



Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN: 1984-8773

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Siew-Keah, Lee; Patrick, Margaret Flori Vasthian; Weng, Chia Kam; Kek, Lee Chew; Rom, Lee Bang; Leng, Lim Chai; Puan, Tan Geok; Chuen, Cheah Shiau; Keat, Tan Chung  
Avaliação das alterações histopatológicas na hiperpigmentação cutânea idiopática da região orbital  
Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 10, núm. 3, 2018, Julho-Setembro, pp. 202-208  
Sociedade Brasileira de Dermatologia

DOI: 10.5935/scd1984-8773.20181031178

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265557800002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc  
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal  
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa  
acesso aberto

## Artigo Original

### Autores:

Lee Siew-Keah<sup>1</sup>  
Margaret Flori Vasthian Patrick<sup>2</sup>  
Cheah Shiau Chuen<sup>2</sup>  
Tan Chung Keat<sup>2</sup>  
Chia Kam Weng<sup>3</sup>  
Lee Chew Kek<sup>4</sup>  
Lee Bang Rom<sup>5</sup>  
Lim Chai Leng<sup>6</sup>  
Tan Geok Puan<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Tunku Abdul Rahman – Malásia.

<sup>2</sup> School of Healthy Aging, Medical Aesthetics and Regenerative Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, UCSI University, Malásia

<sup>3</sup> Faculty of Applied Sciences, UCSI University, Malásia

<sup>4</sup> Hospital Pantai Chera, Malásia

<sup>5</sup> Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Malásia

<sup>6</sup> Lim Plastic and Cosmetic Surgery Clinic, Malásia

<sup>7</sup> Sunway Medical Centre - Malásia

### Correspondência:

Lee Siew-Keah  
Faculty of Medicine and Health Sciences  
Universiti Tunku Abdul Rahman  
Bandar Sungai Long, 43000, Kajang -  
Selangor, Malásia  
Email: leesiewkeah@yahoo.co.uk

Data de recebimento: 03/04/2018

Data de aprovação: 28/08/2018

Trabalho realizado na Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Tunku Abdul Rahman, Malásia e Faculty of Pharmaceutical Sciences, UCSI University, Malásia.

**Suporte Financeiro:** Este estudo foi patrocinado pela UCSI University - Malásia, CERVIE-RGS (Proj-In-FPS-006).

**Conflito de Interesses:** Nenhum.



# Avaliação das alterações histopatológicas na hiperpigmentação cutânea idiopática da região orbital

*Evaluation of histopathological changes in idiopathic cutaneous hyperpigmentation at the orbital region*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031178>

## RESUMO

**Introdução:** A identificação das causas da hiperpigmentação cutânea idiopática da região orbital (HCIRO) é fundamental para o processo de seleção da melhor conduta terapêutica.

**Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar as alterações histopatológicas de diferentes tipos de HCIRO.

**Métodos:** Quarenta e nove voluntários saudáveis foram classificados em 3 grupos: (i) *hiperpigmentação*, (ii) *hipervascularização* e (iii) *sulco lacrimal*. As deposições de melanina e hemossiderina, a dilatação dos vasos sanguíneos, a inflamação perifolicular e as estruturas das cristas epidérmicas foram analisadas histologicamente; a associação com o tipo de HCIRO foi analisada pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

**Resultados:** Um total de 53,1% dos indivíduos portadores de HCIRO foram diagnosticados e classificados em *hiperpigmentação*, 16,3% como *hipervascularização* e 30,6% como *sulco lacrimal*. O teste qui-quadrado de Pearson mostrou que o grupo *hiperpigmentação* foi associado a um alto nível de depósito de melanina ( $p < 0,05$ ) e à presença de pigmentos de melanina na camada dérmica ( $p < 0,05$ ). O grupo *hipervascularização* foi associado a vasos sanguíneos dilatados ( $p < 0,05$ ). Curiosamente, o grupo *sulco lacrimal* foi associado a vasos sanguíneos dilatados ( $p < 0,05$ ) e inflamação perifolicular ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Cada tipo de HCIRO possui alterações histopatológicas distintas e a seleção de terapêutica precisamente direcionada é importante no tratamento eficaz da HCIRO.

