação direta e intracelular, especificamente nas mitocôndrias, reorganizando as células, inibindo ações e estimulando outros resultados no chamado efeito da fotobioestimulação ou fotomodulação. O LED azul possui efeito hidratante, se tornando o mais utilizados para o tratamento da HPO por alterações vasculares.

MICROCORRENTE

Sendo uma alternativa viável no tratamento da HPO, através dos seus efeitos fisiológicos nos organismos. Trata-se de um tipo de eletroestimulação, que utiliza correntes contínuas ou alternadas de baixa frequência e baixa intensidade na faixa dos microampéres, possibilitando um tratamento indolor, com amplos benefícios, assemelhando-se a carga elétrica endógena do corpo humano, por este motivo, também conhecida como corrente fisiológica ³⁰.

A forma de estimulação por microcorrente tende a ser aplicada a nível sub-sensorial, com uma corrente elétrica, a fim de tratar a região periorbital, que opera em torno de 80 a 100 microampéres e frequências de 100 a 200 Hz, sendo projetados para não excitar os nervos periféricos, portanto, não causa desconforto ao paciente. Sua influência está relacionada ao rejuvenescimento da pele, aumento da síntese de ATP, a produção de colágeno, clareamento da pele, estimulação da microcirculação cutânea, de forma a obter uma melhor nutrição e oxigenação tecidual, mobilização da linfa melhorando a circulação local.

Os resultados da microcorrente são de caráter acumulativo, logo para que se tenha um resultado significativo é necessário a realização de várias sessões. Entretanto já é possível observar resultados expressivos durante as primeiras sessões, por esta razão os efeitos obtidos podem ser satisfatórios e, isso depende do número de sessões e da intensidade utilizada.

LASER

Os lasers abrangem uma pequena banda do espectro eletromagnético, utilizando energia de luz visível e infravermelha. As moléculas que absorvem a energia da luz (radiação eletromagnética) no tecido são denominadas cromóforos, tendo como principais cromóforos da pele humana, a hemoglobina, a melanina e a água. A luz é absorvida por estes cromóforos, promovendo um aquecimento destes e gerando temperaturas suficientemente altas (maiores que 80°) para lhe causar dano térmico específico e assim se romperão, sem comprometer estruturas adjacentes. Essa interação causa um dano dérmico, proporcional ao grau de calor gerado e duração da exposição, provocando uma

remodelação, que resulta na substituição das fibras danificadas, por novos colágenos e elastina, mais organizados e compactos, aumentando a espessura dérmica e melhorando, conseqüentemente, o aspecto das olheiras.

Entre os principais equipamentos utilizados tem-se o rubi (694nm) e o alexandrite (755 nm), que são indicados para o tratamento de lesões pigmentadas. Além destes, incluem-se os lasers com espectro de cor verde à amarela, como o de argônio KTP (potássio, titânio e fosfato), laser Q-switched e o de vapor de cobre. Já para o tratamento da hiperpigmentação de componente vascular existe a opção do Dye laser (Candela - 585nm), com bom clareamento e sem efeitos colaterais. O Nd YAG com comprimento de onda de 1064nm é o mais efetivo, sendo indicado para o tratamento de ambos os tipos de olheira. Esse laser pode ter sua frequência dobrada, emitindo um comprimento de onda de 532 nm. Esse comprimento de onda é mais absorvido pela melanina e vasos superficiais, sendo indicado para o tratamento de lesões vasculares superficiais.

Os comprimentos de onda desses lasers se transmitem através da água, no entanto, penetram superficialmente na pele, sendo absorvido numa distância menor que 0,1 mm na melanina e em 0,5 mm no sangue. São indicados para tratamento de alteração vasculares e pigmentares superficiais.

É importante enfatizar a segurança e proteção da região ocular, devido à vulnerabilidade do olho a lesões com laser, principalmente pelo fato da presença em grande quantidade da melanina na retina e coróide, o que torna importante o uso de protetores oculares metálicos ^{29 – 30}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda não há estudos concretos que demonstrem as características epidemiológicas da hiperpigmentação periorbital, se tornam mais aparentes em pessoas de raça mista ou de origem judaica. Com base em alguns artigos científicos sabemos que essa patologia não é maligna, mas se mostra associada a outras doenças presentes no organismo, como glaucoma, problemas respiratórios e dermatite de contato, a hiperpigmentação orbicular pode estar associada a diversos fatores sendo eles genéticos, regionais ou ambientais.

