

# Revisão sistemática sobre peelings químicos

## RESUMO

**Fundamentos:** *Peelings* químicos constituem uma injúria à pele ou uma forma acelerada de esfoliação induzida por agentes cáusticos, com várias indicações. São classificados em superficiais, médios e profundos. O número de publicações sobre o assunto é elevado, mas há necessidade de análise crítica para conclusões objetivas.

**Objetivos:** Verificar eficácia e segurança dos *peelings* químicos através de revisão sistemática da literatura.

**Método:** No período de 5 de janeiro a 15 de fevereiro de 2009, foram realizadas buscas em três bases de dados: Biblioteca Cochrane, MEDLINE (1966-2009) e LILACS. Foram estabelecidos critérios para seleção dos estudos, com ênfase na qualidade metodológica. Os melhores estudos controlados ou comparativos foram individualmente descritos. Os demais artigos de revisão, descritivos e experimentais, foram analisados em conjunto.

**Resultados:** Detectamos 414 publicações e revisamos 165; 129 ou 78% correspondiam a artigos descritivos (82), de revisão (37) ou experimentais (10). Os outros 36 (22%) eram estudos controlados ou comparativos, sendo 19 ou 53% randomizados e apenas 4 com delineamento ideal, ou seja, controlados com placebo, randomizados e cegos. Os agentes mais referidos foram: ácido glicólico, ácido salicílico, ácido tricloroacético (ATA) e fenol. Poucos estudos avaliaram efeitos histológicos e/ou usaram parâmetros quantitativos para avaliação da eficácia e segurança.

**Limitações:** Heterogeneidade dos estudos; poucos com boa qualidade metodológica.

**Conclusões:** Não há dúvidas sobre os benefícios dos *peelings* químicos, demonstrados mais pela experiência prática do que por estudos bem conduzidos e reprodutíveis, que são fundamentais para a elaboração de novos guias de conduta.

**Palavras-chave:** *peeling* químico, abrasão química, quimioexfoliação, exfoliação de tipo químico

## ABSTRACT

*Background:* Chemical peelings are procedures that employ various agents to produce skin injury and accelerated exfoliation; they are indicated for many conditions and classified as superficial, medium-depth, and deep. There are a great number of articles on this matter, but critical analysis is necessary to assure the real benefits.

*Objectives:* To evaluate the efficacy and safety of chemical peelings through a systematic review of the literature.

*Method:* The MEDLINE (1966-2009), LILACS and Cochrane Library databases were searched from January 5 to February 15, 2009. For study selection and assessment of methodological quality, some criteria were established. The best controlled or comparative studies were described. The remaining review, descriptive, and experimental articles were analyzed together.

*Results:* We found 414 articles and 165 were selected for revision; 129 or 78% were descriptive (82), review (37), and experimental (10) articles; 36 or 22% were controlled or comparative, 19 or 53% randomized, but only 4 had the ideal design (placebo-controlled, randomized and blind). The agents more frequently reported were: glycolic acid, salicylic acid, trichloroacetic acid (TCA), and phenol. Few studies evaluated histological aspects or quantitative parameters to assess efficacy and/or safety.

*Limitations:* Heterogeneity of the studies; few with good methodological quality.

*Conclusions:* There is no doubt about the benefits of chemical peelings; nevertheless, these benefits have been demonstrated much more by practice than existence of well conducted studies. Therefore, further reproducible studies of high quality are necessary to elaborate new guidelines.

*Keywords:* chemical peeling, chemical peel, chemexfoliation

## Autores:

Ediléia Bagatin<sup>1</sup>  
Karime Hassun<sup>2</sup>  
Sérgio Talarico<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Professora Adjunta

<sup>2</sup>Médica

<sup>3</sup>Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

## Correspondência para:

Ediléia Bagatin  
Alameda Iraé, 301, apto. 41  
São Paulo, SP  
CEP: 04075-000  
Tel./Fax: (11)5572-7670  
E-mail: edileia\_bagatin@yahoo.com.br

Recebido em (Received on) 15/02/2009.  
Aprovado em (Approved on) 25/02/2009.  
Declaramos a inexistência de conflitos de interesse (We declare no conflict of interest).

## FUNDAMENTOS

*Peelings* químicos constituem uma esfoliação acelerada ou injúria à pele induzida por agentes cáusticos que provocam dano controlado, seguido pela liberação de citocinas e mediadores da inflamação, resultando em espessamento da epiderme, depósito de colágeno, reorganização dos elementos estruturais e aumento do volume dérmico.<sup>1-13</sup> A profundidade depende do tipo de pele, tratamentos prévios, local anatômico, desengorduramento, técnica de aplicação, agente etc.<sup>14</sup> Assim, qualquer classificação é aproximada. A mais utilizada divide os *peelings* em: muito superficial (camadas córnea e granulosa), superficial (epiderme), médio (derme papilar) e profundo (derme reticular).<sup>15-19</sup>

As características de estabilidade, penetração e toxicidade são amplamente reconhecidas para a maioria dos agentes.<sup>20</sup>

Os *peelings* que são relatados como superficiais são:

1. solução de Jessner (resorcinol 14%, ácido salicílico 14% e ácido láctico 14% em etanol 95%);<sup>21,22</sup>
2. alfa-hidroxiácidos: ácido glicólico 70% em gel<sup>23-32</sup> ou outros veículos;<sup>33</sup> ácido láctico 92%<sup>34</sup>; e ácido mandélico 5%;<sup>35</sup>
3. beta-hidroxiácido, ácido salicílico 30% em etanol<sup>36-40</sup> ou polietilenoglicol,<sup>41,42</sup> muito citado para pacientes asiáticos e dos fototipos IV a VI de Fitzpatrick;
4. alfa-cetoácido, ácido pirúvico 50% ou 60% em etanol;<sup>43-46</sup>
5. resorcinol ou pasta de resorcina de 10% a 50%;<sup>47,48</sup>
6. 5-fluoruracil (5-FU) 5% em creme<sup>49</sup> ou em propilenoglicol, no chamado *fluor-hydroxy pulse peel*, que combina aplicação prévia da solução de Jessner<sup>50</sup> ou ácido glicólico 70%,<sup>51</sup> em número variável de pulsos semanais ou quinzenais,<sup>52</sup> para queratoses actínicas múltiplas e condições correlatas;<sup>53</sup>
7. tretinoína em concentração ideal ainda indefinida para *peeling* superficial<sup>54-56</sup> ou retinização rápida da pele;<sup>57-59</sup>
8. ácido tricloroacético (ATA) de 10% a 20% em solução aquosa<sup>60-67</sup> ou em outros veículos,<sup>68-70</sup> que é de baixo custo, estável, atóxico e versátil. Na concentração de 35%, costuma ser combinado com aplicação prévia da solução de Jessner<sup>63</sup> ou ácido glicólico 70%<sup>64</sup> para *peeling* médio; o uso focal pode ser feito com concentrações mais elevadas, de 50% a 90%.<sup>71,72</sup>

O fenol é o único agente para *peeling* profundo na formulação clássica de Baker e Gordon (3ml de fenol 88%, 3 gotas de óleo de cróton, 8 gotas de sabão líquido e 2ml de água), sendo conhecido como *phenol-croton oil peel*<sup>73-78</sup> ou formulações modificadas.<sup>79-81</sup> É usado em toda a face ou de forma localizada nas regiões perioral e perioculares. Possui toxicidade cardíaca, considerada rara,<sup>82</sup> e toxicidade renal, sendo obrigatória a realização de avaliação pré-operatória e monitorização.<sup>83</sup> Constitui padrão-ouro no tratamento do envelhecimento facial avançado, com resultados excelentes e duradouros.