**Palavras-chaves:** Hiperpigmentação; Histologia; Melanose

## ABSTRACT

**Introduction:** Identification of the underlying causes of idiopathic cutaneous hyperpigmentation at the orbital region (ICHOR) is crucial in selecting the best therapeutic management.

**Objective:** This study aims to evaluate the histopathological changes of different types of ICHOR.

**Methods:** Forty-nine healthy volunteers were classified into (i) hyperpigmented (ii) hypervascularised or (iii) tear trough groups. Melanin deposit, hemosiderin deposit, blood vessels dilatation, perifollicular inflammation, structures of epidermis ridges were assessed histologically. Its association with the type of ICHOR was analysed using Pearson's chi-squared test.

**Results:** A total of 53.1% ICHOR subjects was diagnosed as hyperpigmented, 16.3% as hypervascularised and 30.6% as tear trough and. Pearson's chi-squared test showed that hyperpigmented group associated with high level of melanin deposit ( $p < 0.05$ ), and invagination of melanin pigments into the dermal layer ( $p < 0.05$ ). Hypervascularity was associated with dilated blood vessel ( $p < 0.05$ ). Interestingly, tear trough was associated with dilated blood vessels ( $p < 0.05$ ) and perifollicular inflammation ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Each type of ICHOR showed distinct histopathological changes, selection of precise targeted therapy is important in treating ICHOR effectively.

**Keywords:** Hyperpigmentation; Histology; Melanosis

## INTRODUÇÃO

A hiperchromia cutânea idiopática na região orbital (HCIRO) é uma importante condição cosmética ainda definida, notoriamente resistente ao tratamento. A HCIRO se caracteriza por manchas na pálpebra e na pele orbital bilateralmente, em contraste com a pele facial adjacente que se estende em direção às pálpebras superiores, sobrancelhas, regiões malares e temporais, e raiz nasal lateral. É também conhecida como melanose periorbital, olheiras, pigmentação periocular, melanose periocular, melanose infra-orbitária, hiperpigmentação periocular e ainda descoloração infra-orbital.<sup>1-4</sup> Pode surgir como máculas bilaterais, arredondadas ou semicirculares, pigmentadas, homogêneas, acastanhadas ou marrom escuras, na região periocular. Além disso, foi relatado que a prevalência da HCIRO na pele da pálpebra inferior é relativamente maior, e é tipicamente bilateral e simétrica.<sup>1,2,5,6</sup>

A disponibilidade de informações sobre a prevalência da HCIRO é limitada. É uma afecção comum que ocorre em ambos os sexos, com maior frequência nas mulheres devido a fatores endócrinos. Ocorre em populações jovens ou na maturidade. É também mais perceptível em certos grupos étnicos, especialmente pessoas com pele mais escura.<sup>7</sup> A etiologia da HCIRO permanece incerta, entretanto vários fatores endógenos e exógenos foram implicados em sua patogênese. Os fatores causais podem ser primários, tais como fatores genéticos, hiperpigmentação excessiva, efeito de sombreamento devido à flacidez da pele e congestão venosa.<sup>8</sup> A HCIRO também pode ocorrer devido à hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a lesões ou distúrbios inflamatórios da pele, incluindo dermatites e infecções. Os usos de drogas vasodilatadoras, tais como prostaglandinas, terapia de reposição hormonal e contraceptivos, desencadeiam a produção de melanina e agravam a HCIRO. Além disso, a exposição ao sol, o processo de envelhecimento e fatores relacionados ao de estilo de vida, como distúrbios do sono, estresse, uso de álcool e tabagismo, também são fatores comuns na patogênese da ICHOR.<sup>7,9</sup>

Histologicamente, a gravidade do escurecimento das pálpebras depende da quantidade de (i) melanina depositada na epiderme e na derme, (ii) espessura da epiderme e (iii) presença de vasos ou fluxo sanguíneo periorbital. A epiderme fina ao redor das áreas dos olhos cria uma aparência translúcida e deixa a estrutura mais proeminente e com aparência hipercrômica, o que pode ser devido ao depósito de melanina<sup>1</sup> ou à tonalidade azul das veias<sup>2</sup>. Além disso, a inflamação ou vasodilatação / fluxo sanguíneo estagnado na área periorbital pode contribuir para o efeito de escurecimento.<sup>3</sup>

