

Estudo comparativo e randomizado para avaliação de dermocosmético contendo um complexo reparador de barreira nos cuidados da pele após tratamento cosmiátrico

Comparative, randomized study to evaluate a dermocosmetic containing a complex reparative for the skin barrier, for use in post-cosmiatric treatment

RESUMO

Introdução: Os procedimentos cosmiátricos são comuns na dermatologia, e produtos com ação hidratante são recomendados no período após o procedimento, com a finalidade de acelerar a reepitelização.

Objetivo: Avaliar formulação contendo complexo reparador de barreira, aplicada no período após esfoliação química, para redução do desconforto e melhora da hidratação da pele.

Métodos: Estudo clínico comparativo, randomizado com a inclusão de 52 voluntários, divididos em dois grupos, submetidos à esfoliação com ácido retinoico a 5%. Medidas de avaliação clínica e técnicas biofísicas foram realizadas durante as seis visitas (D0 a D7), com o uso do produto em teste associado ao protetor solar no grupo I ou o uso do protetor solar puro no grupo II.

Resultados: O grupo tratado apresentou melhor evolução da descamação e do ressecamento em todas as visitas, com significância estatística ($p < 0,05$) para redução da descamação em D4 e D7. Na avaliação da hidratação, o grupo tratado obteve melhores resultados do que o controle, com significância estatística em D2, D3 e D4 ($p < 0,05$).

Conclusões: O uso da formulação estudada demonstrou ser eficaz na melhora dos sintomas e da hidratação da pele após a realização de esfoliação química cutânea.

Palavras-chave: abrasão química; pele; cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: Cosmiatric procedures are common in dermatology and products with moisturizing action are recommended in the post-procedure period in order to accelerate reepithelialization.

Objective: To evaluate a formulation containing a skin barrier reparative complex, applied in the period after chemical exfoliation, used to reduce discomfort and improve skin hydration.

Methods: Comparative, randomized clinical study with 52 volunteer patients. The patients were divided into two groups and had all undergone exfoliation with 5% retinoic acid. Clinical assessment and biophysical technique measurements were performed during visits 1 (D0) to 6 (D7), using the test product in combination with sunscreen (Group I) or sunscreen only (Group II).

Results: The group treated (Group I) showed better improvement of desquamation and dryness at all visits, with a statistical significance ($p < 0.05$) for a reduction in desquamation in D4 and in D7. In the assessment of hydration, the treated group (Group I) achieved better results than the control (Group II), with statistical significance in D2, D3, and D4 ($p < 0.05$).

Conclusions: The use of the studied formulation was proven effective in improving symptoms and hydrating skin after cutaneous chemical exfoliation.

Keywords: chemexfoliation; skin; cosmetics.

Artigo Original

Autores:

Sergio Schalka¹
Christiane Monteiro Agelune²
Alessandra Torres Nogueira³
Felipe Fernandes de Abreu⁴

¹ Médico dermatologista. Diretor clínico do Medcin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

² Biomédica. Gerente geral de pesquisa do Medcin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

³ Dermatologista. Gerente Geral da Galderma do Brasil – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Farmacêutico bioquímico. Gerente de pesquisa do Medcin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Sérgio Schalka
Avenida Carlos de M. Barros 304
06023-000 - Osasco - SP
E-mail: sergio@medcinonline.com.br

Data de recebimento: 02/9/2013

Data de aprovação: 26/12/2013

Trabalho realizado no Medcin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Este estudo foi custeado por verba de pesquisa da Galderma Brasil LTDA - São Paulo, Brasil

Conflito de Interesses: Este estudo foi custeado por verba de pesquisa da Galderma Brasil LTDA - São Paulo, Brasil

INTRODUÇÃO

A prática dermatológica atual pressupõe a realização de diferentes procedimentos terapêuticos no tratamento do envelhecimento facial.¹

Podemos citar, dentro do arsenal dermatológico, procedimentos que exerçam algum grau de esfoliação ou abrasão da pele, tais como as esfoliações químicas, os lasers e outras tecnologias que utilizam luz e microdermoabrasão.¹

Nesse grupo de procedimentos, há uma geração de dano da barreira cutânea, de forma intencional, com o objetivo de promover reparo da epiderme e aumento da renovação celular, de forma a produzir benefícios estéticos.¹

Ao promover, de forma química, física ou mecânica, o dano à camada córnea ou à epiderme, é de esperar que ocorra clinicamente algum grau de irritação, traduzido por eritema e/ou edema e também descamação, que poderá ser de maior ou menor intensidade, dependendo da profundidade do dano.