As principais indicações dos *peelings* químicos são: fotoenvelhecimento,<sup>84-86</sup> prevenção do câncer de pele no foto-

envelhecimento grave,<sup>87</sup> melasma,<sup>88,89</sup> hiperpigmentação pós-inflamatória,<sup>90,91</sup> acne e seborreia<sup>92</sup> e cicatrizes de acne.<sup>93,94</sup> Nas regiões extrafaciais, são recomendados os *peelings* superficiais seriados, já que a reepitelização é mais difícil devido à menor quantidade de anexos cutâneos. Os resultados são inferiores aos obtidos na face.<sup>95-99</sup>

As complicações dos *peelings* químicos podem ser imprevisíveis e inevitáveis ou relacionadas à má indicação ou técnica e orientações deficientes.<sup>100-102</sup> As mais frequentes são: eritema e ardor intensos, epidermólise, cicatrizaçã demorada, escoriações, infecções, hipo e hiperpigmentações, linhas de demarcação, dermatite de contato, bem como cicatrizes atróficas ou hipertróficas.

Os *peelings* químicos são procedimentos relativamente simples – com exceção do *peeling* profundo com fenol aplicado em toda a face –, referidos na literatura desde 1962<sup>2</sup> e consagrados pela prática.<sup>103</sup> Na maioria das vezes são ambulatoriais, com várias indicações, de uso isolado ou combinado com outras técnicas, como no tratamento das cicatrizes de acne<sup>104,105</sup> e no rejuvenescimento facial.<sup>106,107</sup> O número de publicações é elevado, contudo é importante haver análise crítica para conclusões precisas sobre eficácia e segurança.

## OBJETIVO

Verificar a eficácia e segurança dos *peelings* químicos para as diferentes indicações, através de revisão sistemática da literatura.

## MÉTODO

### Estratégia de busca

As buscas foram realizadas no período de 5 de janeiro a 15 de fevereiro de 2009, em todas as bases de dados conhecidas, nos idiomas inglês, português, espanhol e francês. Contudo, foram encontradas referências apenas nas seguintes: Biblioteca Cochrane (fevereiro de 2009), MEDLINE (1966–fevereiro de 2009) e LILACS. Foram utilizadas as palavras-chave *chemical peeling*, *chemical peel*, *chemexfoliation*, *peeling* químico, abração química, *químioexfoliación*, *exfoliación de tipo químico*, além de cruzamentos com os termos: *history*, *methods*, *classification*, *agents*, *standards*, *utilization*, *indication*, *technique*, *application*, *efficacy*, *safety*, *statistics and numerical data*, *contraindication*, *adverse effects*, *trends*, *update*, *review*, *experimental*, *randomized controlled trials (RCT)*. Para os cruzamentos, foram considerados apenas os termos no idioma inglês pelo pequeno número de publicações no LILACS.

### Critérios de seleção dos estudos

Dos 165 artigos selecionados, 129 foram considerados para fins descritivos, com análise conjunta. Para o objetivo proposto, foram analisados individualmente 36 estudos que eram

controlados com placebo (veículo) ou comparativos, entre os dois lados da face (*split face*) ou antebraços ou mãos direita e esquerda, com uso de dois agentes, produtos tópicos e outras técnicas, como microdermabrasão, crioterapia, dermabrasão e laser. Foram incluídos nessas categorias os randomizados ou não, cegos ou abertos.

### Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada de acordo com os seguintes critérios:

1. O estudo foi randomizado e a randomização foi adequada?
2. O estudo foi controlado com placebo no mesmo paciente ou em grupos paralelos?
3. O estudo foi comparativo entre agentes de mesma profundidade ou entre *peelings* químicos e outras técnicas de esfoliação cutânea?
4. O estudo foi cego para os pacientes e/ou investigadores?
5. A população do estudo foi selecionada de acordo com critérios de inclusão e exclusão claramente descritos?
6. A técnica utilizada foi descrita adequadamente?
7. A avaliação da eficácia e segurança foi cega para observadores independentes?
8. A avaliação da eficácia incluiu métodos quantitativos, tipo escore de sinais clínicos, *Melasma Area Severity Index* ou *MASI*, análise digital quantitativa das fotografias ou não invasivos, como profilometria, cutometria, colorimetria ou métodos invasivos como biópsia de pele e exame histológico, com colorações especiais, histometria e/ou imuno-histoquímica e análise digital?
9. Foram avaliadas adequadamente a tolerância e a segurança imediata e tardia?
10. Foi avaliada a população *intention-to-treat (ITT)*?
11. Foi incluída análise estatística?
12. Foi realizado seguimento para avaliação da manutenção dos resultados por período pré-fixado?
13. O *drop out* foi menor que 5%?

### RESULTADOS

Foram detectados 414 artigos, sendo 374 no MEDLINE e 17 no LILACS. Na Biblioteca Cochrane, não havia revisão sistemática completa nem protocolo, e estavam registrados 23 estudos controlados.

Foram revisados 165 artigos, dos quais 129 (78%) eram descritivos (82), de revisão (37) ou experimentais (10). Os outros 36 (22%) compreendiam estudos controlados (9) ou comparativos, tipo *split face*, ou grupos paralelos (25), sendo 19 desses 36 (53%) randomizados. No entanto, apenas 4 apresentavam o delineamento ideal, ou seja, estudos randomizados, controlados com placebo e cegos, como descritos a seguir.

### Descrição de 28 estudos selecionados, de boa qualidade metodológica, divididos nas categorias:

#### 1. Estudos controlados, randomizados e cegos (4):

**Hevia, 1991:**<sup>108</sup> Avaliação do efeito do pré-tratamento durante 14 dias, em 16 homens, do creme de tretinoína 0,1% versus creme placebo, nos lados esquerdo e direito da face, antebraços e mãos, no tempo de cicatrização da pele após a aplicação *peeling* de ATA 35%. O lado pré-tratado com tretinoína apresentou cicatrização significativamente mais rápida, com grande satisfação para os pacientes.

**Burns, 1997:**<sup>109</sup> Estudo piloto sobre o tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória em 19 pacientes, homens e mulheres, dos fototipos IV a VI, divididos em dois grupos. O grupo controle usou tratamento tópico com gel de hidroquinona 2% ácido glicólico 10%, 2 vezes ao dia, e creme de tretinoína 0,05% à noite. Ao grupo *peel* foi associada a aplicação de seis *peelings* seriados de ácido glicólico a 68%. A avaliação foi subjetiva, pela colorimetria e fotografias, tendo 17 pacientes completado o estudo. Houve melhora nos dois grupos, mas no grupo *peel* a melhora foi mais rápida e mais intensa e o clareamento foi maior do que a pele normal.

**Erbaci, 2000:**<sup>110</sup> Tratamento de cicatrizes atróficas de acne em 58 mulheres, divididas em três grupos. O grupo A foi tratado com *peelings* seriados de ácido glicólico 20%, 35%, 50% e 70% a cada duas semanas; o grupo B usou creme de ácido glicólico 15%, uma ou duas vezes ao dia, por 24 semanas; o grupo C usou creme placebo, duas vezes ao dia, por 24 semanas. A avaliação por fotografia mostrou diferenças significativas – o *peeling* de ácido glicólico, desde que a 70% e repetido por no mínimo seis vezes, produziu melhora evidente, porém o uso do creme foi mais bem tolerado e teve algum efeito.