Com base na aparência clínica, foi proposto classificar a HCIRO em: (i) constitucional / pigmentação, (ii) efeito de sombreamento / estrutural, (iii) hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI), (iv) vascular e (v) outros.<sup>2,3,10,11</sup> A HCIRO do tipo *hiperpigmentação* é definida como *presença de uma faixa curva de pigmentação de coloração acastanhada a preta na pele das pálpebras inferiores e / ou das pálpebras superiores*. A HCIRO do tipo *hipervascularização* é caracterizada pela presença de eritema predominantemente nas pálpebras inferiores, com capilares proeminentes ou presença de descoloração azulada que se torna mais proeminente quando a

pele é esticada. A HCIRO do tipo *sulco lacrimal ou sombreamento* é caracterizada pela presença de sombreamento escuro correspondente ao músculo tarsal localizado acima das bolsas palpebrais de gordura, ou pela presença de um canal lacrimal profundo na região medial da borda orbitária inferior, que desaparecem sob a incidência de luz direta.<sup>2,4-6</sup> Além da classificação baseada na avaliação clínica, a identificação das alterações histopatológicas da HCIRO é crucial para o reconhecimento de sua etiologia primária, com o objetivo final de se definir uma abordagem terapêutica efetiva. Vários estudos histológicos limitados sugeriram que a HCIRO é principalmente caracterizada por hiperpigmentação epidérmica e dérmica<sup>10,12</sup>, vasos sanguíneos dilatados<sup>13</sup>, com ou sem a presença de hemossiderina.<sup>14</sup> Graziosi e outros (2013) tentaram associar a gravidade do efeito de escurecimento aos achados histológicos e concluíram que a abundância de melanina e a dilatação dos vasos sanguíneos na camada dérmica estavam positivamente relacionadas com a gravidade da HCIRO.<sup>14</sup> No entanto, os autores do presente artigo desconhecem publicação de estudo sobre a associação dos tipos de HCIRO às respectivas alterações histológicas.

Há inúmeras opções de tratamento disponíveis para a HCIRO, incluindo a aplicação de agentes clareadores da pele, *peelings* químicos, lasers, transplante de gordura autóloga, injeção de preenchedores ou plasma rico em plaquetas, assim como blefaroplastia. Apesar do grande número de medicamentos e terapias disponíveis, há escassez de estudos baseados em evidências que dêem suporte à seleção de tratamentos, além do fato de que os resultados terapêuticos são frequentemente inconsistentes e insatisfatórios. Acreditamos que a chave para um tratamento bem-sucedido é determinar a causa primária e aderir aos esquemas preventivos e de manutenção. Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar as alterações histopatológicas subjacentes a diferentes variantes de HCIRO, quais sejam, dos tipos *hiperpigmentação*, *hipervascularização* e *sulco lacrimal / sombreamento*. Embora a avaliação histológica seja menos útil no reconhecimento dos tipos de canais lacrimais, o presente estudo pretende explorar suas possíveis alterações histológicas.

## MÉTODOS

Conformidade ética e consentimento livre e esclarecido

A autorização do Comitê de Pesquisa e Ética Médica (NMRR-13-1267-16770) foi obtida com antecedência ao início do estudo. O consentimento esclarecido por escrito de cada indivíduo foi obtido após o paciente ter lido e compreendido as informações e instruções preparadas para os respondentes.

Desenho do estudo, recrutamento de pacientes e avaliação clínica.

