

OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA HIPERCROMIA CUTÂNEA PERIORBITAL: RELATO DE CASO CLÍNICO

OZONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PERIORBITAL CUTANEOUS HYPERCHROMIA: CLINICAL CASE REPORT

Tassia Lima Rodrigues Silva¹

Cristina Rech Feldmann²

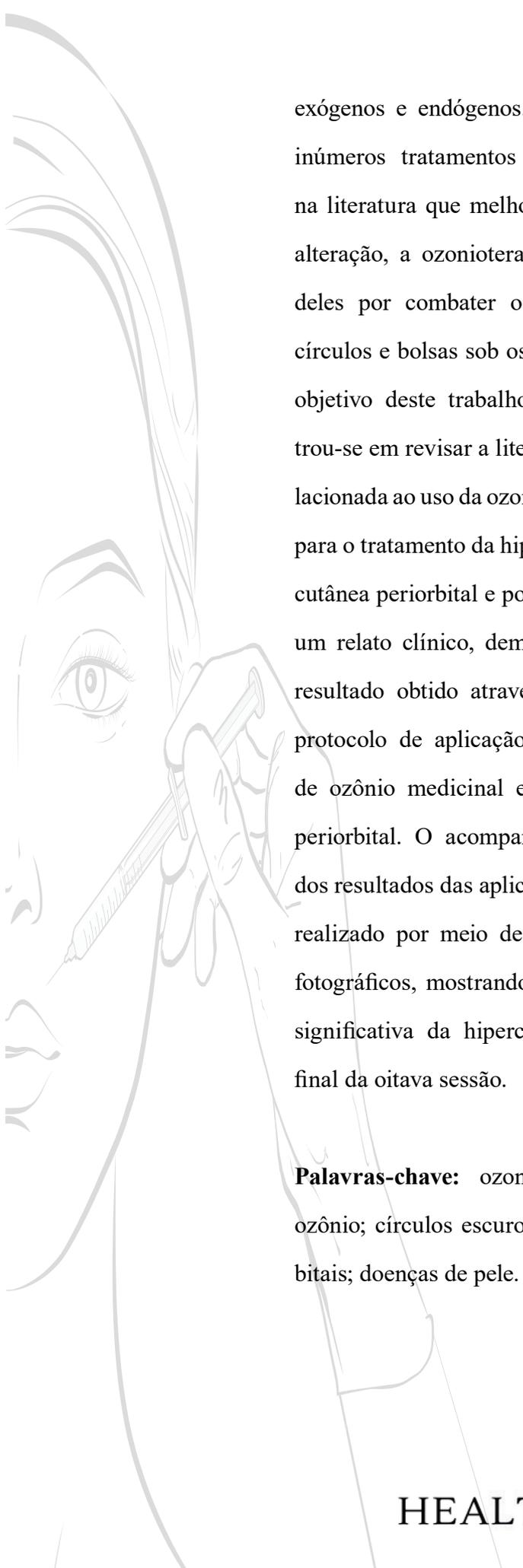
Resumo: A hiperchromia cutânea periorbital, popularmente denominada “olheira” corresponde a uma das principais queixas dos pacientes que procuram por tratamentos estéticos. Uma das mais famosas frases escritas por Leonardo da Vinci descreve os olhos como sendo a janela da alma, ao ler essa frase é possível compreender o motivo pelo qual

a hiperpigmentação orbital pode interferir diretamente na autoestima do paciente ao produzir a aparência de cansaço e envelhecimento, impactando até mesmo na sua qualidade de vida. A hiperchromia cutânea periorbital é caracterizada pelo escurecimento da área dos olhos, sua etiologia é complexa e multifatorial sendo causada por vários fatores

1 Especialização em Harmonização Orofacial pelo Centro de pós-graduação do cirurgião-dentista (CPCD)

2 Orientadora Professora Mestre em Periodontia e Cirurgia Periimplantar pela São Leopoldo Mandic- Campinas. Habilitada em Ozonioterapia. Coordenadora da Pós Graduação Latu Sensu em Harmonização Orofacial





exógenos e endógenos. Existem inúmeros tratamentos descritos na literatura que melhoram essa alteração, a ozonioterapia é um deles por combater o inchaço, círculos e bolsas sob os olhos. O objetivo deste trabalho concentrou-se em revisar a literatura relacionada ao uso da ozonioterapia para o tratamento da hiperchromia cutânea periorbital e por meio de um relato clínico, demonstrar o resultado obtido através de um protocolo de aplicação semanal de ozônio medicinal em região periorbital. O acompanhamento dos resultados das aplicações, foi realizado por meio de registros fotográficos, mostrando melhora significativa da hiperchromia ao final da oitava sessão.

Palavras-chave: ozonioterapia; ozônio; círculos escuros infraorbitais; doenças de pele.

Abstract: Periorbital cutaneous hyperchromia, popularly called “olheira”, corresponds to one of the main complaints of patients looking for aesthetic treatments. One of the most famous phrases written by Leonardo da Vinci describes the eyes as being the window to the soul, for this fact, orbital hyperpigmentation directly interferes with the patient’s self-esteem, and can impact their quality of life, by producing the appearance of tiredness and fatigue. aging. Periorbital cutaneous hyperchromia is characterized by darkening of the eye area, its etiology is complex and multifactorial, being caused by several exogenous and endogenous factors. There are numerous treatments described in the literature that improve this change, ozone therapy is one of them for combating swelling, circles and bags under the eyes. The objective of this



work was to review the literature related to the use of ozone therapy for the treatment of periorbital skin hyperchromia and, through a clinical report, to demonstrate the result obtained through a protocol of weekly application of medicinal ozone in the periorbital region. The monitoring of the results of the applications was carried out through photographic records, showing a significant improvement in hyperchromia at the end of the eighth session.

Keywords: ozonotherapy; ozone; infra-orbital dark circles; skin diseases.

INTRODUÇÃO

A hiperchromia cutânea periorbital, popularmente denominada “olheira” corresponde a uma das principais queixas dos pacientes que procuram por tra-

tamentos estéticos. Essa alteração proporciona a face aspecto de cansaço e envelhecimento impactando na qualidade de vida do paciente e em sua autoestima (NUNES et al., 2013).

O contato visual é uma importante forma de linguagem corporal, nossos olhos falam muito sobre nós, eles expressam nossos sentimentos de raiva, alegria, tristeza e amor. Além disso o olhar é uma ferramenta fundamental para a nossa comunicação interpessoal, a comunicação, olho a olho, transmite segurança, confiança e te conecta com a outra pessoa. Isso explica o porquê a “olheira” pode atrapalhar, e muito, a vida de uma pessoa (SILVA et al., 2016).

Leonardo da Vinci descreve os olhos como, a janela da alma e o espelho do mundo, essa frase demonstra a importância do nosso olhar para nós mesmos



e para as pessoas ao nosso redor. Ter um olhar que expressa saúde, descanso, tranquilidade, jovialidade e segurança, com certeza, é um anseio de todos. É importante ressaltar ainda que, na atualidade, o uso corriqueiro de máscaras fez com que o olhar ganhasse ainda mais notoriedade (CABRAL et al., 2020).

A hiperpigmentação orbital é caracterizada pelo escurecimento da área dos olhos, sua etiologia é complexa e multifatorial sendo causada por vários fatores exógenos e endógenos. Os fatores causais incluem genética ou hereditariedade, pigmentação excessiva, hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a dermatite de contato atópica ou alérgica, edema periorbitário, vascularização excessiva, flacidez da pele periorbital, depressões que podem estar ligadas a própria anatomia do paciente ou

ao envelhecimento (SARKAR et al., 2016; PARK et al., 2018; MA-C-MARY et al., 2019).

Pode-se dizer que existem tipos distintos de olheiras, as vasculares, as melânicas, e as que apresentam componentes mistos. Para estabelecer o prognóstico em relação as respostas terapêuticas, se faz necessário diferenciar os tipos de olheiras. As olheiras por hiperpigmentação melânica são mais sensíveis à terapêutica, enquanto as vasculares são mais resistentes, nem sempre apresentando bons resultados (SARKAR et al., 2016)

Muitos são os tratamentos descritos na literatura para a obtenção da melhora do aspecto da região palpebral dos olhos. Apesar disso, nenhum dos métodos consegue eliminar esse problema de forma definitiva. Entre as opções de tratamento disponíveis incluem agentes des-



pigmentantes tópicos, terapias que utilizam agentes esfoliantes, uso de materiais preenchedores, correções cirúrgicas e laser terapia (CYMBALISTA et al., 2012; SARKAR et al., 2016).

Além desses tratamentos supracitados, existe outro procedimento utilizado para o tratamento da hiperpigmentação periorbital, a ozonioterapia, e esse trabalho dará enfoque especificamente a essa terapia. A ozonioterapia é mundialmente difundida e consiste em um conjunto de técnicas que utilizam o ozônio como agente terapêutico num grande número de patologias. É uma terapia totalmente natural com poucas contraindicações e efeitos secundários mínimos, sempre que aplicada corretamente.

Ao que se refere ao tratamento da hiperpigmentação periorbital com a utilização da

ozonioterapia temos que ainda existem poucos estudos sobre sua eficácia, além de carência de estudos comparativos entre as técnicas e, principalmente, sobre a correlação dos resultados com as características epidemiológicas dos pacientes. Há poucas publicações na literatura sobre hiperpigmentação periorbital e embora as opções de tratamento sejam muito vastas, a maioria não possui embasamento científico que comprove sua eficácia e duração (PISSARIDOU et al., 2021).

O objetivo deste trabalho concentrou-se em revisar a literatura relacionada ao uso da ozonioterapia para o tratamento da hiperpigmentação periorbital e por meio de um relato clínico, demonstrar o resultado obtido através da aplicação de um protocolo de aplicação semanal de ozônio medicinal em região periorbital.



mais usuais para o tratamento do escurecimento palpebral.

- Descrever a aplicabilidade da ozonioterapia para o tratamento da hiperpigmentação periorbital.