A esfoliação química facial é procedimento já consagrado, em que o dermatologista utiliza algum agente (normalmente ácidos) que produza agressão à pele com consequente dano da barreira cutânea.²

Existem diferentes tipos de esfoliações químicas (do inglês *peelings*) utilizados na prática dermatológica, sendo os *peelings* superficiais realizados com o uso de retinoides e hidroxiácidos os mais comuns.^{1,2}

O *peeling* de ácido retinoico vem sendo proposto na literatura por ser opção de alta tolerabilidade e baixo índice de reações adversas.³

A presença de descamação e ressecamento é observada na maioria dos pacientes, com eventual evidência de leve eritema.³⁻⁸ Normalmente o processo de descamação é mais intenso entre o terceiro e o sétimo dia após a aplicação da tretinoína (ácido retinoico).

No período imediatamente posterior à realização do procedimento, é recomendável que o dermatologista oriente o uso de fotoprotetores e de agentes que tenham ação hidratante e reparadora da barreira cutânea, a fim de aliviar a sintomatologia do paciente (como ardência, descamação e eritema) e promover, de forma rápida e eficiente, o reparo às estruturas superficiais da epiderme, em especial do estrato córneo.⁹

Dentre os agentes com ação hidratante e reparadora de barreira, podemos destacar o uso do PCA sódico, do pantenol, do dimeticone, do ciclopentasiloxane e da manteiga de karité.¹⁰

O objetivo deste estudo foi avaliar, de forma comparativa, a eficácia e a segurança de uma formulação dermocosmética (produto em teste) associada ao uso de fotoprotetor em relação ao uso isolado do fotoprotetor, nos cuidados da pele submetida a procedimento cosmiátrico (esfoliação química facial), por meio de avaliações clínicas e medidas instrumentais de corneometria e evaporimetria (TEWL).

MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico, comparativo e randomizado, unicêntrico, com avaliações clínicas e instrumentais.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP),

no período de março a junho de 2013 foram inicialmente recrutados 64 voluntários, sendo incluídos 52 do sexo feminino com idade entre 35 e 65 anos, em tratamento cosmiátrico com planejamento para realização de *peeling* facial de ácido retinoico. Todos os voluntários expressaram sua vontade em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de ser submetidos a quaisquer procedimentos previstos pelo protocolo clínico.

Para garantir a elegibilidade dos voluntários, além das características populacionais, eles não poderiam atender a nenhum dos seguintes critérios: gestação ou potencial risco de engravidar, lactação, uso de medicamentos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores tópicos ou sistêmicos, anti-histamínicos por até 15 dias antes do início do estudo, antecedente de reação a produtos cosméticos para área facial, antecedentes atópicos ou alérgicos, patologias cutâneas ativas (local e/ou disseminadas) que pudessem interferir nos resultados do estudo, patologias que causassem supressão da imunidade, exposição solar intensa até 15 dias antes de sua inclusão e outras condições consideradas pelo investigador razoáveis para desqualificação do voluntário.

Após avaliação clínica inicial, para verificação dos critérios de elegibilidade e registro fotográfico, cada voluntário foi encaminhado para realização de medidas de hidratação da pele (através da técnica de corneometria) e integridade da barreira cutânea (através da medida de perda de água transepidermica por evaporimetria), conforme descrito abaixo.

- Evaporimetria: Através do equipamento Tewameter® TM 300 (Courage & Khazaka), quantificou-se a perda de água transepidermal e, por consequência, a integridade funcional da barreira córnea. Quanto melhor a integridade da barreira cutânea, menor é a perda de água transepidermal.