Indivíduos saudáveis selecionados para blefaroplastia foram convidados aleatoriamente para participar do presente estudo. Indivíduos diagnosticados com nevo de Ota, nevos melanocíticos, manchas café-au-lait, nevo de Hori, efélides, hiperpigmentação pós-inflamatória localizada relacionada a um trauma identificável, doenças inflamatórias / ulceração cutâneas, alergias / asma, hiperpigmentação associada a doenças sistêmicas

(doença de Addison) foram excluídas do estudo. Com base na avaliação clínica, a HClRO foi ainda classificada em três categorias principais: (i) *hiperpigmentação*, (ii) *hipervascularização* e (iii) *sulco lacrimal*. A avaliação clínica e o formulário de relato de caso foram preenchidos por cirurgiões plásticos antes da blefaroplastia. Imediatamente após a blefaroplastia, uma porção da pálpebra medial esquerda inferior foi excisada e mantida em solução de formalina a 10% para análise histológica.<sup>14</sup>

### Análise histológica

Os tecidos cutâneos embebidos em parafina foram processados com o corante Fontana-Masson objetivando evidenciar depósitos de melanina e o padrão de distribuição nos espécimes da pálpebra. O depósito de melanina na camada basal da epiderme foi classificada em: Nível 1 = baixo, Nível 2 = moderado e Nível 3 = alto. A profundidade da distribuição da melanina (isto é, até a derme papilar ou até a derme reticular) também foi analisada. A coloração de Pearl foi usada para observar a presença de hemossiderina. As cristas epidérmicas foram descritas como *normais, levemente planas, de moderadamente a intensamente planas*. O grau de vasodilatação dos vasos sanguíneos na derme foi classificado em: Nível 1, Nível 2 ou Nível 3. A inflamação perifolicular foi descrita como Nível 1, Nível 2 ou Nível 3 (Tabela 1).

### Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio do *software* estatístico SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago IL, EUA). Os dados referentes às categorias, incluindo dados demográficos, classificação em fotótipos de Fitzpatrick, classificação da HClRO, e parâmetros histológicos foram expressos em frequências e porcentagens. As associações entre dados clínicos e histológicos foram analisadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson.

## RESULTADOS

### A. Dados demográficos

Quarenta e nove pacientes (homens = 20,4%, n = 10 / mulheres = 79,6%, n = 39) com idade média de  $52,9 \pm 9,2$  anos

preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo. Um total de 67,3% dos respondentes foram classificados como grau III segundo a escala de Fitzpatrick, enquanto 22,3% foram classificados como grau IV, 8% como grau I e 2% como grau V. Um total de 85,7% dos entrevistados não tinham conhecimento dos fatores desencadeantes de sua HClRO, sendo que 55,1% afirmaram que notaram suas olheiras pela primeira vez na idade adulta, e até 85,7% dos entrevistados afirmaram que sua HClRO não estava associada à história familiar (Tabela 2).

Todos os casos de HClRO recrutados apresentaram hiper-cromia simétrica bilateral e homogênea, sendo que o presente estudo presumiu que os achados histológicos relativos à porção medial excisada das biópsias representam o padrão geral de HClRO. A HClRO mais comumente observada foi do tipo *hiperpigmentação* (53,1%), seguido pelos tipos *sulco lacrimal* (30,6%) e *hipervascularização* (16,3%) (Tabela 2). O teste do qui-quadrado de Pearson mostrou que a classificação da HClRO não estava associada às escalas de Fitzpatrick ( $\chi^2 = 3,08$ , p = 0,798), ao sexo ( $\chi^2 = 2,25$ , p = 0,324) e à idade ( $\chi^2 = 54,002$ , p = 0,256).

### B. Associação de dados histológicos aos tipos de HClRO (Tabela 3)

- O depósito de melanina na camada basal da epiderme foi significativamente associada aos tipos de HClRO (p < 0,001). Dos 26 casos pigmentados, 14 casos (54%) foram classificados com Nível 3 de depósito de melanina.

- A dilatação dos vasos sanguíneos foi significativamente associada aos tipos de HClRO (p < 0,01). Dos 8 casos do tipo *hipervascularização*, 4 (50%) possuíam vasos sanguíneos altamente dilatados; dos 15 casos do tipo *sulco lacrimal*, 10 (67%) estavam associados a vasos sanguíneos altamente dilatados.

- A profundidade da distribuição de melanina foi significativamente associada aos tipos de HClRO (p < 0,01). Os depósitos de melanina foram encontrados na derme reticular em 15 (58%) dos 26 casos do tipo *hiperpigmentação*.