- Relatar um caso clínico de tratamento de hiperpigmentação periorbital com o emprego da ozonioterapia.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico online de artigos científicos. Utilizou-se as bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, SciELO e Periódicos Capes. Os descritores utilizados na pesquisa foram “ozonioterapia/ozonotherapy”; “ozônio/ozone”; “círculo infra-orbital escuro/infra-orbital dark circles”; “doenças de pele/skin diseases”. Pesquisou-se artigos da língua

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo deste trabalho concentrou-se em revisar a literatura relacionada ao uso da ozonioterapia para o tratamento da hiperpigmentação periorbital e por meio de um relato clínico, demonstrar o resultado obtido através da aplicação de um protocolo de aplicação semanal de ozônio medicinal em região periorbital.

Objetivos específicos

- Refletir sobre como o olhar é importante para as relações interpessoais.
- Detalhar os diferentes tipos de hiperpigmentação periorbital descritas na literatura.
- Apresentar as técnicas



inglesa e portuguesa. Foram coletados artigos que possuíam as datas de publicação entre os anos de 2010 e 2022. Foram considerados como requisitos importantes, a relevância e a publicação em revistas conhecidas e confiáveis. Os artigos que não apresentaram metodologia adequada ou não abordavam a área de interesse foram descartados. Em geral, todos os artigos selecionados preencheram os critérios de serem ensaios clínicos, relatos de caso, revisões bibliográficas ou revisões sistemáticas.

A segunda parte deste trabalho consistiu em um relato de caso clínico de um tratamento de hiperchromia cutânea periorbital com utilização de um protocolo de aplicação de ozônio medicinal em região palpebral dos olhos de um paciente que procurou tratamento na clínica do CPCD (Centro de pós-graduação

do cirurgião- dentista). O atendimento foi realizado em consultório particular sediado na cidade de Igarapé que possuía todo o equipamento necessário para o procedimento de geração de ozônio medicinal. O tratamento foi iniciado após o paciente realizar a leitura e consentimento por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O protocolo utilizado foi de 8 sessões, as aplicações do ozônio tiveram intervalo de uma semana entre elas. Houve o aumento gradativo na quantidade de mcg/ml de ozônio aplicado com o decorrer das semanas. O tratamento iniciou-se com 5mcg/ml de ozônio por ponto de aplicação e finalizamos o tratamento com aplicações de 15mcg/ml de ozônio, sendo esse o valor máximo de mcg/ml aplicado por ponto.



Foi estabelecido o seguinte protocolo de aplicação:

- 1ª semana: aplicação de 5mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 2ª semana: aplicação de 8mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 3ª semana: aplicação de 10mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 4ª semana: aplicação de 12mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 5ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 6ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 7ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 8ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

Os pontos de aplicação foram demarcados em região lateral externa do orbicular dos olhos, sendo um ponto próximo a região de pálpebra superior e outro ponto próximo da pálpebra inferior, totalizando 4 pontos de aplicação, dois pontos para cada hemiarco da face. (Figura 1)





Foto 1: Demonstração dos pontos escolhidos para a aplicação do ozônio medicinal no tratamento de hiperchromia cutânea periorbital.

O equipamento utilizado para a geração do ozônio medicinal foi o Medplus MX®

da marca Philozon, a imagem 1 mostra o equipamento utilizado



Imagem 1: Ilustração do modelo de equipamento, Medplus MX® da Philozon, utilizado para a geração do ozônio aplicado nos pontos de hiperpigmentação periorbital demarcados no paciente. (FONTE: <https://www.ispsaude.com.br/medplus-mx-philozon-gerador-de-ozonio-p-ME05335A>)

REVISÃO DE LITERATURA

Uma reflexão sobre a importância do olhar

Todos sabem que a visão é um sentido essencial para a sobrevivência da grande maioria dos seres vivos. O olho é um órgão complexo e fundamental para perceber tudo o que está ao nosso entorno. No entanto, o olhar vai muito além da necessidade primata e física de sobrevivência, ele também é fundamental para a comunicação e relação entre as pessoas (NUNES et al., 2013).

Podemos dizer que os olhos sempre foram uma ferramenta importante na comunicação. Desde o nosso nascimento

o contato, olho a olho, constitui-se como uma das comunicações mais potentes, sendo um desencadeador de respostas maternas, facilitando o processo de interação mãe e bebê (SILVA et al., 2016). É fato, que em algum momento da sua vida você já ouviu, ou ainda irá escutar a frase “um olhar diz mais do que mil palavras”, ainda temos a famosa frase escrita por Leonardo da Vinci “o olho é a janela da alma e o espelho do mundo”. Todas essas frases ilustram a importância dos olhos, ou do olhar para as pessoas (NUNES et al., 2013).

Os nossos olhos podem transmitir sentimentos de raiva, alegria, amor, tristeza, segurança, respeito, admiração, confiança, sem que para isso, seja



necessário dizer uma só palavra. Portanto o olhar é muito utilizado no desenvolvimento de relações interpessoais, uma vez, que podemos usá-lo para transmitir os sentimentos que desejamos ao nosso receptor (NUNES et al., 2013).

Por outro ângulo, se o nosso olhar sempre foi considerado algo marcante em nossa face, atualmente com o uso corriqueiro de máscaras de proteção contra o vírus COVID-19, nosso olhar se tornou o centro das atenções. Para essa nova condição de comunicação, se faz necessário utilizar novos recursos para facilitar a compreensão, não somente voltada para a intensidade da voz, mas ampliando a expressividade através da articulação dos movimentos de sobrancelhas, dos olhos e de todos os músculos da face (CABRAL et al., 2020).

O uso obrigatório de

máscaras levou ao desenvolvimento da comunicação não verbal, onde cada gesto, cada olhar é uma fonte de informação sobre a emoção que acontece no momento da comunicação. Transformando o olhar o protagonista durante as relações interpessoais (CABRAL et al., 2020).

Todos esses fatos, podem explicar o porquê, pessoas que apresentam o escurecimento palpebral dos olhos apresentam a sua autoestima abalada e explicam o porquê da grande procura por tratamentos estéticos que visam a melhoria do seu aspecto. A área dos olhos em associação com a região dos lábios e a coloração uniforme da pele foram considerados os fatores que mais influenciam na percepção da idade de uma pessoa. A hiperpigmentação palpebral transmite a sensação de cansaço, de tristeza e de face envelhecida e normal-



mente essas são sensações que as pessoas não gostariam de transmitir (DANTAS, 2013).

Hipercromia cutânea periorbital (HCP)

Etiopatogenia

A HCP, também pode ser denominada como hiperpigmentação periocular (POH), hiperpigmentação das pálpebras, círculos escuros abaixo dos olhos, círculos escuros infra-orbitários e também como “olheira” (DANTAS, 2013; SARKAR et al., 2016). A terminologia “olheira” não é um conceito médico, no entanto, é amplamente utilizado por pacientes e dermatologistas para indicar máculas hiperocrômicas e manchas ao redor dos olhos (NUNES et al., 2013).

A hiperpigmentação periocular é uma entidade mal

definida que se apresenta como círculos bilaterais ou semi-círculos marrons, ou máculas pigmentadas marrom- escuras na região palpebral dos olhos (SARKAR et al., 2016). Sua etiologia é complexa e multifatorial, existindo inúmeros fatores intrínsecos e extrínsecos associados à sua ocorrência (MAC-MARY et al., 2019). Os fatores intrínsecos geralmente serão determinados pela genética do indivíduo. Já os fatores extrínsecos podem estar associados ao cansaço e fadiga, principalmente quando há privação do sono, exposição solar, tabagismo e etilismo. Alguns medicamentos, como anti- inflamatórios não esteroidais e drogas quimioterápicas, também são suspeitos de desencadear a ocorrência de olheiras. Devido a tantos fatores é difícil a avaliação e caracterização (MAC-MARY et al., 2019).



Existem poucos estudos sobre sua incidência e prevalência, isso pode ser explicado devido a sua natureza transitória e por sua etiologia não determinada. Todavia um estudo indiano, detectou maior prevalência de hiperpigmentação periorbital em grupos de idade entre 16 e 25 anos, correspondendo a uma porcentagem de 47,50% de 200 pacientes avaliados. Outro dado importante no estudo foi a maior incidência de “olheiras” em mulheres (81%) (SHETH et al., 2014). Fatores genéticos ou hereditários podem indicar maior prevalência de HOP. Determinados grupos étnicos apresentam olheiras mais pronunciadas, em especial os descendentes de árabes, turcos, hindus e ibéricos. (DANTAS, 2013)

De modo geral a POH pode ser classificada em quatro tipos: pigmentado, vascular, es-

trutural e tipo misto. O pigmentado, aparece como coloração marrom infraorbitária. O tipo vascular, com uma coloração azul, rosa ou com a tonalidade roxa podendo ou não apresentar inchaço periorbitário. O tipo estrutural, aparece como sombras estruturais formadas pela superfície do contorno anatômico facial e pode estar associado a bolsas palpebrais infraorbitais, blefaroptose e perda de gordura com proeminência óssea. Por fim o tipo misto, combina a aparência de dois ou três tipos citados acima e pode ser dividido em quatro subtipos: pigmentado-vascular; pigmentado-estrutural; vascular-estrutural e uma combinação dos três (SARKAR et al., 2016).

Fatores Causais

Fatores Genéticos



A hiperpigmentação periorbital é considerada uma base genética de herança autossômica dominante e expressão variável dos genes envolvidos, pois há diferença no grau de acometimento dos indivíduos de uma mesma família. Um estudo relatou inúmeras famílias com pigmentação ao redor da área periorbital essa alteração era encontrada em vários membros da mesma família. Alguns foram levemente afetados e alguns gravemente afetados. Muitos deles reconheceram a pigmentação no início da infância e afirmaram que a pigmentação aumentou com a idade. Eles também estavam cientes de que o estresse tornava as mudanças pigmentares mais intensas, enquanto o descanso e a boa saúde pareciam influenciar na diminuição da cor (MAC-MARY et al., 2019; PARK et al., 2018; SARKAR et al., 2016).

Em 1969 concluiu-se que a hiperpigmentação periorbital teria fator genético após 22 membros de uma mesma família, de seis gerações, terem sido afetados por uma forma geneticamente determinada de hiperpigmentação envolvendo a área periorbital. Outra família apresentou 11 membros, de duas gerações, também portadores de hiperpigmentação periorbital, havendo casos em que ambos os pais eram afetados. A hiperpigmentação surgiu nessa família logo na infância e piorou no decorrer da vida, iniciando-se nas pálpebras inferiores e progredindo para as superiores (CYMBALISTA et al., 2012).