**Erbil, 2007:**<sup>111</sup> Tratamento do melasma recalcitrante durante 20 semanas, em 28 mulheres, divididas em dois grupos. O grupo controle fez tratamento tópico com ácido azelaico 20% e gel de adapaleno 0,1% à noite. Para o outro grupo, foi combinada a aplicação de *peelings* seriados de ácido glicólico 70%. A avaliação dos resultados foi feita pelo *MASI*. Houve diminuição do *MASI* nos dois grupos, mas só no grupo que recebeu *peelings* a diferença foi significativa.

#### 2. Estudos controlados, randomizados e abertos (4):

**Katz, 1995:**<sup>50</sup> Descreveu o *fluor-hydroxy pulse peel* para tratamento de queratoses actínicas múltiplas. É um *peeling* superficial e combinado em que uma solução de 5-FU 5% em propilenoglicol é aplicada após a solução de Jessner e comparada ao uso isolado da solução de Jessner, em oito pulsos semanais. A eficácia foi avaliada pela contagem das lesões e fotografias. Com seguimento de seis meses, a di-

ferença foi significativa, e o *peeling* combinado produziu clareamento de 86% das lesões.

**Marrero, 1998:**<sup>51</sup> Mesma modalidade do *peeling* anterior – a diferença foi o uso do ácido glicólico a 70%, e não solução de Jessner. Os resultados foram semelhantes, porém a redução do número de lesões foi maior (92%).

**Koppel, 2000:**<sup>112</sup> Avaliação do efeito de dois anestésicos tópicos (EMLA e ELA-MAX) versus placebo no alívio da dor e nos resultados clínico e histológico do *peeling* de ATA 35%, na face, precedido pela aplicação de ácido glicólico 70% e dos anestésicos ou placebo deixados por 30 minutos, sem oclusão. A avaliação compreendeu a opinião dos pacientes sobre o desconforto, fotografia clínica e exame histológico. Ambos os anestésicos aliviaram o desconforto do *peeling* sem interferir nos resultados.

**Hantash, 2006:**<sup>87</sup> Estudo prospectivo, com cinco anos de seguimento, para avaliar o efeito de três técnicas de resurfacing facial versus grupo controle na redução das queratoses actínicas e profilaxia do câncer de pele não melanoma. Dividiram-se 34 pacientes com tumores prévios ou fotodano grave em quatro grupos, sendo um controle e três que receberam tratamentos com laser de CO<sub>2</sub> ou *peeling* de ATA 30% ou creme de 5-FU 5%, duas vezes ao dia, três semanas. Não houve diferenças entre os tratamentos.

### 3. Estudos comparativos, randomizados e cegos (6):

**Lawrence, 1995:**<sup>113</sup> Estudo *split-face* com randomização e avaliação cega sobre o local de biópsia e exame histológico, com 15 pacientes, para avaliar a eficácia do *peeling* único de solução de Jessner e ATA 35% versus uso de creme de 5-FU 5%, duas vezes ao dia, três semanas. Os resultados clínicos e histológicos foram semelhantes, com redução de 75% no número de lesões visíveis. Os autores consideraram o *peeling* uma alternativa útil pela conveniência da aplicação única.

**Witheiler, 1997:**<sup>114</sup> Extensão do anterior, dos mesmos autores, no sentido de avaliar a eficácia dos tratamentos após 32 meses. Acompanharam-se oito pacientes, e ocorreu aumento no número de queratoses actínicas após 12 meses, sugerindo que a reavaliação deve ser feita 12 a 18 meses após os tratamentos.

**Kim, 1999:**<sup>22</sup> Estudo *split-face*, em 26 pacientes com acne facial, comparando o uso simultâneo dos *peelings* de ácido glicólico 70% e solução de Jessner, duas vezes por semana, em três sessões. Para a avaliação dos resultados, foram usados o sistema de graduação da gravidade da acne de Cunliffe e a opinião dos pacientes. Houve melhora da acne sem diferenças entre os dois agentes, apenas esfoliação mais acentuada com a solução de Jessner. Na opinião dos auto-

res, esse fato daria certa vantagem para o *peeling* de ácido glicólico como coadjuvante no tratamento da acne.

**Kessler, 2008:**<sup>115</sup> Comparação da eficácia dos *peelings* de ácido glicólico a 30% e ácido salicílico 30% como coadjuvantes no tratamento da acne vulgar facial leve a moderada, em estudo *split-face* com 20 pacientes, homens e mulheres, em seis aplicações feitas a cada duas semanas, com seguimento de dois meses. A avaliação foi feita através da contagem de pápulas e pústulas por avaliador cego. A eficácia foi semelhante, mas o ácido salicílico apresentou menos eventos adversos e manutenção do efeito após dois meses.

**Sezer, 2007:**<sup>116</sup> Tratamento das melanoses solares das mãos, em 25 pacientes, com o uso do *peeling* combinado de ácido glicólico 70% e ATA 35% versus criocirurgia. Completaram o estudo 23 pacientes. A avaliação foi clínica, feita dois meses após o tratamento por três avaliadores cegos. Não houve diferença entre os tratamentos, mas os autores sugerem o uso de *peeling* químico pela menor ocorrência de efeitos colaterais.

**Ejaz, 2008:**<sup>117</sup> Estudo de grupos paralelos para comparar a eficácia e segurança dos *peelings* de ácido salicílico 30% e solução de Jessner no tratamento de melasma, em 60 pacientes, com aplicações a cada duas semanas, por 12 semanas. A avaliação foi feita pelo MASI. A diferença pré e pós-tratamento foi significativa dentro dos grupos, mas não houve diferença entre os *peelings*. Os eventos adversos foram mínimos e semelhantes entre os dois grupos.

### 4. Estudos comparativos, randomizados e abertos (5):

**Piacquadio, 1996:**<sup>26</sup> Estudo de grupos paralelos em 12 pacientes com fotoenvelhecimento moderado tratados com seis *peelings* de ácido glicólico de 30 a 60%, a cada quatro dias; seis deles associaram uso diário, duas vezes ao dia, de hidratante com ácido glicólico 10%. Avaliação foi feita por escala clínica. Não houve diferenças entre os esquemas terapêuticos.

**Chew, 1999:**<sup>118</sup> Tratamento de rugas do lábio superior em 20 mulheres. A região foi dividida em dois lados: um lado foi tratado com laser de CO<sub>2</sub> e o outro com *peeling* de fenol de Baker não ocluído. A avaliação foi feita por escore clínico de intensidade das rugas. Houve melhora significativamente maior com o *peeling* de fenol.

**Arfan, 2002:**<sup>119</sup> Estudo de grupos paralelos em que 40 pacientes com melasma foram tratados com *peelings* seriados mensais de ácido glicólico 70%, por quatro meses. Em seguida, foram divididos em dois grupos – um deles usou diariamente creme de hidroquinona 4% por três meses. A avaliação foi feita pelo MASI e por fotografias. O tratamento combinado mostrou aumento significativo da eficácia dos *peelings*.

**Alam, 2002:**<sup>120</sup> estudo *split-face* para comparar a eficácia e satisfação do paciente entre o *peeling* de ácido glicólico 20% e a microdermabrasão de baixa intensidade, aplicados uma vez por semana, durante seis semanas, para rejuvenescimento facial. A avaliação foi feita pelo paciente e pelo investigador, com o uso de fotografias. Não houve melhora na pele, e os pacientes preferiram o *peeling* de ácido glicólico.