- A inflamação perifolicular foi associada aos tipos de HClRO (p < 0,05). O tipo *hipervascularização* e *sulco lacrimal* apre-

TABELA 1: Definições dos graus da classificação histológica

Parâmetros histológicos	Níveis	Definição do grau
Depósito de melanina da camada basal	Nível 1	Pigmento de melanina encontrado somente em <1 em cada 5 células basais
	Nível 2	Pigmento de melanina encontrado somente em >1 em cada 5 células basais
	Nível 3	Pigmento de melanina facilmente encontrado em todas as células basais
Cristas epidérmicas	Normal	Nenhuma evidência de atrofia, espessura normal da epiderme > 0,3 mm
	Levemente planas	Evidência de leve atrofia, espessura da epiderme entre 0,3mm-0,2mm
	Moderadamente a intensamente planas	Evidência de atrofia, espessura da epiderme < 0,2mm
Dilatação de vasos sanguíneos	Nível 1	Vasos dilatados visíveis sob aumento 40x
	Nível 2	Vasos dilatados visíveis sob aumento 10x
	Nível 3	Vasos dilatados facilmente visíveis sob aumento 4x
Inflamação perifolicular	Nível 1	Linfócitos perifoliculares de melanina encontrados sob aumento de 40x
	Nível 2	Linfócitos perifoliculares de melanina encontrados sob aumento de 10x
	Nível 3	Linfócitos perifoliculares de melanina facilmente encontrados sob aumento de 4x

TABELA 2: Características clínicas

Características	Nº. (%), N=49
Homens	10 (20,4)
Mulheres	39 (79,6)
<b>Idade</b>	
Média (DP)	52,9 (9,2)
Mediana (IIQ)	55 (44-55,8)
<b>Idade de início</b>	
Infância, <12 anos	3 (6,1)
Puberdade, 12-18 anos de idade	3 (6,1)
Idade adulta, > 18 anos	27 (55,1)
Indefinida	16 (32,7)
<b>Tipo de pele</b>	
II	4 (8,2)
III	33 (67,3)
IV	11 (22,4)
V	1 (2,1)
<b>História familiar de HCIRO</b>	
Sim	42 (85,7)
Não	7 (14,3)
<b>Conhecimento dos fatores desencadeantes da HCIRO</b>	
Sim	7 (14,3)
Não	42 (85,7)
<b>Tipos de HCIRO</b>	
Hiperpigmentação	26 (53,1)
Hipervascularização	8 (16,3)
Sulco lacrimal	15 (30,6)
<b>IIQ: Intervalo interquartil</b>	

sentaram a maior intensidade de inflamação perifolicular, com 16,3% dos casos do tipo *hipervascularização*, 30,6% do tipo *sulco lacrimal* e 53,1% do tipo *hiperpigmentação*.

- A presença de hemossiderina e o padrão das cristas epidérmicas não foram associados a nenhum tipo de HCIRO (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, os tipos de HCIRO foram classificados em três categorias principais: *hiperpigmentação*, *hipervascularização* e *sulco lacrimal*. As causas da HCIRO podem ser multifatoriais (por exemplo, hiperpigmentação combinada com hipervascularização). No entanto, no presente estudo os entrevistados foram agrupados em uma categoria específica com base na aparência clínica mais proeminente. A maioria dos casos da HCIRO encontrados no presente estudo foi do tipo *hiperpigmentação* (53,1%), seguido do tipo *sulco lacrimal* (30,6%) e *hipervascularização* (16,3%). De acordo com os achados de Sheath e outros

(2014), entre 200 indivíduos indígenas com pele Fitzpatrick tipo I a IV, o tipo mais comum de HCIRO foi *hiperpigmentação / constitucional* (51,5%), seguido de *hiperpigmentação pós-inflamatória* (22,50%), *hipervascularização* (8%) e *sombreamento / sulco lacrimal* (2,5%).<sup>7</sup> Em contrapartida, Ranu e outros (2011) relataram que o tipo mais comum de HCIRO entre os cingapurianos é o *hipervascularização* (41,8%), seguido pelo *hiperpigmentação constitucional* (38,6%), *pós-inflamatório* (12%) e *sombreamento / sulco lacrimal* (11,4%). Em pacientes asiáticos, o tipo *hipervascularização* foi constatado em grande número de pacientes oriundos da China (aqueles com grau mais baixo de tipo de pele de Fitzpatrick), enquanto o tipo *hiperpigmentação constitucional* foi mais prevalente em pacientes indianos e malaíes (dentre aqueles com o grau mais alto de tipo de pele de Fitzpatrick).<sup>3</sup> Dois estudos distintos, conduzidos em Taiwan e na América do Sul, relataram que o tipo mais comum de HCIRO foi do tipo misto, predominantemente a combinação *hipervascularização-hiperpigmentação*.<sup>11, 15</sup>