Pigmentação periorbital devido à melanocitose dérmica

A melanina depositada na derme é uma das principais causas da olheira e pode ser de



causa congênita ou ambiental. O depósito de melanina é o achado mais comum nas pessoas que apresentam hiperpigmentação periocular. A melanocitose dérmica é caracterizada pela presença de melanócitos na derme causando manchas hiperpigmentadas castanhas ou acinzentadas manchas no rosto. Quando essas manchas aparecem nas pálpebras, podem causar pálpebras escuras e bronzeamento na região da pálpebra inferior (SAWANT; KHAN, 2020; SARKAR et al., 2016; FRIEDMANN; GOLDMAN, 2015).

Clinicamente, essas lesões são reconhecidas por sua aparência cinza ou azul-acinzentada. É mais frequente em pessoas adultas e de fototipos mais elevados, podendo, entretanto, acometer pacientes de pele mais clara, geralmente mais velhos e em consequência à exposi-

ção solar excessiva e cumulativa, que aumenta a produção de melanina, diminui a espessura da pele e amplia a dilatação dos vasos (SAWANT; KHAN, 2020; SARKAR et al., 2016; FRIEDMANN; GOLDMAN, 2015).

Um estudo comparativo de pacientes com e sem hiperpigmentação periorbital, observou que os portadores da hiperpigmentação apresentavam, ao exame realizado com espectrofotômetro, índice de eritema e índice de melanina superiores aos não-portadores. Outro estudo que também utilizou o espectrofotômetro para avaliar a área orbicular dos olhos de mulheres com e sem hiperpigmentação das pálpebras concluiu que nas primeiras havia maior concentração de melanina e diminuição da saturação de oxigênio local (DANTAS, 2013; SAWANT; KHAN, 2020).



Esse depósito exacerbado de melanina pode ocorrer devido a desordens no organismo. Essas desordens podem ser (BABUSH et al., 2020):

- Idiopáticas de caráter congênito: resulta da deposição de melanina na derme e na epiderme, predominante em mulheres adultas de cabelos escuros que apresentam herança genética autossômica e penetrância variável.

- Hiperchromia secundária a desordens fisiológicas e patológicas: Progesterona exógena ou endógena, gravidez, amamentação, doenças sistêmicas tais como Doença de Addison, tumores pituitários, desordens da tireoide, Síndrome de Cushing, hemocromatose (devida a aumento de melanina na camada basal) e outras, estimulam a deposição de melanina na pele.

- Uso de análogos

da prostaglandina: O uso tópico de análogos da prostaglandina (bimatoprost, lanatoprost) em solução a 0.03%, pode aumentar cerca de 250 vezes a deposição de grânulos de melanina nos melanócitos epidérmicos e aumentar em até 6 vezes a quantidade de melanócitos dérmicos.

- Radiação ultravioleta (UV): causa atrofia cutânea, estimula os vasos sanguíneos e escurece a pele, devido à presença de efélides e melanoses.

Hiperpigmentação pós-inflamatória

As olheiras infra-orbitais, são comuns em pacientes que apresentam condições alérgicas, como dermatite atópica ou dermatite de contato alérgica. Nesses pacientes, a dermatite periorbitária e os hábitos de fricção induzidos por prurido podem



causar hiperpigmentação pós-inflamatória (PIH) ao redor dos olhos (PARK et al., 2018; MENDIRATTA et al., 2019). Geralmente aparece como uma faixa de pele amarronzada ou acinzentada próxima à borda orbital subjacente, que pode ser mais pronunciada caso esteja associada à pseudo-herniação da gordura infrapalpebral (DANTAS, 2013; SARKAR et al., 2016).

Localização superficial da vasculatura

A aparência hipervascular se deve à vascularização subcutânea excessiva e à hipertransparência da pele, com pouco tecido subcutâneo, o que permite maior visibilidade dos vasos subjacentes e do músculo orbicular. Identificou-se um padrão de herança familiar autossômica dominante em pacientes

que apresentam esse tipo de hiperpigmentação. Costumam aparecer mais precocemente, ainda na infância ou na adolescência (SARKAR et al., 2016).

Nesses indivíduos não há mudanças na cor da pele, mas sim escurecimento da pálpebra devido à visualização dos vasos dilatados, por transparência. A hipervascularização faz com que a olheira tenha uma coloração arroxeadada ou azulada em vez de marrom. Quando a pálpebra inferior é esticada manualmente para baixo ou lateralmente podemos observar melhora da aparência da região afetada o que poderia ser usado como um teste de diagnóstico para diferenciar a hiperpigmentação melânica e vascular (GENDLER, 2005).

Anatomia da área dos olhos

A anatomia da área dos



olhos é complexa e pode também ser um fator contribuinte. A estrutura óssea e contorno do olho pode levar a efeitos de sombreamento ao redor da orbita escurecendo a região das pálpebras (GENDLER, 2005; SARKAR et al., 2016; PARK et al., 2018).

Envelhecimento

O envelhecimento cutâneo fisiológico leva à flacidez palpebral piorando o aspecto das olheiras. Além disso a exposição solar excessiva, causa aumento da pigmentação, diminuição da espessura da pele e vaso dilatação local, fatores etiológicos para a hiperchromia periorbital (SARKAR et al., 2016; PARK et al., 2018).

Outra mudança relacionada à idade é a evidenciação do sulco lacrimal que se torna mais deprimido com o envelhecimen-

to. Ocorre principalmente por causa da perda de gordura subcutânea e do afinamento excessivo da pele na região dos ligamentos da borda orbital, combinado com a descida da bochecha, conferindo borda orbital uma região de vazio. Esse vazio acentua a sombra do sulco lacrimal causando círculos escuros, dependendo da condição de iluminação (SHAH-DESAI et al., 2020).

Edema periorbital

A região das pálpebras possui uma propriedade esponjosa, que pode levar ao acúmulo de fluidos devido a causas sistêmicas e locais. As características diagnósticas que sugerem essa alteração incluem a piora pela manhã ou após a ingestão de alimentos salgados (SARKAR et al., 2016).



Tratamentos

Apesar da hiperpigmentação periorbital (HPPO) ser uma queixa comum dos pacientes o fato de apresentar etiopatologia multifatorial e por terem poucos estudos referentes a esse assunto, não há um consenso sobre o seu tratamento (SARKAR et al., 2016; DANTAS, 2013; PARK et al., 2018).

Existem inúmeros tratamentos descritos na literatura e sua escolha irá depender do padrão predominante da hiperpigmentação e da experiência do profissional. Existem tipos distintos de olheiras as vasculares, as melânicas e as que apresentam componentes mistos, tanto vasculares quanto melânicas. O prognóstico da resposta terapêutica será estabelecido após a diferenciação entre os tipos de olheiras (SARKAR et al., 2016).

De modo geral, as olheiras por hiperpigmentação melânica são mais sensíveis aos tratamentos enquanto as olheiras vasculares são mais resistentes e nem sempre apresentam bons resultados. O tratamento pode ser realizado com medicações tópicas de uso domiciliar pelo paciente ou uso exclusivo no consultório, como os peelings; com equipamentos de laser ou luz intensa pulsada, preenchedores e até técnicas cirúrgicas (DANTAS, 2013).

Apesar da gama de técnicas disponíveis, os tratamentos são muitas vezes ineficazes e não definitivos, isso pode ser explicado pela falta de conhecimento da fisiopatologia da HPPO e por existirem poucas ferramentas de aferição dos padrões ou de classificações, necessários para a realização de trabalhos científicos (SARKAR et al., 2016).



Agentes tópicos

O tratamento com agentes despigmentantes deve ser contínuo e prolongado, para que se possa observar uma melhora da hiperpigmentação periorbital. Sua ação ocorre devido a inibição da ação da tirosinase, inibição da síntese de DNA em melanócitos hiperativados, redução do conteúdo epidérmico de melamina e espessamento da epiderme (ROH; CHUNG, 2009).

Os compostos comumente utilizados são hidroquinona, retinóides, ácido kojic, vitamina C, ácido azelaico, e peptídeos. A maioria dos estudos baseados em evidências avalia o efeito desses compostos na pele com lesão fotográfica, principalmente melasma. Pouquíssimos estudos abordam seu uso em região de hiperpigmentação perior-

Hidroquinona é um dos compostos mais prescritos para o tratamento do melasma e hiperpigmentação. Seu uso na concentração de 2% a 6% é a mais relatada nos estudos clínicos. No entanto, seu emprego não está disponível no Reino Unido e Europa devido a possibilidade de ser um agente carcinogênico (PISSARIDOU et al., 2021; SARKAR et al., 2016). Além disso seu uso prolongado pode causar ocronose exógena, uma dermatose que causa hiperpigmentação negro-azulada na região onde foi aplicada (LIPP; WEISS, 2019).

Retinóides têm sido sugeridos como tratamento tópico para hiperpigmentação devido à sua capacidade de promover síntese de colágeno e, ao mesmo tempo, diminuir a quantidade de melanina. Tretinoína é o retinóide mais usado para hiperpigmen-



tação e consiste em um agente de branqueamento eficaz, embora lento, que pode ser usado com segurança em a área dos olhos em uma concentração de 1%. Os efeitos colaterais podem incluir eritema e descascamento (ROH; CHUNG, 2009).

Outros compostos usados como agentes despigmentante incluem ácido azelaico, esteroides, ácido kojic, e pidobezone, geralmente são usados em diferentes preparações combinadas com o objetivo de aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais no tratamento dos vários distúrbios de hiperpigmentação (GENDLER, 2005).

Peeling químicos

Peeling químico é definido como a aplicação de um ou mais agentes químicos que levam à destruição controlada da pele,

resultando na remoção de lesões localizadas na epiderme ou na parte superior da derme. Este tratamento pode ser menor ou mais intenso de acordo com a intenção terapêutica e o tipo de peeling usado (ROH; CHUNG, 2009).

Peeling químicos podem ser usadas sozinhos ou em combinação com agentes tópicos. Agentes tópicos como tretinoína e hidroquinona são frequentemente usados como um pré-tratamento 2 a 4 semanas antes de se submeter aos peelings químicos e lasers para reduzir o efeito colateral da hiperpigmentação pós-inflamatória (SARKAR et al., 2016; LIPP; WEISS, 2019).