**Garg, 2008:**<sup>35</sup> Estudo de grupos paralelos, com 44 pacientes, para comparar a eficácia e tolerabilidade dos *peelings* de ácido glicólico 35% versus ácido salicílico 20% ácido mandélico 10%, em seis sessões a cada quatro dias, no tratamento de acne vulgar ativa, cicatrizes de acne e hiperpigmentação. A avaliação foi feita pela contagem de lesões, escore total de gravidade e opinião dos pacientes. Ambos foram eficazes, mas o *peeling* de ácido salicílico/ácido mandélico foi superior para acne ativa e hiperpigmentação.

5. Estudo controlado, não randomizado e cego (1):

**Macedo, 2006:**<sup>121</sup> Estudo *split-face* em oito mulheres com melasma; uso diário de creme com hidroquinona 4% e ácido glicólico 10%, iniciado um mês antes da aplicação de quatro *peelings* seriados de ácido glicólico 70% versus placebo, a cada 15 dias. Foi realizada avaliação fotográfica cega por três observadores independentes. Houve melhora de graus variáveis em todas as pacientes com o creme, sem benefício adicional com os *peelings*.

6. Estudos comparativos, não randomizados e abertos (8):<sup>113-131</sup>

Estes estudos não são apenas descritivos, porém não têm um bom delineamento. Oito estudos merecem destaque nesse grupo:

**Humphreys, 1996:**<sup>122</sup> Estudo em fotoenvelhecimento facial com 16 homens; oito foram submetidos a pré-tratamento por seis semanas com tretinoína tópica (não específica as concentrações), mantida por seis meses após o *peeling* de ATA a 40%; oito pacientes só receberam o *peeling*. A avaliação foi feita com fotografias. Houve melhora moderada, pouco efeito nas rugas, sem diferença com a associação da tretinoína.

**Reed, 1997:**<sup>123</sup> Estudo *split-face* para tratamento de rugas periorbitárias em 24 pacientes, com *peeling* combinado de solução de Jessner e ATA 35% versus laser de CO<sub>2</sub> (SilkTouch). Foi realizada avaliação por escore clínico das rugas. Houve diferença significativa, com maior grau de melhora com o laser de CO<sub>2</sub>.

**Acland, 2001:**<sup>124</sup> Estudo em nove pacientes, a frente foi dividida em duas faixas que foram tratadas com laser de CO<sub>2</sub> (SilkTouch) versus radiofrequência, em duas passadas. Foi feita avaliação clínica e histológica. A radiofrequência produziu *peeling* mais superficial e fibrose dérmica após três meses.

**Sarkar, 2002:**<sup>29</sup> Estudo em 40 mulheres indianas com melasma, divididas em dois grupos, para avaliar o benefício da associação de seis *peelings* seriados mensais de ácido glicólico 70% e uso tópico diário de creme com fórmula de Kligman modificada (hidroquinona 5%, tretinoína 0,05% e acetato de hidrocortisona 1%), durante 21 semanas. Um grupo usou apenas creme e o outro, tratamento combinado. A avaliação foi clínica, através de fotografias. Os *peelings* proporcionaram benefício adicional ao tratamento clínico, ou seja, os *peelings* químicos superficiais foram úteis no tratamento do melasma.

**Khunger, 2004:**<sup>56</sup> Estudo *split-face* em 10 mulheres que apresentavam melasma com *peelings* seriados de tretinoína 1% versus ácido glicólico 70%, uma vez por semana, por 12 semanas. A avaliação foi feita pelo MASI e fotografias. Ocorreu diminuição do MASI nos dois lados, sem diferenças entre os agentes.

**El-Domyati, 2004:**<sup>125</sup> Estudo histométrico, imuno-histoquímico e ultraestrutural para comparar os efeitos do *peeling* de ATA 35% (cinco pacientes) e dermabrasão (quatro pacientes) na face fotoenvelhecida. As alterações observadas foram semelhantes, com aumento dos colágenos I e III e melhora na aparência morfológica das fibras colágenas e elásticas.

**De-Rossi-Fattaccioli, 2005:**<sup>126</sup> Estudo histológico para comparar os efeitos do *peeling* químico profundo de fenol (fórmula de Baker e Gordon e Litton) e do laser de CO<sub>2</sub> ultrapulsado no rejuvenescimento facial. As biópsias foram realizadas em vários tempos. Após um mês, os dois procedimentos produziram uma zona de neocolágeno que se tornou mais compacta e maior, após três meses, nos pacientes tratados com fenol.

**Soliman, 2007:**<sup>(127)</sup> Estudo de grupos paralelos, em 30 mulheres com melasma, divididas em dois grupos. Nos dois grupos, foram aplicados *peeling* de ATA 20%, uma vez por semana, até o clareamento total ou, no máximo, seis *peelings* versus associação de uso tópico do ácido ascórbico 5% num grupo duas semanas antes dos *peelings*, nos intervalos entre eles e durante seis semanas de seguimento. A avaliação foi feita pelo MASI, fotografias e opinião do paciente. O tratamento combinado produziu diminuição significativamente maior do MASI.

### Análise dos resultados e discussão

Os estudos descritivos compreenderam as revisões e os relatos de determinada modalidade de *peeling* com descrição da indicação, técnica de aplicação, efeitos clínicos (na maioria das vezes) e/ou histológicos e complicações, com destaque para as complicações cardíacas do *peeling* de fenol.<sup>82</sup>

Em relação à eficácia e segurança, de modo geral, esses estudos concluíram pelo benefício maior para *peelings* médio e profundo, com complicações ausentes ou mínimas, particularmente para *peelings* superficiais. Foram encontrados nove estudos em animais sobre: comparação de efeitos histológicos entre diferentes agentes,<sup>132-134</sup> ácido glicólico,<sup>135</sup> ácido salicílico,<sup>136,137</sup> ácido pirúvico,<sup>138</sup> polietilenoglicol como veículo para o ácido salicílico<sup>139</sup> e uso de nutracêuticos orais para reduzir o estresse oxidativo causado pelos *peelings*.<sup>140</sup>

Em relação aos agentes, os mais referidos foram: ácido glicólico, ácido salicílico, ATA e fenol, incluindo fórmulas modificadas. É importante destacar que foram encontrados apenas dois estudos com uso isolado da solução de Jessner,<sup>21,22</sup> que é um agente útil e de baixo custo. Na maioria das vezes, a solução de Jessner é citada na combinação com ATA 35%, descrito por Monheit em 1989.<sup>63</sup> Existem raros relatos sobre: resorcinol,<sup>47,48</sup> 5-FU,<sup>50-53</sup> tretinoína como agente para retinização rápida da pele<sup>57-59</sup> ou *peeling*,<sup>54-56</sup> ácido láctico,<sup>34</sup> ácido pirúvico,<sup>43-46</sup> ácido mandélico.<sup>35</sup>

O 5-FU a 5%, reconhecidamente eficaz no tratamento das queratoses actínicas, foi citado como agente para *peeling* em 1995 e 1998,<sup>50,51</sup> com excelentes resultados. Trata-se de procedimento de baixo custo e que só foi motivo de novas publicações, por autores brasileiros, em 2005 e 2009.<sup>52,53</sup> A tretinoína, cujo uso tópico diário é tratamento padrão-ouro para o fotoenvelhecimento e prevenção de lesões pré-malignas e malignas, foi relatada como agente para *peeling* em 2001 e 2002.<sup>54,55</sup> A concentração elevada foi questionada por outros autores<sup>57-59</sup> quanto à estabilidade da formulação, já que em outros relatos foi utilizada em concentrações muito menores. Apesar dessa questão permanecer em aberto, é sabido que muitos dermatologistas brasileiros empregam aquela e outras formulações em concentrações até mais elevadas (dados não publicados, comunicações pessoais).