Estudos anteriores relataram que a HCIRO com etiologia predominantemente vascular estava relacionada à herança autossômica dominante, surgindo geralmente durante a infância ou adolescência.<sup>1</sup> Por outro lado, a HCIRO com etiologia predominantemente melânica ocorre mais frequentemente em pacientes com fotótipos mais altos e em pacientes idosos devido à exposição excessiva e cumulativa à luz solar. A ocorrência do tipo *hiperpigmentação constitucional* é comumente relacionada à idade devido ao processo de envelhecimento cutâneo que leva à flacidez palpebral, o que piora a aparência da olheira.<sup>1, 16</sup> Contudo, a análise dos dados realizada no presente estudo (qui-quadrado de Pearson) sugere que os tipos de HCIRO não foram associados às escalas de Fitzpatrick ( $\chi^2 = 3,08$ ,  $p = 0,798$ ) e à idade ( $\chi^2 = 54$ ,  $p = 0,256$ ), sendo que a inconsistência pode ser devida ao pequeno tamanho da amostra.

Tem sido sugerido que a gravidade da HCIRO está positivamente correlacionada à abundância de melanina e à dilatação dos vasos sanguíneos na camada dérmica,<sup>14</sup> assim como a abundância de melanina é maior no grupo *hiperpigmentação* quando comparado aos tipos *hipervascularização* e *hiperpigmentação constitucional*.<sup>3</sup> O presente estudo conclui que (i) o tipo *hiperpigmentação* de HCIRO foi associado positivamente ao depósito de melanina nas camadas epidérmica e dérmica, (ii) o tipo *hipervascularização* foi associado positivamente a vasos sanguíneos dilatados (iii) e o tipo *hiperpigmentação constitucional* foi associado a vasos sanguíneos dilatados e à gravidade da inflamação perifolicular. Em contraste, a presença de hemossiderina e a estrutura das cristas epidérmicas não foram associadas a nenhum tipo de HCIRO.

A determinação das alterações histopatológicas da HCIRO são importantes para a verificação da precisão da avaliação clínica e, portanto para uma recomendação precisa das modalidades de tratamento personalizado. É possível que a melanina associada à HCIRO possa responder a agentes despigmentantes, *peelings* químicos, laserterapia (LIP, lasers para pigmentação, lasers fracionados).<sup>1, 2, 17, 18</sup> Entretanto, de acordo com os achados do presente estudo, um número crescente de evidências demonstraram que a pigmentação ao redor das pálpebras não é restrita à camada epidérmica, mas também afeta profundamente a camada



TABELA 3: Resumo dos dados histológicos e associações com os tipos HCIRO

Parâmetro	Hiperpigmentação	Hipervascularização	Sulco lacrimal	Total (N)	Qui-quadrado de Pearson
Depósito de melanina					
Nível 1	1	4	6	11	x²=21.766 P=0.000
Nível 2	11	4	9	24	
Nível 3	14	0	0	14	
Total (n)	26	8	15	49	
Hemossiderina					
Positivo	0	1	0	1	X²=5.232 P=0.073
Negativo	26	8	15	49	
Total (n)	26	8	15	49	
Dilatação de vasos sanguíneos					
Nível 1	8	1	0	9	X²=8.633 P=0.003
Nível 2	11	3	5	19	
Nível 3	7	4	10	21	
Total (n)	26	8	15	49	
Profundidade da distribuição de melanina					
Papilar	11	8	11	30	X²=9.912 P=0.007
Reticular	15	0	4	19	
Total (n)	26	8	15	49	
Cristas epidérmicas					
Normal	19	6	11	36	X²=0.647 P=0.958
Levemente planas	6	2	3	11	
Moderadamente planas	1	0	1	2	
Total (n)	26	8	15	49	
Inflamação perifolicular					
Leve	18	3	2	23	X²=12.955 P=0.011
Moderada	2	2	3	7	
Grave	6	3	10	19	
Total (n)	26	8	15	49	