O ácido tricloroacético é amplamente utilizado em uma concentração de 3,75% em combinação com 15% de ácido láctico, foi mostrado ter uma melhoria estética significativa em mais de 90% dos pacientes com tipos



de pele Fitzpatrick II-IV (PISSARIDOU et al., 2021).

O ácido glicólico é um tipo de ácido alfa-hidroxi e também é amplamente utilizado. Aplicações de ácido glicólico 30% a 50% a cada 3 semanas em um total de 8 sessões e em combinação com creme ácido azelaico 20% com aplicações de duas vezes ao dia, demonstrou melhorar a eficácia terapêutica do melasma apresentando melhoria na vida do paciente e sem provocar efeitos colaterais graves (LIPP; WEISS, 2019).

Laser terapia

Nas últimas décadas, os lasers têm sido cada vez mais usados em dermatologia cosmética (ROH; CHUNG, 2009; SARKAR et al., 2016). A capacidade de atingir seletivamente cromóforos endógenos (ou seja,

melanina vs hemoglobina) é um importante princípio no uso de lasers para tratar discromias. |A melanina tem um amplo espectro de absorção que é mais forte na faixa UV e diminui constantemente com o aumento do comprimento da onda (GENDLER, 2005).

Lasers não invasivos que visam o tratamento de pigmentação e vascularização pode ser um método eficaz no tratamento da melanina de deposição dérmica ou de hipervascularidade. Os lasers não invasivos que têm se mostrado eficazes incluem a luz pulsada intensa (IPL) e o laser “Rubi Q-Switched”. Esses lasers trabalham mirando um feixe de luz em direção ao pigmento em excesso e ao excesso de vascularização, causando ruptura e reabsorção. A melhora da hiperpigmentação geralmente requer um tratamento combinado e



contínuo com duração acima de 3 a 4 meses. Os efeitos colaterais incluem hiperpigmentação transitória, que pode ser tratada com agentes de branqueamento tópico (GENDLER, 2005).

Lasers ablativos como o dióxido de carbono ou Erbium:YAG podem ser uma boa opção para alguns pacientes. Estes lasers causam uma lesão térmica que pode estimular o colágeno, clarear o pigmento, e diminuir a flacidez da pele simultaneamente. Os resultados, embora altamente dependentes da habilidade do operador, podem ser muito bons. Ao considerar essa opção, os pacientes devem entender completamente os riscos. Seus efeitos colaterais podem incluir mudanças permanentes de pigmento, ambos hipo e hiperpigmentação, resultando em uma demarcação de diferença de coloração óbvia, ectrópio, dor,

infecção e um longo período de recuperação que pode durar até 6 meses (SARKAR et al., 2016).

Preenchedores

Um dos segmentos que vem tendo uma expansão muito rápida na indústria cosmética é o uso de preenchimentos de ácido hialurônico (HA) e preenchimentos não-HA, como ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita de cálcio. O aumento de sua popularidade, usabilidade, baixos riscos de complicações e resultado imediato fazem do ácido hialurônico um preenchedor ideal para o rejuvenescimento infraorbital (CYMBALISTA et al., 2012; FRIEDMANN; GOLDMAN, 2015).

As intercorrências mais comuns da aplicação do AH consistem em vermelhidão temporária, inchaço e hematoma. Uma



das complicações mais temidas é a necrose tecidual devido a oclusão intra-vascular ou devido a compressão perivascular. Ainda pode-se citar, em casos extremamente raros, a injeção intravascular que pode levar a uma embolia retrógrada para a artéria central da retina. Dor aguda e perda de visão unilateral pode ser um indicativo muito forte de oclusão da artéria central da retina, sendo esta, uma emergência oftalmológica e, se não tratada imediatamente, levará à cegueira permanente (LIPP; WEISS, 2019).

É importante que o profissional seja capaz de reconhecer os sinais de necrose tecidual que incluem dor incessante (essa dor pode não ocorrer em todos os casos), associada com branqueamento e eritema além das áreas de injeção. Caso o profissional perceba esses sinais deverá agir de forma rápida e efetiva para

reversão do quadro. Na maioria dos casos, o uso da hialuronida-se pode reverter o quadro, porém lançar mão de outros procedimentos podem melhorar a revascularização local de forma mais rápida. Para isso é conveniente que o profissional disponha de laser terapia, aplicação de ozônio terapia e em alguns casos a prescrição de medicamentos pode ser necessária como medicamentos anticoagulantes, analgésicos e antibióticos. (LIPP, WEISS., 2019; PISSARIDOU et al., 2021).

Usualmente o ácido hialurônico é utilizado para preencher a calha lacrimal em evidência, pode ser aplicado na região do sulco com retroinjeção linear ou com a injeção de pequenos bolus nas regiões de depressão. Para melhor resultado o ácido hialurônico deve ser aplicado em camada profunda e submuscular para evitar o surgimento de



bolsas periorbitárias e para evitar aparência inchada e o fenômeno tyndall, fenômeno esse que ocorre quando o AH é aplicado em uma camada mais superficial e a luz, ao atingir essas partículas superficiais do preenchedor, refletem uma tonalidade azulada (CYMBALISTA et al., 2012; PARK et al., 2018).

A utilização de ácido hialurônico para preencher as regiões infraorbitais deve ser tratada com cautela, uma vez que, o sistema linfático da região dos olhos pode se tornar comprometido dependendo do plano de aplicação e da quantidade de produto aplicada. Caso a aplicação do ácido hialurônico ocorra de forma superficial ou em quantidades exageradas poderá ocasionar a compressão dos vasos linfáticos da região, sobrecarregando a capacidade de transporte da linfa. Dessa forma, o excesso de

líquido intersticial não poderá ser drenado provocando o surgimento de edema e bolsas infraorbitais (ANIDO et al., 2021; GUI SANTES, BEUT., 2015).

A bolsa infraorbital é uma complicação desfigurante e mal tolerada pelos pacientes, podendo persistir por meses e seu tratamento pode ser ineficaz. O principal método para prevenir o edema é a aplicação do preenchedor no plano correto. Como os vasos linfáticos são superficiais devemos realizar a aplicação no plano supraperiosteal. A quantidade de material injetado também é um fator imprescindível para prevenir o surgimento de bolsas ou edemas na região periorbital. O volume excessivo de produto também pode causar compressão dos vasos linfáticos, mesmo que o produto tenha sido aplicado em um plano adequado. Portanto, preconiza-se não ex-



ceder a quantidade de aplicação de 0,5ml de preenchedor para cada lado em uma mesma sessão (GUISANTES, BEUT., 2015).

Transferência de gordura autóloga

Transferência de gordura autóloga é completamente biocompatível porque é colhido do próprio corpo do paciente, tornando-o uma escolha segura para o aumento do tecido mole. A calha lacrimal e a visualização da vasculatura subjacente causada devido a presença de uma pele fina e transparente das pálpebras pode ser melhorada por transplante de gordura autóloga. É menos provável que o transplante de gordura leve a uma aparência inchada ou ao efeito Tyndall em comparação com o preenchimento (PISSARIDOU et al., 2021; PARK et al., 2018).

No entanto, o procedimento leva mais tempo, o edema pode durar longos períodos, e a remoção para reversão do resultado é difícil em comparação ao AH. Vários estudos mostraram que a transferência de gordura autóloga é eficaz em tratamento de calhas lacrimais infraorbitais, resultando em redução acentuada da calha lacrimal bem como a melhoria do contorno da região infraorbital (PISSARIDOU et al., 2021; PARK et al., 2018).

Derivados autólogos sanguíneos

Plasma rico em plaquetas (PRP) é uma concentração de proteína plasmática derivada do próprio sangue de um paciente que foi centrifugado para remover glóbulos vermelhos. Tem uma significativa concentração de fatores de crescimento, qui-



miocinas e citocinas e tem sido usada para incentivar a cura de vários processos. Houve um aumento recente na aplicação de PRP em campos de dermatologia e estética, incluindo cura sonora, enxerto de gordura, alopecia, revisão da cicatriz, e aumento do volume dérmico (MEHRYAN et al., 2014; SAWANT; KHAN, 2020).

O tratamento com PRP é principalmente eficaz para rugas, flacidez e círculos escuros relacionados com hiperpigmentação pós-inflamatória secundária. PRP pode estimular a proliferação de fibroblasto dérmico e a síntese de colágeno. É encontrado fator de crescimento $\beta 1$ e fator de crescimento epidérmico no PRP, acredita-se que estes fatores de crescimento podem inibir a produção de melanina devido a um atraso dos sinais de regulação extracelulares responsáveis pela

ativação da quinase e inibição da expressão prostagandín-E2 e ativação enzimática da tirosinase (MEHRYAN et al., 2014; SHAH-DESAI et al., 2020).

PRP melhora a sobrevivência do enxerto de gordura e pode ser usado em combinação com enxertos de gordura autólogos para tratamento dos círculos escuros periorbitais. Além disso uma única sessão com injeções intradérmicas de 1,5mL de plasma rico em plaquetas foi suficiente para resultar na melhoria da homogeneidade da cor infraorbitária (MEHRYAN et al., 2014)

Cirurgia

A blefaroplastia das pálpebras inferiores é uma maneira eficaz, mas invasiva de tratamento de olheiras causadas devido a anatomia e flacidez tecidual,



conhecida como olheira do tipo sombra. Pode-se utilizar a blefaroplastia em combinação com peelings químicos adjuvantes para obter resultados ainda mais satisfatórios (ROH; CHUNG, 2009). Recentemente, a adição de enxerto de gordura ao músculo orbicular dos olhos durante a blefaroplastia mostrou bons resultados. (PISSARIDOU et al., 2021)

Ozonioterapia

As primeiras utilizações do ozônio na área da saúde remontam à Primeira Guerra Mundial, onde foi utilizado como antisséptico local para tratamento das feridas de guerra. Seu uso para tratamento de hiperchromia cutânea periorbital não é descrito em artigos científicos, apesar de ser amplamente utilizado pelos profissionais para esse fim devido aos seus vastos benefícios

terapêuticos (XAVIER, et al., 2021).

Na estética a ozonioterapia é utilizada para diversos tratamentos, tais como, no combate a gordura localizada, celulite, rugas, flacidez, acne, hiperchromias, estrias, telangiectasias e vem ganhando muita notoriedade devido a sua ação no processo de rejuvenescimento facial. O ozônio é responsável por melhorar a microcirculação, oxigenação, suprimento de energia das células, trofismo adequado e proteção da pele.