Outros alfa-hidroxiácidos, além do ácido glicólico, têm sido relatados como agentes para *peelings*.<sup>34,35,43-46</sup> A expectativa é pela menor imprevisibilidade dos efeitos imediatos, com risco de complicações tardias, observadas em nosso meio. Talvez por essa mesma razão, nota-se um aumento das publicações sobre o ácido salicílico.<sup>36-42</sup> Chamam a atenção os novos relatos sobre o uso do ATA em áreas extrafaciais,<sup>70,87,95,96,116</sup> com eficácia e segurança, se respeitados os cuidados relativos às indicações e técnica de aplicação. Outro aspecto a ser destacado são os estudos realizados em países asiáticos, árabes e na Índia, particularmente sobre o tratamento de melasma, hiperpigmentações e cicatrizes de acne.<sup>141-144</sup>

É interessante salientar a falta de reprodução de estudos de maior relevância, o que seria essencial para consolidar os resultados positivos relatados.

Quanto à metodologia, observa-se pouco avanço nos métodos de avaliação da eficácia, que se mantêm predominantemente subjetivos, com fotografias, opinião do paciente e investigador, podendo comprometer a qualidade dos resultados.

Poucos estudos têm avaliação histológica<sup>37,48,125,126,145,164</sup> e métodos quantitativos, como morfometria e/ou imunohistoquímica, com marcadores epidérmicos, como proteína p53<sup>146,147</sup> e para colágeno dérmico.

Os *peelings* químicos e seus principais agentes são tão bem conhecidos que propiciam ideias inovadoras como o “*blepharopeeling*”.<sup>148</sup> Podem, ainda, postergar a indicação da cirurgia plástica, como no caso do *peeling* de fenol ocluído na face toda<sup>73-85,153,154,155-157</sup> ou da associação de *peelings* de diferentes profundidades, num só tempo, conforme as necessidades de cada região da face fotoenvelhecida (dados não publicados, comunicação pessoal). Apesar de a literatura sobre *peelings* químicos ser extensa e periodicamente apresentar artigos de atualização e recomendações,<sup>149-157</sup> os estudos com desenhos adequados e de qualidade elevada são poucos. As evidências de eficácia são limitadas e muitas controvérsias persistem pela escassez de estudos controlados, randomizados, com padronização de indicações versus agentes e técnica de aplicação. As diferenças relevantes entre os estudos dizem respeito a: população, agentes, indicações, técnica de aplicação, número de sessões e intervalos, critérios de avaliação da eficácia e segurança, bem como seguimento dos resultados.

Portanto, a limitação para uma análise adequada e conclusões precisas é a grande heterogeneidade e a qualidade metodológica dos estudos.

### Sugestões para futuras pesquisas clínicas:

1. Para metodologia de qualidade elevada, os estudos devem apresentar as seguintes características:

- randomização, com descrição apropriada dos critérios utilizados;
- grupos paralelos homogêneos, já que os estudos tipo *split-face* têm sido criticados pela possibilidade de “contaminação” do lado placebo pelo agente em estudo;
- controlados com placebo, ou seja, o veículo da formulação, ou comparativos entre dois tipos de *peeling* ou outras modalidades de tratamento, incluindo procedimentos ou uso de produtos tópicos;
- cegos, de preferência duplo-cegos, o que nem sempre é possível pela peculiaridade dos tratamentos, mas, no mínimo, monocegos na avaliação dos parâmetros de eficácia por dois observadores independentes, cujos resultados devem ser submetidos a teste estatístico de concordância;
- descrição atualizada da condição a ser tratada;
- apresentação clara da população do estudo, ou seja, sua procedência, dados biográficos e clínicos;

- definição e apresentação dos critérios de seleção (inclusão e exclusão) dos sujeitos da pesquisa;
- descrição detalhada da intervenção ou intervenções, justificando sua indicação;
- apresentação dos eventos adversos ou complicações possíveis e de como serão conduzidos;
- parâmetros de avaliação de eficácia e segurança, de preferência objetivos, quantitativos, sem desmerecer a opinião dos pacientes e dos investigadores;
- exemplos de métodos quantitativos para eficácia clínica: índice de qualidade de vida; análise digital das fotografias clínicas<sup>158,159</sup> e/ou microscópicas,<sup>160,161</sup> escores clínicos de gravidade e/ou de melhora bem definidos; MASI para melasma; índice de gravidade das rugas; contagem de lesões para acne ativa, queratoses actínicas, melanoses solares etc.; métodos não invasivos como profilometria<sup>162,163</sup> para profundidade de rugas e cicatrizes, cutometria (elasticidade), sebometria (secreção sebácea), corneometria (hidratação), colorimetria (pigmentação) etc.;
- exemplos de métodos quantitativos para avaliação dos efeitos microscópicos, já que, apesar dos avanços nos métodos não invasivos, a biópsia seguida de exame histopatológico continua sendo o padrão-ouro: histometria; colorações específicas para fibras elásticas e colágenas; contagem das *sunburn cells* epidérmicas; uso de marcadores biológicos para proteína p53 epidérmica,<sup>146,147</sup> apoptose, colágenos I e III e metaloproteinases etc.;
- quando disponível, estudo ultraestrutural;<sup>164</sup> e
- análise estatística apropriada e claramente apresentada – sempre que possível usando as populações *ITT* (*intention-to-treat*) e *PP* (*per-protocol*), bem como indicando a porcentagem de *drop out*.

## 2. Além das questões metodológicas, são imprescindíveis:

- declarar conflito de interesses e apoio financeiro;
- mencionar aprovação do estudo por Comitê de Ética e a assinatura, pelo paciente ou responsável legal, do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), incluindo autorização para fotografias; e
- seguir os princípios éticos da Declaração de Helsinki de 2000, padrões internacionais das Boas Práticas em Pesquisa Clínica e todas as leis e regulamentações brasileiras referentes a estudos clínicos envolvendo seres humanos, aspecto relevante naqueles com placebo, biópsia ou comparação de intervenções que possam determinar resultados muito diferentes.

3. Estudos experimentais: são escassos e deveriam ser estimulados, já que são úteis para analisar a estabilidade e penetração dos agentes,<sup>165</sup> mecanismos de ação, efeitos histológicos imediatos e tardios, contribuindo para dispensar a biópsia em seres humanos.

## CONCLUSÕES

Observa-se que a literatura sobre *peelings* químicos é extensa, justificando seu uso universal e utilidade prática. Não há dúvidas sobre os benefícios, muito mais demonstrados pela experiência do que pela existência de estudos controlados. Muitas vezes o delineamento proposto é adequado, porém a qualidade dos resultados é inconsistente. Observa-se um grande número de artigos repetitivos de revisão, de atualização e descritivos, incluindo estudos clínicos abertos, com conclusões em geral favoráveis.

O predomínio da literatura norte-americana pode justificar o número elevado de publicações sobre o ácido glicólico, que parece ser o agente para *peeling* superficial preferido naquele país.

Destaca-se a persistência do ATA, confirmando que não há outro agente com tantas características positivas, particularmente para *peeling* médio. O fenol permanece como único agente capaz de produzir *peeling* profundo, apesar de ser antigo e mencionado como o mais relacionado a complicações. Porém, sabe-se que, se usado de forma cuidadosa, muitas vezes localizada, é seguro e proporciona resultados ótimos, por vezes superiores ao laser ablativo.