Pesquisas apontam que, ocorre principalmente em pessoas de grupos étnicos que apresentem essa tendência, como os descendentes de árabes, turcos, hindus e ibéricos. Nesses indivíduos não há mudanças na cor da pele, mas sim o escurecimento da pálpebra devido à visualização dos vasos dilatados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guimarães, A., Kaneoya, A., Soares, A., Machado, Z., & Fernandes, S. (2011). Qualidade de vida, autoestima e autoimagem de japoneses do Brasil e do Japão, *Revista Pensar a Prática*, 14(1), 1-12.
2. Sarkar, R., Ranjan, R., Garg, S., Garg, K., Sonthalia, S., & Bansal, S. (2016). Periorbital Hyperpigmentation: A comprehensive Review, *Journal J Clin Aesthet Dermatol*, 9, 49-55.
3. Roberts WE. Periorbital hyperpigmentation: review of etiology, medical evaluation, and aesthetic treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014 Apr;13(4):472-82.
4. Freitag, FM e Cestari, TF (2007), O que causa as olheiras? *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6: 211-215.
5. Michelle L, Pouldar Foulad D, Ekelem C, Saedi N, Mesinkovska NA. Treatments of Periorbital Hyperpigmentation: A Systematic Review. *Dermatol Surg*. 2021 Jan 1;47(1):70-74.
6. Vrcek, I., Ozgur, O., Nakra, T. Infraorbital Dark Circles: A Review of the Pathogenesis, Evaluation and Tratament, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 9(2), 65-72.
7. Souza, DM, Ludtke, Souza, RMP, Scandura, KMP, WEBER MB. Hiperpigmentação periorbital. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011 Sep 8;3(3).
8. Palermo, EC. (2013). Anatomia da região periorbital. *Surg Cosmet Dermatol*; 5(3): 245-56.
9. Oliveira, G., Paiva, A. (2016). Causas e tratamento da hiperpigmentação periorbital, *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 18(3), 133-139.
10. Dantas, L. D. P. (2013). Análise de padrões dermatoscópicos em pacientes com hiperpigmentação periocular. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

11. Agrawal, S. (2018). Periorbital Hyperpigmentation: Overcoming the Challenges in the Management, *Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 16(1), 2-11.
12. David, B. G., Roshni M.R., Shankar, R. (2017). A clínico-epidemiological study of periorbital melanosis, *International Journal of Research in Dermatology*, 3(2), 245-250.
13. Ben Simon GJ GR, McCann JD FD. What causes the dark circles that sometimes appear under my eyes? [Internet]. [cited 2011 Aug 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12838159?dopt=Citation>
14. Malakar S, Lahiri K, Banerjee U, Mondal S, Sarangi S. Periorbital melanosis is an extension of pigmentary demarcation line-F on face. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Oct;73(5):323–5.
15. Aghaei, S. (2016). An approach to dark circles under the eyes, *Journal of Surgical Dermatology*, 1(2), 55-56.
16. Stefanato CM, Bhawan J. Diffuse hyperpigmentation of the skin: a clinicopathologic approach to diagnosis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Mar;16(1):61–71.
17. Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol*. 1996 Jan;63(1):1–10.
18. Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci*. 2005 Jan;37(1):3–14.
19. Thody AJ, Graham A. Does alpha-MSH have a role in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res*. 1998 Oct;11(5):265–74.
20. Mitsuishi T, Shimoda T, Mitsui Y, Kuriyama Y, Kawana S. The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. *J Cosmet Dermatol*. 2004; 3(2):73-5. 7.
21. Oshima, H e Takiwaki, H. Evaluation of dark circles of the lower eyelid: comparison between reflectance meters and image processing and involvement of dermal. *Skin Res Technol* 2008; 14(2):135-41.
22. Rosatelli-Neto JM. Posição do sulco palpebral superior [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto 1995; 15.
23. Paiva RS, Minaré-Filho AM, Cruz AA. Palpebral fissures changes in early childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38(4):219-23.
24. Starkco RS, Pinkus S. Quantitative and qualitative data on the pigment cell of adult human epidermis. *J Invest. Dermatol*. 1957; 28:33-36.
25. Goldschmidt H, Raymond JZ. Quantitative analysis of skin color from melanin content of superficial skin cells. *J Forensic Sci* 1972; 17(1):124- 31.

26. Stefanato CM, Bhawan J. Diffuse hyperpigmentation of the skin: a clinicopathologic approach to diagnosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Mar;16(1):61–71.
27. 25. Miot LDB; Miot HA ; Silva MG; Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *Bras Dermatol.* 2009 Dec;84(6):623–35.
28. Jimbow K. Current update and trends in melanin pigmentation and melanin biology. *Keio J Med.* 1995 Mar;44(1):9–18.
29. Bologna JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Aug;19(2 Pt 1):217–55.
30. Jones K, Hughes J, Hong M, Jia Q, Orndorff S. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 2002 Oct;15(5):335–40.