O ozônio é um agente único que preserva e restaura a beleza natural e a saúde da pele. A ozonioterapia não mascara os defeitos da pele, mas normaliza suas funções naturais e estimula seu próprio trabalho. Apesar do uso medicinal do ozônio estar solidado por uma quantidade infinita de artigos científicos, seu



uso para o tratamento da hiper-cromia periorbital ainda requer maiores estudos para comprovar sua real efetividade (BORGES et al., 2021).

Ozônio

O ozônio como elemento químico foi descoberto no final do século XVII. Em 1785, Martinus Van Marum, um físico holandês, submetendo oxigênio a descargas elétricas notou “odor específico de matéria elétrica”. Em 1848, C.Schonbein, um físico alemão que repetiu os experimentos, nomeou o cheiro do ozônio como “ozein”, que em grego significa “aquilo que cheira” e descreveu algumas de suas propriedades. Achava que ele pertencia à mesma classe do bromo e do cloro e tinha carga elétrica negativa. Mariniak e Delarive mostraram que é uma forma alo-

tropica de oxigênio e Mulliken e Dewar esclareceram sua estrutura molecular. Um século depois, em 1953, Andrews relatou que o ozônio era uma forma alotrópica de oxigênio. Em 1957, a Warner criou tubos para indução magnética, capazes de produzir ozônio em grandes quantidades e que lançaram uma extensa pesquisa sobre as propriedades do ozônio (XAVIER, et al., 2021).

O ozônio é conhecido por ser um dos gases mais importantes da estratosfera. Ele atua como uma tela para a radiação ultravioleta, protegendo os organismos vivos da Terra e absorvendo a radiação infravermelha que vem da terra e, então, prevenindo seu resfriamento. A camada protetora de ozônio com sua largura máxima não superior a 2-3 mm e concentração de ozônio de 1 mg / m³ é encontrada a cerca de 20 a 30 km acima da



superfície da Terra. A diminuição da concentração de ozônio na ozoniosfera resulta em sua depleção e desenvolvimento de buracos de ozônio. Ao mesmo tempo, na baixa atmosfera, sob a influência dos raios ultravioleta e na presença de oxigênio atmosférico, o ozônio é gerado a partir de diferentes componentes do nevoeiro. A concentração de ozônio é usada para estimar a intensidade da poluição industrial e do ar (NETO; QUEIROZ, 2018).

Para formação do ozônio precisa-se de uma molécula de oxigênio e um átomo de oxigênio. Quando as moléculas de oxigênio (O_2) se rompem devido a um raio ou a ação radioativa ultravioleta que vem do sol os átomos de oxigênio vagam solitárias até se unir com outra molécula de O_2 que ainda não foi dividida, ocorrendo a transformação química e o surgimento do O_3 , a imagem 2 ilustra o processo de formação do oxigênio (NETO; QUEIROZ, 2018).

Para formação do ozônio-

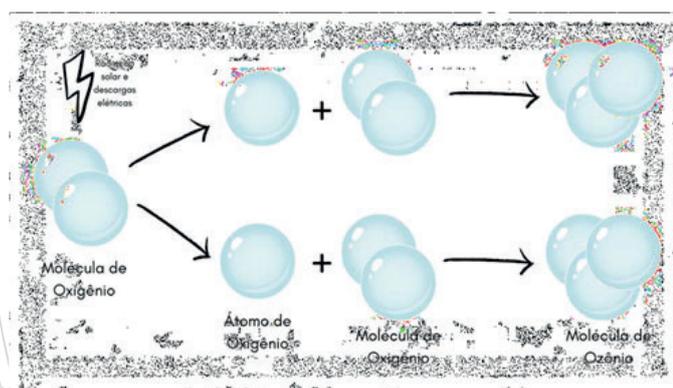


Imagem 2: Ilustração do esquema molecular da formação da molécula de ozônio. (imagem: Ozonioterapia por Ana Carolina Braga / Nepuga)



Ozonioterapia

A Ozonioterapia é um conjunto de técnicas terapêutica que utiliza gás ozônio (O₃) para tratar um grande número de patologias atuando no estresse oxidativo crônico provocado por algumas enfermidades, como: aterosclerose; diabetes; infecções virais e bacterianas, feridas, queimaduras, úlceras diabéticas, dentre outras patologias. (ELVIS; EKTA, 2011). O ozônio é uma molécula instável e um poderoso antioxidante que elimina microrganismos sem causar qualquer tipo de resistência sendo considerada uma terapia totalmente natural com poucas contraindicações e efeitos secundários mínimos, sempre que realizada corretamente. (DI PAOLO et al., 2004)

A primeira aplicação de gás ozônio medicinal foi realizada durante a I Guerra Mundial e

foi utilizado como antisséptico para tratar soldados alemães afetados pela gangrena gasosa, devido a infecções anaeróbias por *Clostridium*, que é muito sensível ao O₃ (TRAVAGLI et al., 2010)

Atualmente é considerada como sendo a mais segura das terapias médicas e sua eficácia é baseada em suas ações sistêmicas que atua diretamente nos componentes de gordura (fosfolipídios) de todas as membranas celulares e no sistema de regulação fisiológica chamado Nrf2 (Fator Nuclear Eritróide 2), promovendo o reequilíbrio das funções biológicas. Em conformidade com os conceitos mais modernos em medicina, difundidos por pesquisadores renomados na pesquisa, vale ressaltar, que a ozonioterapia é um tratamento com ação “em rede” (ações integrativas para maximizar os resultados aos usuários). Portanto é considera-



da uma terapia complementar, não uma terapia alternativa. Ela complementa outros tratamentos alopáticos, como intervenções farmacêuticas e procedimentos cirúrgicos, e não os substitui como alternativa (MANUAL..., 2020).

A ozonioterapia, no Brasil já é uma prática reconhecida no uso de procedimento odontológico pelo Conselho Federal de Odontologia (Resolução CFO no. 166/2015). além de receber parecer favorável dos conselhos de Enfermagem (Resolução nº421, de fevereiro de 2012) Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Farmácia (Resolução nº685 de 30 de janeiro de 2020) conselho Federal de Farmácia (CFF). Entretanto o Conselho Federal de Medicina (CFM) re-luta em regulamentar o uso da ozonioterapia, considerando que a técnica que é utilizada desde

a primeira guerra mundial seja de caráter experimental, tanto a Resolução CFM nº 2.181/2018, define que a ozonioterapia é um procedimento que pode ser realizado apenas em caráter experimental. Assim, tratamentos médicos baseados na ozonioterapia devem ser realizados apenas no escopo de estudos que observam critérios definidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (BRASIL, 2018).

Uso da ozonioterapia na odontologia

Em 2006 o ministério da saúde promoveu a Implantação das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICs) com o objetivo de estabelecer a racionalização das ações de saúde e estimular alternativas para amenizar ou evitar patologias (BRASIL, 2018).



O CFO em 2008 buscou incluir as PICs a fim de que o cirurgião-dentista ampliasse as possibilidades dos seus atendimentos, reconhecendo o exercício pelo cirurgião-dentista das seguintes PICS: acupuntura, fitoterapia, terapia floral, hipnose, homeopatia e laserterapia (BRASIL, 2018).

A prática da Ozonioterapia pelo cirurgião-dentista foi reconhecida no ano de 2014 durante a Assembleia Nacional de Especialidades Odontológicas (ANEOD) realizada em São Paulo (ABOZ, 2015). Posteriormente, o Conselho Federal de Odontologia reconheceu a ozonioterapia como procedimento Odontológico em dezembro de 2015 através da Resolução N° 166 que reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião dentista do ozônio medicinal (CFO, 2015).

As áreas de atuação da

Ozonioterapia compreendem todas as especialidades odontológicas, promovendo ações como o tratamento da superfície dentária favorecendo a diminuição da adesão da placa bacteriana, prevenção e tratamento dos quadros inflamatórios/infecciosos, potencialização da fase de sanificação do sistema de canais radiculares, auxílio no processo de reparação tecidual em cirurgias, atividade antálgica e anti-inflamatória da disfunção temporomandibular (SOUZA et al., 2021).

A aplicação do ozônio na especialidade odontológica de Harmonização Orofacial vem sendo cada vez mais progressivo. O ozônio é uma substância criada pela natureza, produz um efeito complexo e integral no corpo humano capaz de neutralizar os processos patológicos causadores do envelhecimento facial, eliminando assim a razão e não apenas



a consequência do envelhecimento (SOUZA et al., 2021).

Para o tratamento de “problema” de pele e rugas pode-se utilizar os métodos da terapia local e sistêmica do ozônio. O ozônio introduzido por via subcutânea ativa processos metabólicos nas células macroérgicas, normaliza o transporte ativo da membrana (bomba K-Na), a penetração, a deformabilidade, viscosidade e propriedades elétricas das membranas (LACERDA et al., 2021).

Ao mesmo tempo, ocorre um aumento na intensidade dos processos energéticos decorrentes, por um lado, do aumento da utilização de oxigênio pelas células que se deve à ativação da glicólise aeróbica, do ciclo de Krebs, da oxidação B dos ácidos graxos e por outro lado, devido a otimização da função de transporte de oxigênio do sangue. Na

presença de ozônio os eritrócitos são capazes de se ligar e transferir 10 vezes mais oxigênio e liberá-lo mais facilmente para os tecidos (SAGAI; BOCCI, 2011).

Além disso o ozônio diminui o estresse oxidativo ativando o sistema de defesa antioxidante e neutralizando o efeito destrutivo dos radicais livres. Assim, como o gás ozônio combate os radicais livres evitando o processo envelhecimento precoce celular e morte, ocorre o rejuvenescimento tecidual, promovido pela produção de células novas e também pela indução na produção de colágeno e elastina, quando usado para procedimentos estéticos localizados (SAGAI; BOCCI, 2011).

Com base no mecanismo de ação do ozônio para a restauração e manutenção da pele da face, ele é indicado para o tratamento das seguintes situações



(MANUAL..., 2020):

- Para o tratamento de comedões, acne, pós-acne;
- Como um método de diminuição da flacidez da pele da face;
- Suavização de rugas;
- Melhora do aspecto das bolsas infra orbitais;
- Melhora da hiperemia cutânea periorbital;
- Tratamento de rosácea;
- Tratamento de poros dilatados, ressecamento excessivo ou para o controle de pele oleosa;
- Tratamento de hiperpigmentação.