A grande heterogeneidade dos estudos, com tantas variáveis, não permite análise estatística e conclusões precisas. De qualquer forma, tem-se a impressão de que os *peelings* químicos sobreviverão à era dos equipamentos, mas são necessários mais estudos clínicos de boa qualidade metodológica e reproduzíveis para que possam ser estabelecidos protocolos de conduta atualizados. **S&CD**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lober CW. Chemexfoliation – indications and cautions. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:109-12.
2. Brody HJ, Monheit GD, Resnik S, Alt TH. A history of chemical *peeling*. *Dermatol Surg*. 2000;26:405-9.
3. Matarasso SL, Glogau RG. Chemical face peels. *Dermatol Clin*. 1991;9:131-50.
4. Brody HJ. Current advances and trends in chemical *peeling*. *Dermatol Surg*. 1995;21:385-7.
5. Berben V, López P, Costa CH. Chemical *peeling*. *Dermatol Argent*. 1996;2:336-40.
6. Coleman WP, Brody HJ. Advances in chemical *peeling*. *Dermatol Clin*. 1997;15:19-26.
7. Clark CP. Office-based skin care and superficial peels: the scientific rationale. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:854-64; Discussion 865-6.
8. Monheit GD, Chastain MA. Chemical peels. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001;9:239-55.
9. Bernstein EF. Chemical peels. *Semin Cutan Med Surg*. 2002;21:27-45.
10. Monheit GD. Chemical peels. *Skin Therapy Lett*. 2004;9:6-11.
11. Schürer NY, Wiest L. Chemical peels. *Hautarzt*. 2006;57:61-76.
12. Okano Y, Abe Y, Masaki H et al. Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2003;12 Suppl 2:57-63.
13. Song JY, Kang HA, Kim MY et al. Damage and recovery of skin barrier function after glycolic acid chemical *peeling* and crystal microdermabrasion. *Dermatol Surg*. 2004;30:390-4.
14. Brody HJ. Variations and comparisons in medium-depth chemical *peeling*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:953-63.
15. Zakapoulou N, Kontochristopoulos G. Superficial chemical peels. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5:246-53.
16. Brody HJ. Medium depth chemical *peeling* of the skin: a variation of superficial chemoablation. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12:1268-75.
17. Coleman WP. Dermal peels. *Dermatol Clin*. 2001;19:405-11.

18. Halaas YP. Medium depth peels. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2004;12:297-303.
19. Camacho FM. Medium-depth and deep chemical peels. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:117-28.
20. Cassano N, Alessandrini G, Mastroiordano M, Vena GA. Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13:14-23.
21. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:589-93.
22. Kim SW, Moon SE, Kim JA, Eun HC. Glycolic acid versus Jessner's solution: which is better for facial acne patients? A randomized prospective clinical trial of split-face model therapy. *Dermatol Surg.* 1999;25:270-3.
23. Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis.* 1989;43:222-8.
24. Andre P, Llanconi Villouta P, Paiva O, Torres R. Glycolic acid peeling. *Dermatologia (Santiago de Chile).* 1995;11:26-8.
25. Moy LS, Murad H, Moy RL. Glycolic acid peels for the treatment of wrinkles and photoaging. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:243-6.
26. Piacquadio D, Dobry M, Hunt S. Short contact 70% glycolic acid peels as a treatment for photodamaged skin. A pilot study. *Dermatol Surg.* 1996;22:449-52.
27. Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:119-22.
28. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol.* 2001;40:354-7.
29. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg.* 2002;28:828-32; Discussion 832.
30. Tung RC. Alpha-hydroxy acid-based cosmetic procedures. Guidelines for patient management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:81-8.
31. Briden ME. Alpha-hydroxyacid chemical peeling agents: case studies and rationale for safe and effective use. *Cutis.* 2004;73:18-24.
32. Yamamoto Y, Uede K, Yonei N et al. Effects of alpha-hydroxy acids on the human skin of Japanese subjects: the rationale for chemical peeling. *J Dermatol.* 2006;33:16-22.
33. Yener G, Baitokova A. Development of a w/o/w emulsion for chemical peeling applications containing glycolic acid. *J Cosmet Sci.* 2006;57:487-94.
34. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg.* 2005;31:149-54.
35. Garg VK, Sinha S, Sarkar R. Glycolic acid peels versus salicylic-mandelic acid peels in active acne vulgaris and post-acne scarring and hyperpigmentation: a comparative study. *Dermatol Surg.* 2008;35:59-65.
36. Kligman DE, Kligman AM. Salicylic acid as a peeling agent for the treatment of acne. *Cosmet Dermatol.* 1997;10:44-7.
37. Kligman DE, Kligman AM. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg.* 1998;24:325-328.
38. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg.* 1999;25:18-22.
39. Lee SH, Kim IH. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2003;29:1196-9.
40. Bari AU, Iqbal Z, Rahman SB. Tolerance and safety of superficial chemical peeling with salicylic acid in various facial dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:87-90.
41. Hashimoto Y, Suga Y, Mizuno Y et al. Salicylic acid peels in polyethylene glycol vehicle for the treatment of comedogenic acne in Japanese patients. *Dermatol Surg.* 2008;34:276-9.
42. Dainichi T, Ueda S, Imayama S, Furue M. Excellent clinical results with a new preparation for chemical peeling in acne: 30% salicylic acid in polyethylene glycol vehicle. *Dermatol Surg.* 2008;34:891-9.
43. Griffin TD, Van Scott EJ, Maddin S. The use of pyruvic acid as a chemical peeling agent. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:1316.
44. Griffin TD, Van Scott EJ. Use of pyruvic acid in the treatment of actinic keratoses: a clinical and histopathologic study. *Cutis.* 1991;47:325-9.
45. Ghersetich I, Brazzini B, Peris K et al. Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg.* 2004;30:32-6.
46. Cotellessa C, Manunta T, Ghersetich I et al. The use of pyruvic acid in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:275-8.
47. Karam PG. 50% resorcinol peel. *Int J Dermatol.* 1993;32:569-74.
48. Hernández-Pérez E. Resorcinol peel as a part of a facial rejuvenation program. *Am J Cosm Surg.* 1997;14:35-40.
49. Pearlman DL. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:665-7.
50. Katz BE. The fluor-hydroxy pulse peel: a pilot evaluation of a new superficial chemical peel. *Cosm Dermatol.* 1995;8:24-30.
51. Marrero GM, Katz BE. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-fluorouracil and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1998;24:973-8.
52. Bagatin E, Hassun KM, Teixeira SP, Talarico S. The fluor-hydroxy pulse peel for multiple actinic keratosis: a Brazilian experience, focusing its high benefit/cost ratio. *Int J Dermatol (no prelo).*
53. Teixeira SP, Nascimento MM, Bagatin E et al. The use of fluor-hydroxy pulse peel in actinic porokeratosis. *Dermatol Surg.* 2005;31:1145-8.
54. Cucé LC, Bertino MCM, Scattono L et al. Tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2001;27:12-4.
55. Cucé LC, Bertino M. Re: Regarding tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2002;28:1097.
56. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg.* 2004;30:756-60.
57. Kligman DE. Regarding tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2001;27:608.
58. Kligman DE, Sadiq I, Pagnoni A et al. High-strength tretinoin: a method for rapid retinization of facial skin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:593-7.
59. Kligman DE, Draelos ZD. High-strength tretinoin for rapid retinization of photoaged facial skin. *Dermatol Surg.* 2004;30:864-6.
60. Resnik SS, Lewis LA. The cosmetic uses of trichloroacetic acid peeling in dermatology. *South Med J.* 1973;66:225-7.
61. Roenigk RK, Broadland DG. A primer of facial chemical peel. *Dermatol Clin.* 1993;11:349-59.
62. Barba Gómez JM, Nieves Navarrete H, Morales Monsiváis MA. Chemical peeling with trichloroacetic acid. *Dermatol Rev Mex.* 1996;40:118-22.
63. Monheit GD. The Jessner's + TCA peel: a medium-depth chemical peel. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:945-50.
64. Coleman WR, Futrell JM. The glycolic acid trichloroacetic acid peel. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:76-80.
65. Dinner MI, Artz JS. The art of the trichloroacetic acid chemical peel. *Clin Plast Surg.* 1998;25:53-62.
66. Monheit GD. Medium-depth chemical peels. *Dermatol Clin.* 2001;19:413-25.
67. Al-Waiz MM, Al-Sharqi AL. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg.* 2002;28:383-7.
68. Johnson JB, Ichinose H, Obagi ZE, Laub DR. Obagi's modified trichloroacetic acid (TCA)-controlled variable-depth peel: a study of clinical signs correlating with histological findings. *Ann Plast Surg.* 1996;36:225-37.
69. Chiarello SE, Resnik BI, Resnik SS. The TCA masque. A new cream formulation used alone and in combination with Jessner's solution. *Dermatol Surg.* 1996;22:687-90.
70. Horibe EK, Ferreira LM, Horibe EK et al. Er:YAG laser versus blue peel in the treatment of photoaging hands. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20:207-13.
71. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg.* 2004;30:512-6.
72. Lee RJ, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002;28:1017-21.
73. Alt TH. Occluded Baker-Gordon chemical peel: review and update. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:980-93.
74. Asken S. Unoccluded Baker-Gordon phenol peels - review and update. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:998-1008.
75. Hetter GP. An examination of phenol-croton oil peel: part I. Dissecting the formula. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:227-39.
76. Hetter GP. An examination of phenol-croton oil peel: part II. The lay peelers and their croton oil formulas. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:240-8.
77. Hetter GP. An examination of phenol-croton oil peel: part III. The plastic surgeons' role. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:752-63.
78. Hetter GP. An examination of phenol-croton oil peel: part IV. Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1061-83.
79. Stone PA, Lefler LG. Modified phenol chemical face peels: recognizing the role of application technique. *Clin Plast Surg.* 2001;28:13-36.
80. Landau M. Advances in deep chemical peels. *Dermatol Nurs.* 2005;17:438-441.
81. Park JH, Choi YD, Kim SW et al. Effectiveness of modified phenol peel (Exoderm) on facial wrinkles, acne scars and other skin problems of Asian patients. *J Dermatol.* 2007;34:17-24.
82. Landau M. Cardiac complications in deep chemical peels. *Dermatol Surg.* 2007;33:190-193.
83. Bertolini TM. Is the phenol-croton oil peel safe? *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:715-7.
84. Glogau RG. Chemical peeling and aging skin. *J Geriatr Dermatol.* 1994;2:30-5.
85. Velasco MVR, Okubo FR, Ribeiro ME et al. Facial skin rejuvenation by chemical peeling: focus on phenol peeling. *An Bras Dermatol.* 2004;79:91-99.
86. Apt DP, Esteban RH. Peeling and dermabrasion. *Rev Chil Dermatol.* 2005;21:276-81.
87. Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA et al. Facial resurfacing for non-melanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol.* 2006;142:976-82.
88. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg.* 1996;22:443-7.
89. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol.* 2002;138:1578-82.