dérmica, e é resistente aos tratamentos.<sup>2,3,11,14</sup> A melanina que cai na derme reticular é normalmente fagocitada pelos macrófagos para formar melanófagos, que causam a aparência azulada. Além disso, danos na membrana basal podem levar à diminuição ou à migração de melanócitos ativos e de melanina para a derme que, finalmente, levam à hiperpigmentação dérmica persistente.<sup>19, 20</sup> O alto teor de melanina na camada dérmica encontrado no presente estudo é improvável devido ao dano na membrana basal, já que as cristas epidérmicas de 74% das biópsias resultaram normais. A hiperpigmentação dérmica responde menos aos agentes despigmentantes comuns em parte porque a maioria das terapias despigmentantes são focadas na hiperpigmentação epidérmica e não são eficazes na eliminação dos melanófagos dérmicos. O presente estudo sugere que a incorporação de agentes despigmentantes tópicos por entrega transdérmica de medicamentos pode ser benéfica na redução da hiperpigmentação dérmica.

Ranu e outros (2011) sugeriram que agentes de despigmentação são ineficazes no tratamento do tipo *hipervascularização* de HCIRO.<sup>3</sup> Eles sugeriram que agentes tópicos que poderiam aumentar a espessura dérmica, vasoconstritores ou lasers vasculares poderiam ser mais eficazes no tratamento de HCIROs do tipo vascular. Por outro lado, os cremes com esteróides podem piorar o problema.<sup>3</sup> Em um estudo japonês, Mitsuishi e colegas (2004) demonstraram que a aplicação tópica de fitonadiona a 2%, de retinol a 0,1%, de vitamina C a 0,1% e de vitamina E a 0,1% foi eficaz em casos de HCIRO do tipo *hipervascularização*, mas não do tipo *hiperpigmentação*.<sup>21</sup>

Inesperadamente, apesar de todos os casos de HCIRO relacionados à hiperpigmentação pós-inflamatória terem sido excluídos deste estudo, até 67% (10 das 15 biópsias) dos casos do tipo *hiperpigmentação constitucional* possuíam inflamação perifolicular grave, além de alto grau de dilatação dos vasos sanguíneos

(Tabela 3). O tipo *sulco lacrimal* é freqüentemente associado à deformidade da estrutural facial, sendo que vários estudos propuseram que a estase sangüínea / congestão venosa pode contribuir para o surgimento do tipo *sulco lacrimal* / *sombreamento*.<sup>22</sup> Sabe-se que os mediadores inflamatórios (isto é, prostaglandinas E1, prostaglandinas E2 e histamina) aumentam a melanogênese por desencadear a proliferação de melanócitos e produção de melanina, podendo dessa forma piorar a aparência hipercrômica dos casos do tipo *sulco lacrimal*.<sup>23</sup> No entanto, mais estudos são fundamentalmente necessários para identificar as causas das reações inflamatórias e suas conseqüências em casos do tipo *sulco lacrimal*. Como o sulco lacrimal está intimamente relacionado à inflamação perifolicular e aos vasos sangüíneos dilatados, os autores do presente estudo sugerem que a combinação das terapias existentes com agentes vasoconstritores antiinflamatórios pode

ser útil no tratamento desses casos.

O presente estudo portanto conclui que o tipo *hiperpigmentação* de HClRO está intimamente associado ao depósito de melanina na epiderme e na derme, ao passo que o tipo *hipervascularização* pode ser causado por vasos sangüíneos dilatados, enquanto o tipo *hiperpigmentação constitucional* está associado a vasos sangüíneos dilatados e à infiltração de linfócitos perifoliculares de melanina. Em resumo, cada um dos tipos de HClRO apresentou alterações histopatológicas distintas, sendo que a seleção de uma terapia com direcionamento específico é importante para o eficaz tratamento da HClRO. ●

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pela UCSI University, CERVIE-RGS (Proj-In-FPS-006).