Uso da ozonioterapia para rejuvenescimento e flacidez da pele

Uma característica comum do envelhecimento e de algumas doenças relacionadas

com a idade é a presença de um nível baixo, mas crônico de inflamação, isso quando não há sinais exógenos ou causas endógenas. O Fator Nuclear kB (NF-kB) foi o fator de transcrição mais associada ao envelhecimento (LACERDA et al., 2021; MACEDO; LIMA; DAMASCENO, 2022).

O Nrf2 pode modular a inflamação através da manutenção da homeostase redox (equilibrando as ações das ROS e a capacidade antioxidante celular) e a supressão de genes pró-inflamatórios, de forma direta ou através da inibição de NF-κB. A literatura sugere que o ozônio reduz efetivamente IgE e mediadores inflamatórios devido a essa capacidade antioxidante, que se deve à ativação dos fatores Nrf2 e NF-κB 1. Além de reduzir a produção de prostaglandinas, atuando na síntese do ácido araquidônico reduzindo a resposta inflamatória.



ria (SAGAI; BOCCI, 2011).

Portanto, entende-se que as modalidades terapêuticas da ozonioterapia sistêmica podem aumentar a expressão de Nrf2, diminuir o estresse oxidativo e, portanto, retardar os sinais de envelhecimento na pele. Sendo assim, a inclusão da ozonioterapia sistêmica nos tratamentos estéticos de rejuvenescimento serve como importante coadjuvante, potencializando os resultados, principalmente a médio e longo prazo (SAGAI; BOCCI, 2011).

Associado ao envelhecimento, geralmente enfrentamos alterações na estrutura dermoepidérmica da pele, principalmente rugas, flacidez e elastose. Uma grande parte deste problema reside na deficiência de produção e manutenção do colágeno e elastina na pele. A injeção subcutânea de ozônio, pode ser capaz de beneficiar a pele através da melhora

da organização estrutural da derme, diminuição da deformação fibrótica, diminuição do acúmulo excessivo de líquido intersticial na derme, produzindo aumento significativo na espessura da derme, aumento da elasticidade geral da pele, restabelecimento da suavidade da pele, aumento da microcirculação da pele, aumento da umidade da pele, normalização da perda de água transepidérmica e da função de barreira da pele, além de normalização do pH da pele (aproximando-se pH 5,5) (BORGES et al., 2021).

Autores relataram um caso de bioestimulação de colágeno utilizando injeções intradérmicas de ozônio em rosto e pescoço, uma vez por semana, na concentração de 5 µg nas duas primeiras sessões de tratamento e aumento a 10 µg (3ª e 4ª sessões) e 15 µg (5ª e 6ª sessões) nas seguintes sessões. Ao final



de cada sessão, usavam máscara compressiva umedecida com água ozonizada (60 µg) por 10 minutos. Como resultado do tratamento, os autores constataram redução ou eliminação de rugas, melhora do turgor dérmico na face e pescoço e redução de manchas na pele do enfrentar. (LACERDA et al., 2021)

Ozonioterapia na Redução do estresse oxidativo

O estresse oxidativo é caracterizado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), conhecidos como pontos de estresses fisiológicos ou exógenos. As Espécies Reativas de oxigênio (ROS) e Espécies de Nitrogênio (RNS), produzidas frequentemente em organismos aeróbicos, são resultados de subprodutos do metabolismo normal do oxigênio e incluem

radicais livres como ânion superóxido (O₂⁻), radical hidroxila (OH), oxigênio e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Em concentrações pequenas, o ROS serve como sinalização celular, exercendo papel fundamental em funções celulares como a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. No entanto altas concentrações podem danificar macromoléculas como o DNA, proteínas e lipídeos levando à morte celular, contribuindo para o envelhecimento precoce (MACEDO; LIMA; DAMASCENO, 2022).

As células possuem um sistema de defesa antioxidante muito eficaz, porém uma produção excessiva de ROS pode induzir ao desequilíbrio e gerar erros ou disfunções no sistema, levando ao estresse oxidativo. Em contrapartida, o estresse oxidativo moderado ativa o fator de trans-



crição nuclear, Nrf2 que induz a uma resposta antioxidante benéfica ao corpo (ZENG; LU, 2018)

A eficácia da terapia com ozônio leva a um estresse oxidativo controlado e moderado, provocado pelas reações do ozônio com vários componentes biológicos. Assim, o uso do gás de ozônio é capaz de estimular o Nrf2 que geram efeitos antioxidantes, aumentando os níveis no sangue periférico e consequentemente diminuem o processo inflamatório. Assim, como o gás ozônio combate os radicais livres evitando o processo de envelhecimento precoce e morte celular, ocorre o rejuvenescimento tecidual, promovido pela produção de células novas e também pela indução na produção de colágeno e elastina, quando usado para procedimentos estéticos localizados (BORGES et al., 2021).

Discromia

A pele é o local de inúmeras reações bioquímicas, muitas das quais que resultam na geração de radicais livres, incluindo ROS. O estresse oxidativo ocorre com um distúrbio no equilíbrio entre radicais livres e defesas antioxidantes. A luz solar, um gatilho primário de dano oxidativo, resulta em características de envelhecimento prematuro da pele como ríides, hiperpigmentação, elastose solar, telangiectasia e ressecamento da pele, a imagem 3 esquematiza a relação do papel do estresse oxidativo com os sinais clínicos de foto envelhecimento cutâneo (BORGES et al., 2021).

Há evidências claras de estresse oxidativo no melasma. Foram encontrados níveis significativamente elevados de malondialdeído (MDA), óxido nítrico



(NO) e atividade enzimática da superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GSH- Px) no soro de pacientes com melas-

ma (BORGES et al., 2021; MACEDO; LIMA; DAMASCENO, 2022).

Papel do estresse oxidativo e inflamação nas alterações cutâneas

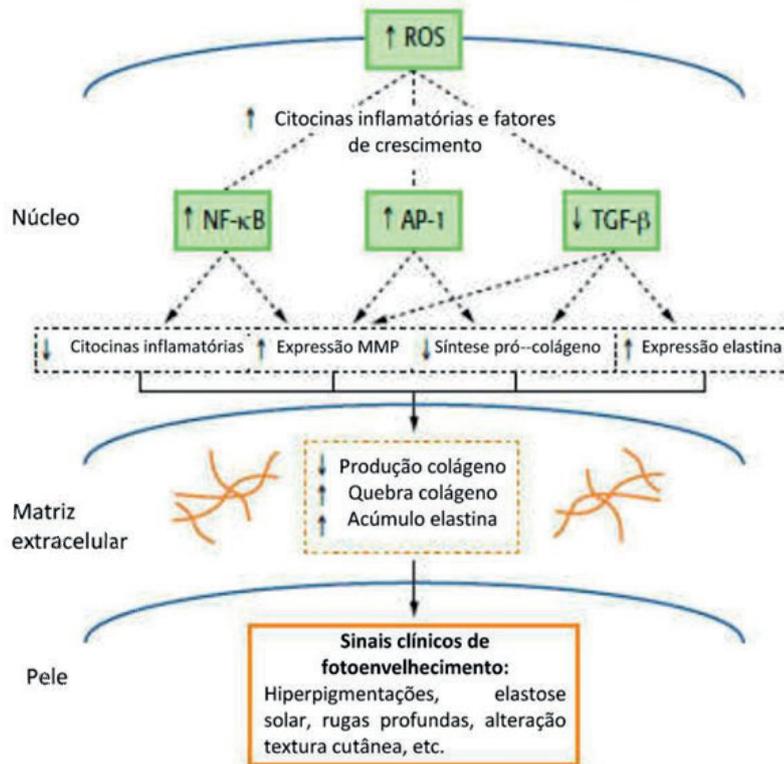


Imagem 3: Ilustração esquemática do processo de estresse oxidativo e o surgimento dos sinais clínicos de fotoenvelhecimento. (Imagem: folheto/glisodin)

Há relatos na literatura que a ozonioterapia pode ser indicada para o tratamento de hiperpigmentação. O aumento do estresse oxidativo está associado à discromia. Por isso, a terapia

sistêmica com ozônio é descrita como uma boa opção ao tratamento de discromias devido a sua ação na redução do estresse oxidativo (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020).



Nos casos de hiperchromia pós-lesão cutânea (restauradora ou inflamatória), temos como tratamento recomendado a injeção de ozônio na pele ou o uso tópico de óleo ozonizado. Em relação às manchas da idade associadas ao envelhecimento da pele, foi encontrado um relato de caso com intensa redução de manchas faciais e redução e/ou eliminação de rugas e melhora do turgor dérmico (rosto e pescoço) após bioestimulação cutânea com injeções semanais de ozônio (BORGES et al., 2021).

Injeções locais de ozônio, principalmente em caso de hiperchromia, uso de óleo ozonizado ou cosméticos e a associação da ozonioterapia sistêmica (insuflação retal, injeção intravenosa de solução salina ozonizada e auto-hemoterapia) podem ser excelentes opções terapêuticas em diversos casos de discromias,

principalmente aquelas verificadas após tratamentos estéticos (jato de plasma, radiofrequência fracionada, microagulhamento, peelings, etc.) (BORGES et al., 2021).

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, caucasiano, 32 anos, compareceu a clínica do CPCD (Centro de pós-graduação do cirurgião-dentista) queixando-se da presença de círculos escuros presentes em região periorbital. Durante a anamnese o paciente relatou não ser portador de qualquer comorbidade e não fazer uso de qualquer tipo de medicamento. Ainda na anamnese, relatou fazer uso de óculos devido a astigmatismo e ficar em frente ao computador durante várias horas do dia devido a sua ocupação de



trabalho. Relatou que nunca realizou nenhum tipo de tratamento tópico, de preenchimento ou cirúrgico para tratamento de olheiras. Ao exame clínico consta-

tou-se a presença de hiperpigmentação cutânea periorbital de origem melânica, vascular e estrutural.