90. Cotellessa C, Peris K, Onorati MT et al. The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations. *Dermatol Surg*. 1999;25:450-4.
91. Lee GY, Kim HJ, Whang KK. The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. *Dermatol Surg*. 2002;28:1120-3.
92. Lee SH, Hun CH, Park KC, Yuon SW. Effects of repetitive superficial chemical peels on facial sebum secretion in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:964-8.
93. Jemec GBE, Jemec B. Acne: treatment of scars. *Clin Dermatol*. 2004;22:434-8.
94. Fulton JE, Silverton K. Resurfacing the acne-scarred face. *Dermatol Surg*. 1999;25:353-9.
95. Fulton JE. Neck rejuvenation by combining Jessner/TCA peel, dermasanding and Co2 laser. *Dermatol Surg*. 1999;25:745-50.
96. Cook KK, Cook Jr WR. Chemical peel of nonfacial skin using glycolic acid gel augmented with TCA and neutralized based on visual staging. *Dermatol Surg*. 2000;26:994-9.
97. Flynn TC, Coleman PW. Topical revitalization of body skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:280-4.
98. Gladstone HB. Efficacy of hydroquinone cream (USP 4%) used alone or in combination with salicylic acid peels in improving photodamaged on the neck and upper chest. *Dermatol Surg*. 2000;26:333-7.
99. Jasin ME. Regarding combined therapy for neck rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2000;26:294-5.
100. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW et al. Guidelines of care for chemical peeling. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:497-503.
101. Torras H, Planas J. Chemical peelings, managements of patients: prevention and treatment of side effects. *Dermatol Argent*. 1996;2:150-4.
102. Quaedvlieg PJF, Ostertag JU, Krekels GA, Newmann HAM. Delayed wound healing after three different treatments for widespread actinic keratosis on the atrophic bald scalp. *Dermatol Surg*. 2003;29:1052-6.
103. Rubin MG. A peeler's thoughts on skin improvement with chemical peels and laser resurfacing. *Clin Plast Surg*. 1997;24:407-9.
104. Szalay LV. Treatment of acne scarring by combined dermabrasion and chemical peel. *Plast Reconstr Surg*. 1987;79:307-8.
105. Carniol PJ, Vynatheya J, Carniol E. Evaluation of acne scars treatment with a 1450-nm midinfrared laser and 30% trichloroacetic acid peels. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7:251-5.
106. Môle B. Optimal forehead rejuvenation. Combined endoscopy-peel-botulinum toxin. *Ann Chir Plast Esthét*. 2003;48:143-51.
107. Ayhan S, Baran CN, Yavuzer R et al. Combined chemical peel and dermabrasion for deep acne and posttraumatic scars as well as aging face. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:1238-46.
108. Hevia O, Nemeth AJ, Taylor R. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol*. 1991;127:678-82.
109. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA et al. Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients. *Dermatol Surg*. 1997;23:171-5.
110. Erbacı Z, Akçali, C. Biweekly serial glycolic acid peels vs long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars. In *J Dermatol*. 2000;39:789-94.
111. Erbil H, Sezer E, Tastan B et al. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J Dermatol*. 2007;34:25-30.
112. Koppel RA, Coleman KM, Coleman WP. The efficacy of EMLA versus ELA-MAX for pain relief in medium-depth chemical peeling: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg*. 2000;26:61-4.
113. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ et al. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 1995;131:176-81.
114. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 1997;23:191-6.
115. Kessler E, Flanagan K, Chia C et al. Comparison of - and -hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg*. 2008;34:45-51.
116. Sezer E, Erbil H, Kurumlu Z et al. A comparative study of focal medium-depth chemical peel versus cryosurgery for the treatment of solar lentigo. *Eur J Dermatol*. 2007;17:26-9.
117. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Muzzafar F. Comparison of 30% salicylic acid with Jessner's solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma. *J Coll Phys Surg Pakistan*. 2008;18:205-8.
118. Chew J, Gin I, Rau KA et al. Treatment of upper lips wrinkles: a comparison of 950 microsec dwell time carbon dioxide laser with unoccluded Baker's phenol chemical peel. *Dermatol Surg*. 1999;25:262-6.
119. Arfan-Ul-Bari. Effects of 4% hydroquinone as an adjuvant treatment to superficial chemical facial peeling with glycolic acid in melasma. *J Pakistan Ass Dermatol*. 2002;12:15-23.
120. Alam M, Omura NE, Dover JS, Arndt KA. Glycolic acid peels compared to microdermabrasion: a right-left controlled trial of efficacy and patient satisfaction. *Dermatol Surg*. 2002;28:475-9.
121. Macedo FS, Kaminsky SK, Bagatin E et al. Melasma: a comparative study of the combination of glycolic acid and hydroquinone in association with glycolic acid peelings. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2006;34:11-6.
122. Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Klignan A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:638-4.
123. Reed JT, Joseph AK, Bridenstine JB. Treatment of periorbital wrinkles: a comparison of Silktouch carbon dioxide laser with a medium-depth chemical peel. *Dermatol Surg*. 1997;23:643-8.
124. Acland KM, Calonje E, Seed PT et al. A clinical and histologic comparison of electrosurgical and carbon dioxide laser peels. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:492-6.
125. El-Domyati MB, Attia SK, Saleh FY et al. Trichloroacetic acid peeling versus dermabrasion: a histometric, immunohistochemical, and ultrastructural comparison. *Dermatol Surg*. 2004;30:179-88.
126. De-Rossi-Fattaccioli D. Histological comparison between deep chemical peeling (modified Litton's formulae) and ultra pulsed CO2 laser. *Dermatol Peru*. 2005;15:30-7.
127. Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:89-94.
128. Ersek RA. Comparative study of dermabrasion, phenol peel and acetic acid peel. *Aesth Plast Surg*. 1991;15:241-3.
129. Langsdon PR, Milburn M, Yarber R. Comparison of the laser and fenol chemical peel in facial skin resurfacing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1195-9.
130. Moy LS, Kotler R, Lesser T. The histologic evaluation of pulsed carbon dioxide laser resurfacing versus phenol chemical peels in vivo. *Dermatol Surg*. 1999;25:597-600.
131. Nanda S, Grover C, Reddy BS. Efficacy of hydroquinone (2%) versus tretinoin (0.025%) as adjunct topical agents for chemical peeling in patients of melasma. *Dermatol Surg*. 2004;30:385-8.
132. Stegmen SJ. A comparative histologic study of the effects of three peeling agents and dermabrasion on normal and sun-damaged skin. *Aesth Plast Surg*. 1982;6:123-35.
133. Moy LS, Peace S, Moy RL. Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. *Dermatol Surg*. 1996;22:429-32.
134. Windhager K, Plewig G. Effects of peeling agents (resorcinol, crystalline sulfur, salicylic acid) on the epidermis of guinea pig. *Arch Derm Res*. 1977;259:187-98.
135. Dinardo JC, Grove GL, Moy LS. Clinical and histological effects of glycolic acid at different concentrations and pH levels. *Dermatol Surg*. 1996;22:421-4.
136. Imayama S, Ueda S, Isoda M. Histologic changes in the skin of hairless mice following peeling with salicylic acid. *Arch Dermatol*. 2000;136:1390-5.
137. Isoda M, Ueda S, Imayama S, Tsukahara K. New formulation of chemical peeling agent: histological evaluation in sun-damaged skin model in hairless mice. *J Dermatol Sci*. 2001;27(1):S60-7.
138. Butler PE, Gonzalez S, Randolph MA et al. Quantitative and qualitative effects of chemical peeling on photo-aged skin: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:222-8.
139. Ueda S, Mitsugi K, Ichige K et al. New formulation of chemical peeling agent: 30% salicylic acid in polyethylene glycol. Absorption and distribution of 14C-salicylic acid in polyethylene glycol applied topically to skin of hairless mice. *J Dermatol Sci*. 2002;28:211-8.
140. de Luca C, Deeva I, Mikhail'Chik E, Korkina L. Beneficial effects of pro-antioxidant-based nutraceuticals in skin rejuvenation. *Cell Mol Biol*. 2007;53:94-101.
141. Roberts WE. Chemical peeling in ethnic/dark skin. *Dermatol Ther*. 2004;17:196-205.
142. Lim JTE, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg*. 1997;23:177-9.
143. Wang CM, Huang CL, Sindy CT, Chan HL. The effect of glycolic acid on the treatment of acne in Asian skin. *Dermatol Surg*. 1997;23:23-9.
144. Yoon ES, Ahn DS. Report of phenol peel for Asians. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103:207-17.
145. Dailey RA, Gray JF, Rubin MG et al. Histopathologic changes of the eyelid skin following trichloroacetic acid chemical peeling. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998;14:9-12.
146. El-Domyati MM, Attia SK, Saleh FY et al. Effect of topical tretinoin, chemical peeling and dermabrasion on p53 expression in facial skin. *Eur J Dermatol*. 2003;13:433-8.
147. Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y et al. Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged skin: suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 2006;126:416-21.
148. Parada MB, Yarak S, Gouvêa LG et al. "Blepharopeeling" in the upper eyelids: a nonincisional procedure in periorbital rejuvenation - a pilot study. *Dermatol Surg*. 2008;34:1453-8.