## REFERÊNCIAS

- Freitag FM, Cestari TF. What causes dark circles under the eyes? J Cosmet Dermatol. 2007;6(3): 211-5.
- Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. Dermatol Surg. 2009;35(8):1163-71.
- Ranu H, Thng S, Goh BK, Burger A, Goh CL. Periorbital hyperpigmentation in Asians: an epidemiologic study and a proposed classification. Dermatol Surg. 2011; 37(9):1297-303.
- Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, Pazhoohi N, Firooz A. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. J Cosmetic Dermatol. 2014;13(1):72-8.
- Vavouli C, Katsambas A, Gregoriou S, Teodor A, Salavastru C, Alexandru A, et al. Chemical peeling with trichloroacetic acid and lactic acid for infraorbital dark circles. J Cosmetic Dermatol. 2013;12(3):204-9.
- Paolo F, Nefer F, Paola P, Nicolo S. Periorbital area rejuvenation using carbon dioxide therapy. J Cosmetic Dermatol. 2012;11(3):223-8.
- Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. Indian J Dermatol. 2014;59(2):151-7.
- Lowe NJ, Wieder JM, Shorr N, Boxrud C, Saucer D, Chalet M. Infraorbital pigmented skin. Preliminary observations of laser therapy. Dermatol Surg. 1995;21(9): 767-70.
- Sarkar R, Ranjan R, Garg S, Garg VK, Sonthalia S, Bansal S. Periorbital Hyperpigmentation: A Comprehensive Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2016;9(1):49-55.
- Malakar S, Lahiri K, Banerjee U, Mondal S, Sarangi S. Periorbital melanos is an extension of pigmentary demarcation line-F on face. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73(5):323-5.
- Huang YL, Chang SL, Ma L, Lee MC, Hu S. Clinical analysis and classification of dark eye circle. Int J Dermatol. 2014;53(2):164-70.
- Watanabe S, Nakai K, Ohnishi T. Condition known as "dark rings under the eyes" in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-switched ruby laser. Dermatol Surg. 2006;32(6):785-9; discussion 789.
- Momosawa A, Kurita M, Ozaki M, Miyamoto S, Kobayashi Y, Ban I, et al. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for periorbital skin hyperpigmentation in Asians. Plast Reconstr Surg. 2008;121(1):282-8.
- Graziosi AC, Quaresma MR, Michalany NS, Ferreira LM. Cutaneous idiopathic hyperchromia of the orbital region (CIHOR): a histopathological study. Aesthetic Plast Surg. 2013;37(2):434-8.
- Gaón NQ, Romero W. Dermoscopy in periorbital hyperpigmentation: an aid in the clinical type diagnosis. Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(2):171-2.
- Souza DM, Ludtke C, Souza ERM, Scandura KMP, Weber MB. Periorbital hyperpigmentation. Surg Cosmet Dermatol. 2011;3(3):233-9.
- Gendler EC. Treatment of periorbital hyperpigmentation. Aesthet Surg J. 2005;25(6):618-24.
- Friedmann DP, Goldman MP. Dark circles: etiology and management options. Clin Plast Surg. 2015;42(1):33-50.
- Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2): 352-65.
- Chatterjee M, Vasudevan B. Recent advances in melasma. Pigment Int. 2014;1(2):70-80.
- 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.
- Jiang J, Wang X, Chen R, Xia X, Sun S, Hu K. Tear trough deformity: different types of anatomy and treatment options. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(4):303-8.
- Videira IFS, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. An Bras Dermatol. 2013;88(1):76-83.

### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Lee Siew-Keah** |  ORCID 0000-0001-9299-6842

Elaboração e redação do original, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original.

**Margaret Flori Vasthian Patrick**

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Chia Kam Weng**

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Lee Chew Kek** |  ORCID 0000-0002-5832-664X

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Lee Bang Rom**

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Lim Chai Leng**

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Tan Geok Puan**

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Cheah Shiau Chuen** |  ORCID 0000-0002-9247-7265

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Tan Chung Keat** |  ORCID 0000-0002-3956-2217

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.