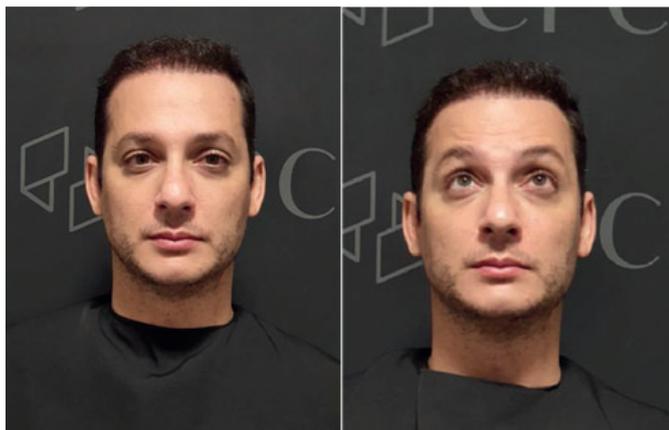


Foto 2: Condição clínica inicial de hiperpigmentação cutânea periorbital.

Como protocolo foram realizadas 8 sessões de aplicação de ozonioterapia com intervalo de uma semana entre elas. Houve o aumento gradativo na quantidade de mcg/ml de ozônio aplicado com o decorrer das semanas. O tratamento iniciou-se com 5mcg/ml de ozônio por ponto de aplicação e finalizamos o tratamento com aplicações de 15mcg/ml de ozônio, sendo esse o valor

máximo de mcg/ml aplicado por ponto. Anteriormente a aplicação subcutânea do ozônio foi realizada, em todas as sessões, a desinfecção da pele do paciente com gaze embebida com álcool 70%.

Foi estabelecido o seguinte protocolo de aplicação de ozônio:

- 1ª semana: aplicação de 5mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.



- 2ª semana: aplicação de 8mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 3ª semana: aplicação de 10mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 4ª semana: aplicação de 12mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 5ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de

aplicação.

- 6ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 7ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação.

- 8ª semana: aplicação de 15mcg/ml, 1ml por ponto de aplicação



Foto 3: Condição clínica imediatamente após a sessão de ozonioterapia periorbital.

A avaliação da eficácia do tratamento foi feita visualmente, por meio de registros fotográficos. Ao término da oitava sessão ainda foi possível notar

a presença da hiperpigmentação infraorbital, mas o paciente sentiu-se satisfeito e, por tanto, finalizamos o tratamento com a injeção subcutânea de ozônio



infraorbital. Foi proposto ao paciente a associação de técnicas para obtenção de um resultado ainda mais satisfatório. Em uma segunda etapa foi planejado a re-

alização de preenchimento com ácido hialurônico para melhorar o aspecto de afundamento estrutural de suas olheiras.



Foto 4: Condição clínica final da hiperpigmentação cutânea periorbital após o tratamento proposto com ozonioterapia

Aspectos Éticos

Todos os procedimentos foram iniciados após o paciente realizar a leitura e consentimento por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Primeiramente, o paciente foi esclarecido sobre: a natureza da pesquisa, que era clínica; o objetivo da pesquisa, que

era avaliar a eficácia da ozonioterapia para o tratamento da hiperpigmentação cutânea infraorbital; o benefício previsto para o paciente ao participar da pesquisa, que era a suavização de suas olheiras; e o potencial risco ou incômodo que o tratamento poderia acarretar que era a sintomatologia dolorosa durante a aplicação do ozônio e o edema que poderia vir a ocorrer.



rer na área dos olhos após a sua aplicação, podendo persistir por até 5 dias. Todos os atendimentos clínicos foram realizados de acordo com as normas de biossegurança, sendo que os materiais utilizados foram sempre e impreterivelmente estéreis. Caso o paciente se sentisse lesado de alguma forma durante o tratamento, a forma de ressarcimento oferecida era: acompanhamento, orientações e a realização do tratamento necessário sem qualquer custo. O paciente recebeu um termo de consentimento livre e esclarecido, onde pode consentir com a utilização dos dados coletados para trabalho e publicação no meio acadêmico. Foi ressaltado ao paciente que a não concordância na autorização da divulgação dos dados em nada prejudicaria o tratamento do mesmo.

DISCUSSÃO

Foi exposto nesse trabalho que a hiperchromia cutânea periorbital é multifatorial, existindo fatores intrínsecos e extrínsecos associados à sua ocorrência. De modo geral podemos dizer que existem 4 tipos de olheiras: as melânicas; as vasculares; as de fatores estruturais e as de ocorrência mista (podendo apresentar dois ou os três componentes: melânico, vascular e estrutural) (SARKAR et al., 2016; PARK et al., 2018; MAC-MARY et al., 2019).

É muito importante que o profissional especialista em Harmonização Orofacial esteja apto e se sinta confiante para diagnosticar os diferentes tipos de hiperchromia cutânea periorbital, para que assim, seja possível estabelecer o tratamento mais indicado dentro das especificidades de diagnóstico de cada



paciente. Para isso, é necessário que o profissional realize uma anamnese detalhada e que tenha conhecimento sobre os aspectos multifatoriais do surgimento da hiperpigmentação cutânea infraorbital, a anatomia da região ocular (seus músculos, vasos sanguíneos e estrutura óssea) e os seus diferentes tipos.

No que tange as possibilidades terapêuticas temos uma vasta gama de possibilidades. Dentre elas temos (DANTAS, 2013; SARKAR et al., 2016; PARK et al., 2018):

- **Agentes tópicos despigmentantes:** sendo os mais comumente utilizados a hidroquinona, retinóides, ácido kojic, vitamina C, ácido azelaico, e peptídeos. A maioria dos estudos baseados em evidências avalia o efeito desses compostos na pele com lesão fotográfica, principalmente melasma. Pouquíssimos

estudos abordam seu uso em região de hiperpigmentação periorbital.

- **Peeling químico:** agentes químicos que resultam na remoção de lesões localizadas na epiderme ou na parte superior da derme podendo ser usados sozinhos ou em combinação com agentes tópicos.

- **Laser:** atualmente temos os lasers não invasivos e os invasivos. Os não invasivos trabalham mirando um feixe de luz em direção ao pigmento em excesso e ao excesso de vascularização, causando ruptura e reabsorção. E temos os lasers ablativos que causam uma lesão térmica que pode estimular o colágeno, clarear o pigmento, e diminuir a flacidez da pele simultaneamente.

- **Preenchedores:** o preenchedor de ácido hialurônico é o mais indicado para melhora



do aspecto estrutural da região periorbital. É considerado um procedimento seguro e de fácil execução.

- **Transferência de gordura autóloga:** é completamente biocompatível sendo uma escolha segura para o preenchimento da calha lacrimal e para obtenção de espessamento dérmico para minimizar a visualização da vasculatura subjacente causada devido a presença de uma pele fina.

- **Plasma rico em plaqueta:** principalmente eficaz para rugas, flacidez e círculos escuros relacionados com hiperpigmentação pós-inflamatória secundária por estimular a proliferação de fibroblasto dérmico e a síntese de colágeno.

- **Cirurgia:** A cirurgia mais conhecida é a blefaroplastia que consiste em um procedimento cirúrgico usado para tratar o excesso de pele das pálpebras,

que dão um aspecto de pálpebra caída.

A ozonioterapia como tratamento para a hiperchromia cutânea periorbital foi o foco desse trabalho, principalmente pela escassez de trabalhos científicos sobre o assunto. Os benefícios medicinais da ozonioterapia são bem estabelecidos na literatura, porém seu uso para fins estéticos é recente.

Suas características mais interessantes para o uso na cosmetologia e especificamente para a melhora da hiperchromia periorbital consiste em sua capacidade de modular a inflamação por promover a ativação da Nrf2 e de suprimir os genes pró-inflamatórios, de forma direta ou através da inibição de NF- κ B. Além de reduzir a produção de prostaglandinas, atuando na síntese do ácido araquidônico reduzindo a



resposta inflamatória. Essa ação de modulação do processo inflamatório diminui os processos relacionados ao envelhecimento celular precoce e melhora a produção manutenção de colágeno e elastina responsáveis pela firmeza da pele, inibindo o surgimento de rítes e suavizando as linhas de expressão já existentes (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020; BORGES et al., 2021).

Outro benefício importante da ozonioterapia é a sua capacidade de diminuir o estresse oxidativo. Dessa forma evita-se o processo de envelhecimento precoce e morte celular, promovendo o rejuvenescimento tecidual, devido a produção de células novas e também pela indução na produção de colágeno e elastina, quando usado para procedimentos estéticos localizados (BABBUSH; BABBUSH; KHACHEMOUNE, 2020; BORGES et al., 2021).

CHEMOUNE, 2020; BORGES et al., 2021; MACEDO; LIMA; DAMASCENO, 2022).

A sua ação no tratamento de discromias é um fator essencial para o tratamento da hiperpigmentação infraorbital. É descrito na literatura que o estresse oxidativo possui ligação direta com o surgimento de discromias e com o envelhecimento celular. Injeções locais de ozônio, principalmente em caso de hiperpigmentação, uso de óleo ozonizado ou cosméticos e a associação da ozonioterapia sistêmica são consideradas excelentes opções para o tratamento de discromias (BORGES et al., 2021).

No caso clínico relatado nesse trabalho o paciente foi diagnosticado com presença de hiperpigmentação cutânea periorbital do tipo mista apresentando as três diferenciações (melânica, vascular e estrutural). A ozonioterapia



foi o tratamento de escolha inicial, era previsto a necessidade de associação de outras técnicas terapêuticas para a obtenção de um resultado mais satisfatório devido a presença de afundamentos que fazem parte da própria estrutura anatômica do paciente. Pode-se observar um clareamento mais efetivo nas regiões em que havia o escurecimento predominantemente melânico, nas regiões em que o escurecimento era predominantemente vascular observamos maior resistência para se obter o clareamento.

Mesmo assim o paciente sentiu-se satisfeito com o resultado obtido após a oitava sessão da aplicação do ozônio. Foi possível notar o clareamento das olheiras e melhora da qualidade dérmica infraorbital.

CONCLUSÃO

Esse trabalho possibilitou o estudo dos fatores multifatoriais responsáveis pela evidência da hiperpigmentação da região orbital e das técnicas presentes na literatura para seu tratamento. Trouxe ainda a ozonioterapia como uma técnica para o tratamento dessa alteração, que por enquanto não é descrita em artigos científicos, mas que acredito ser uma técnica muito promissora.