149. Most SP, Alsarraf R, Larrabee WF. Outcomes of facial cosmetic procedures. *Facial Plast Surg.* 2002;18:119-24.
150. Mendelsohn JE. Update on chemical peels. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35:55-73.
151. Wiest L. Chemical peels in aesthetic dermatology. *Hautarzt.* 2004;55:611-20.
152. Obagi ZE, Obagi S. Pearls for successful chemical peels. *Cosmet Dermatol.* 2004;17:363-71.
153. Xhaufflaire-Uhoda E, Marcq V, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. How I treat evanescent youth. Dating back using chemical peels. *Rev Med Liege.* 2005;60:761-6.
154. Roy D. Ablative facial resurfacing. *Dermatol Clin.* 2005;23:549-59.
155. Kauvar NA, Dover JS. Facial skin rejuvenation: laser resurfacing or chemical peel: choose your weapon. *Dermatol Surg.* 2001;27:209-12.
156. Rohrer TE. Lasers and cosmetic dermatologic surgery for aging skin. *Clin Geriatr Med.* 2001;17:769-94.
157. Fulton JE, Porumb S. Chemical peels: their place within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:179-87.
158. Miot HA, Paixão MP, Paschoal FM. Fundamentos da fotografia digital em dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2006;81:174-80.
159. Lee ES, Kim JH, Im S, Lee KB, Sohn S, Kang VH. Application of computerized image analysis in pigmentary skin diseases. *Int J Dermatol.* 2001;40:45-9.
160. Flotte TJ, Seddon JM, Zhang YQ, Glynn RJ, Egan KM, Gragoudas ES. A computerized image analysis method for measuring elastic tissue. *J Invest Dermatol.* 1989;93:358-62.
161. Wolf DE, Samarasekera C, Swedlow JR. Quantitative analysis of digital microscope images. *Methods Cell Biol.* 2007;81:365-96.
162. Rubino C, Farace F, Dessy LA et al. A prospective study of anti-aging topical therapies using a quantitative method of assessment. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:1156-1162; Discussion 1163-4.
163. Berardesca E, Cameli N, Primavera G, Carrera M. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel. *Dermatol Surg.* 2006;32:526-31.
164. Collawn SS, Boissy Re, Gamboa M, Vasconnez LQ. Ultrastructural study of the skin after facia chemical peels and the effect of moisturization on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101:1374-9.
165. Vossen M, Hage JJ, Karim RB. Formulation of trichoroacetic acid peeling solution: a bibliometric analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1088-94; Discussion 1095-6.