Foi possível concluir com esse trabalho os benefícios da utilização da ozonioterapia para o tratamento da hiperemia cutânea periorbital, que se dá devido a sua ação na redução do processo inflamatório devido, principalmente a ativação do fator NrF2 e da redução de prostaglandinas, além da sua atuação do processo de redução do estresse oxidativo. Estas ações são responsáveis por diminuir a hi-



perpigmentação da pele, o envelhecimento celular precoce e por promover a produção e manutenção de colágeno e elastina o que é essencial para a manutenção da qualidade epidérmica da região periorbital.

Por fim, o caso clínico apresentado neste trabalho representa o quão desafiador pode ser o tratamento da hiperpigmentação periorbital. Em muitos casos se faz necessário a associação de técnicas terapêuticas para que se obtenha resultados ainda mais satisfatórios. Além disso é fundamental que o profissional tenha conhecimento dos fatores que influenciam no surgimento da hiperpigmentação periorbital e os tratamentos disponíveis para a sua resolução.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABOZ. Associação Brasileira em Ozonioterapia. (Brasil). 2015. Disponível em: <http://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=313364>. Acesso em: 20 JUN. 2022.

ANIDO J, FERNÁNDEZ JM, GENOL I, RIBÉ N, PÉREZ SEVILLA G. Recommendations for the treatment of tear trough deformity with cross-linked hyaluronic acid filler. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jan;20(1):6-17.

BABBUSH, Kayla M. et al. Treatment of melasma:: a review of less commonly used antioxidants. *International Journal of Dermatology*, New York, ano 2021, v. 60, n. 2, p. 166-173, 20 ago. 2020.

BORGES, F.S., MEYER, P.F., JAHARA, R.S., CARREIRO, E.M, ANTONUZZO, P.A., PI-



- CARIELLO, F. and Di Palma, C. Fundamentals of the Use of Ozone Therapy in the Treatment of Aesthetic Disorders: A Review. *Journal of Biosciences and Medicines*, Brasil, ano 2021, v.9, n. 2, p. 40-70, 3 dec. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 702, de 13 de março de 2018. Inclusão da ozonioterapia, e de mais nove tratamentos, chamados de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União* 2018 seção1. Disponível em: https://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html. Acesso em: 20 JUN. 2022.
- CABRAL, Ilma Alessandra de Lima. A utilização de máscaras durante a pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) E suas implicações na comunicação. In: *Integrando Fonoaudiologia e Odontologia*, São Paulo, ano 2020, v. 1, n. 1, p. 105-109, 16 jan. 2020.
- CFO. Conselho Federal de Odontologia. (Brasil). 2015. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=313364>. Acesso em: 20 JUN. 2022.
- CYMBALISTA, Natalia Cymrot; GARCIA, Renato; BECHARA, Samir Jacob. Etiopathogenic classification of infraorbital dark circles and filling with hyaluronic acid: description of a new technique using a cannula. *Surg Cosmet Dermatol*, São Paulo, ano 2012, v. 4, n. 4, p. 315-321, 24 nov. 2012.
- DANTAS, Lia Dias Pinheiro. Análise de padrões dermatoscópicos em pacientes com hiperpigmentação periocular. Orientador: Renato Marchiori Bakos. 2013.



87 p. Dissertação (Pós-graduação) - Faculdade de medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

DI PAOLO, N. et al. Ozone therapy. The International Journal of Artificial Organs , Italy, ano 2004, v. 27, n. 3, p. 168-175, 2 jun. 2004.

ELVIS, A. M.; EKTA, J. S. Ozone therapy: A. M. Elvis, J. S. Ekta: A clinical review. Journal of Natural Science, Biology and Medicine, India, v. 2, n. 1, p. 66-70, 1 jan. 2011.

FRIEDMANN, Daniel P.; GOLDMAN, Mitchel P. Dark Circles: Etiology and Management Options. Clinics in Plastic Surgery, EUA, ano 2015, v. 42, n. 1, p. 33-50, 1 jan. 2015.

GENDLER, Ellen C. Treatment of Periorbital Hyperpigmentation. Aesthetic Surg J, New York, ano 2005, v. 25, n. 6, p. 618-624, 25 dez. 2005.

GUISANTES E, BEUT J. Linfáticos faciales: cómo prevenir el linfedema en los rellenos del surco de la ojera. Eur Aesth Plast Surg J. 2015;5(1):36-43.

LACERDA, A. C.; GRILLO, R.; BARROS, T. E. P.; MARTINS, C. B.; LUPOSELI, F. C. Efficacy of biostimulatory ozone therapy:: Case report and literature review. J Cosmet Dermatol., Brasil, ano 2021, v. 21, n. 1, p. 130-133, 28 mar. 2021.

LIPP, Michael; WEISS, Eduardo. Nonsurgical Treatments for Infraorbital Rejuvenation: A Review. Dermatol Surg, Florida, ano 2019, v. 45, n. 2, p. 700-710,



2 mar. 2019.

MACEDO, A. de O. .; LIMA, H. K. F. .; DAMASCENO, C. A. . Ozone therapy as an ally in aesthetic treatment in skin rejuvenation. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 7, p. e44211730141, 2022.

MAC-MARY, Sophie; SOLINIS, Itziar Zornoza; PREDINE, Océane; SAINTHILLIER, Jean-Marie; SLADEN, Christelle; BELL, Mike; O'MAHONY, Mark. Identification of three key factors contributing to the aetiology of dark circles by clinical and instrumental assessments of the infraorbital region. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, França, ano 2019, v. 12, n. 1, p. 919-929, 6 fev. 2019.

MANUAL da Ozonioterapia: Protocolos internacionais. 2. ed.

Brasil, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://pdfcoffee.com/manual-da-ozonioterapia-2-ed-pdf-free.html>. Acesso em: 20 jul. 2022.

MEHRYAN, Pedram; ZAR-TAB, Hamed; RAJABI, Ali; PA-ZHOOHI, Neda; FIROOZ, Ali-reza. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol*, Iran, ano 2014, v. 13, n. 1, p. 72-78, 5 mar. 2014.

MENDIRATTA V, RANA S, JASSI R, CHANDER R. Study of causative factors and clinical patterns of periorbital pigmentation. *Indian Dermatol Online J*, India, ano 2019; v. 10, n. 3, p. 293-295, 20 mai. 2019.

NETO, João Evaristo Mendanha. *Ozonioterapia e sua aplicação*



na prática clínica odontológica. Orientador: Carlos Deyver de Souza Queiroz. 2020. 11 p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Universidade de Rio Verde, GO, Rio Verde, 2020.

NUNES, Livia Filla et al. Abordagens estéticas não invasivas para a hiperpigmentação orbital. In: NUNES, Livia Filla et al. Abordagens estéticas não invasivas para a hiperpigmentação orbital. 2. ed. Revista Interdisciplinar de Estudo em Saúde: Uniarp, 2013. v. 2, cap. 5, p. 93-106.

PARK, Kui Young; KWON, Hyun Jung; YOUN, Choon Shik; SEO, Seong Jun; KIM, Myeong Nam. Treatments of Infra-Orbital Dark Circles by Various Etiologies. Ann Dermatol, Korea, ano 2018, v. 30, n. 5, p. 522-528, 30 maio 2018.

PISSARIDOU, Maria Katerina; GHANEM, Ali; LOWE, Nicholas. Periorbital Discolouration Diagnosis and Treatment:: Evidence-Based Review. Journal of Cosmetic and Laser Therapy, Inglaterra, ano 2021, v. 22, n. 6-8, p. 217–225, 3 jun. 2021.

ROH, MI RYUNG; CHUNG, KEE YANG. Infraorbital Dark Circles: Definition, Causes, and Treatment Options. Dermatol Surg, Korea, ano 2009, v. 35, n. 2, p. 1163-1171, 25 jan. 2009.

SAGAI M, BOCCI V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Med Gas Res. 2011 Dec 20;1:29.

SARKAR, Rashmi; RANJAN, Rashmi; GARG, Shilpa; GARG, Vijay K.; SONTHALIA, Sidharth; BANSAL, Shivani. Pe-



riorbital Hyperpigmentation:: A Comprehensive Review. J Clin Aesthet Dermatol., India, ano 2016, v. 9, n. 1, p. 49-55, 26 jan. 2016.

SAWANT, Omkar; KHAN, Tabassum. Management of periorbital hyperpigmentation:: An overview of nature-based agents and alternative approaches. Dermatologic Therapy, India, ano 2020, v. 33, n. 4, p. e13717, 29 maio 2020.

SHAH-DESAI , Sabrina et al. Novel technique of non-surgical rejuvenation of infraorbital dark circles. J Cosmet Dermatol ., London-UK, ano 2020, v. 20, n. 4, p. 1214-1220, 28 nov. 2020.

SHETH, Pratik B Sheth et al. Periorbital Hyperpigmentation: A Study of its Prevalence, Common Causative Factors and its Asso-

ciation with Personal Habits and Other Disorders. Indian J Dermatol , India, ano 2014, v. 59, n. 2, p. 151-157, 12 mar. 2014.

SILVA, Rodrigo Sinnott; PORTO, Mariza Cristina. A Importância da Interação Mãe- Bebê. Cienc. Biol. Agrar. Saúde, Rio de Janeiro, ano 2016, v. 20, n. 2, p. 73-78, 3 maio 2016.

SOUZA, D. C.; COSTA, M. D.M. A.; NASCIMENTO, F.; MARTINS, V. M.; DIETRICH, L. Ozonioterapia em odontologia: E suas aplicabilidades: E suas aplicabilidades. Research, Society and Development, Brasil, ano 2021, v. 10, n. 6, p. 1- 11, 25 maio 2021.

TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I.; VALACCHI, G.; BOCCI, V. Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases:: A Review. Review Ar-



ticle, Italy, v. 10, n. 3, p. 1-9, 4 jul. 2010.

XAVIER, P. B.; SILVA, Ísis de S. .; ALMEIDA, J. L. S. .; ARAUJO, T. L. de L. .; SANTOS, G. A. dos .; BRAGA, D. M. dos R. .; NEGREIROS, R. V. de .; ALVES, F. P. de A. .; MORAIS, M. G. C. .; SILVA, T. L. de A. .; CRISPINIANO, E. C. .; FREIRES, L. da S. . Application of ozonotherapy in the treatment of skin injuries in the elderly. Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 17, p. e229101724682, 2021.

ZENG, Jinrong; LU, Jianyun. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. International Immunopharmacology, China, ano 2018, v. 56, n. 2, p. 235– 241, 24 jan. 2018.