- Corneometria: Com o uso do equipamento Corneometer® MPA 580 (Courage & Khazaka), avaliou-se o nível de hidratação através da medida da condução elétrica na pele, que se dá pela presença da água. Quanto maior a medida encontrada, maior teor de água está presente na superfície cutânea.

Em todas as avaliações instrumentais, foram realizadas medidas na área tratada (face) e na área-controle, sem tratamento, previamente definida como a face volar do antebraço direito e esquerdo

Posteriormente os voluntários foram submetidos à aplicação do *peeling* de ácido retinoico a 5% em veículo hidroalcoólico, executada por médico dermatologista. Os voluntários foram orientados a retirar o produto quatro horas após a aplicação.

Ao final da sessão, os voluntários foram divididos em dois subgrupos, de forma aleatória, a saber:

Grupo I – Aplicação do protetor solar-padrão a cada duas horas + produto investigado, aplicado duas vezes ao dia

Grupo II – Aplicação do protetor solar-padrão a cada duas horas

Os produtos foram entregues aos voluntários, para uso domiciliar, juntamente com folheto de orientação sobre o modo de uso.

Os voluntários retornaram ao instituto nos dias subsequentes: D1-24 horas, D2-48 horas, D3-72 horas, D4-96 horas, D5-120 horas e D6-7 dias.

Nas visitas intermediárias e na final foram realizadas medidas de corneometria e evaporimetria, nas áreas e condições definidas na visita inicial, além das avaliações clínicas.

A avaliação clínica consistia da observação das características clínicas da pele facial, através de escala de quatro pontos (0 a 3) dos parâmetros: eritema, ressecamento e descamação.

O produto em teste (Cetaphil Advanced®, Galderma Brasil), é dermocosmético com ação hidratante e reparadora de barreira, contendo o complexo ERC-5®, cuja composição inclui os agentes: PCA sódico, pantenol, dimeticone, ciclopentasiloxane e manteiga de karité em emulsão. Uma unidade do produto foi fornecida a cada voluntário do grupo I (tratado), juntamente com fotoprotetor, para uso exclusivo durante o período do estudo.

O fotoprotetor padronizado para os dois grupos foi formulação com FPS 30.

RESULTADOS

Dos 64 voluntários inicialmente avaliados, 52 foram aleatorizados e iniciaram o estudo, sendo 26 voluntários alocados em cada grupo.

50 voluntários finalizaram o estudo, 24 no grupo I, e 26 no grupo II.

Uma voluntária desistiu da participação por motivos pessoais, e outra apresentou quadro de dermatite de contato de leve intensidade sendo descontinuada do estudo.

Não houve outros relatos de eventos adversos.

A figura 1 apresenta o fluxograma de voluntários, conforme padrão CONSORT.¹¹

Foram considerados para a avaliação de eficácia apenas os voluntários que finalizaram o estudo.

1-Avaliação Clínica

Os gráficos 1, 2 e 3 apresentam a média da pontuação da avaliação clínica para eritema, descamação e ressecamento, respectivamente, nos diferentes tempos experimentais:

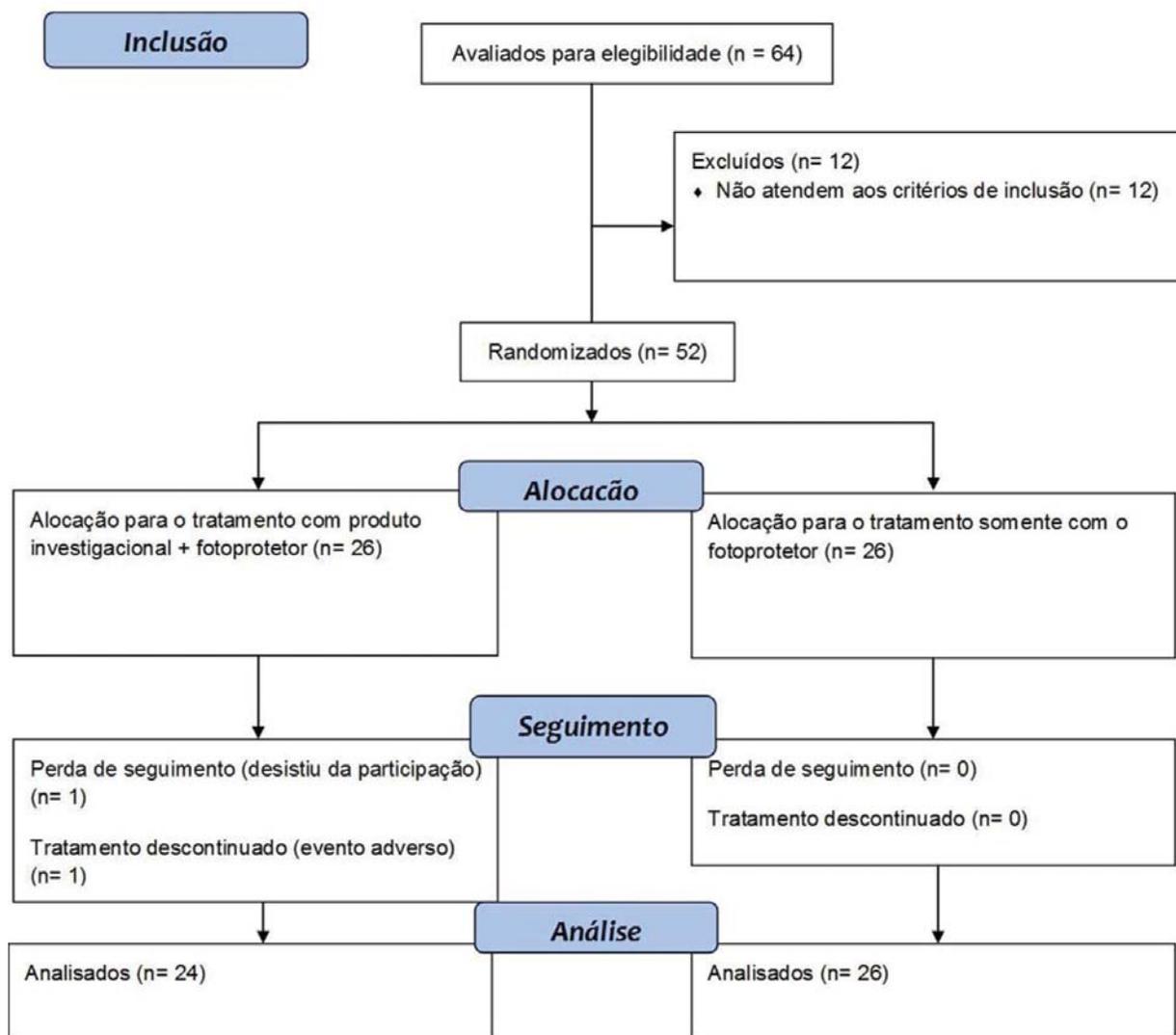
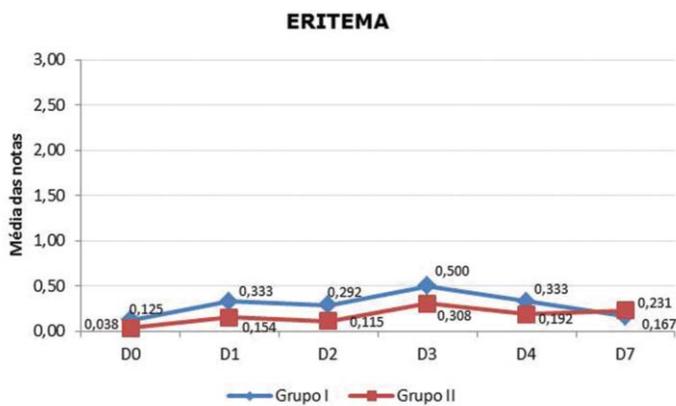
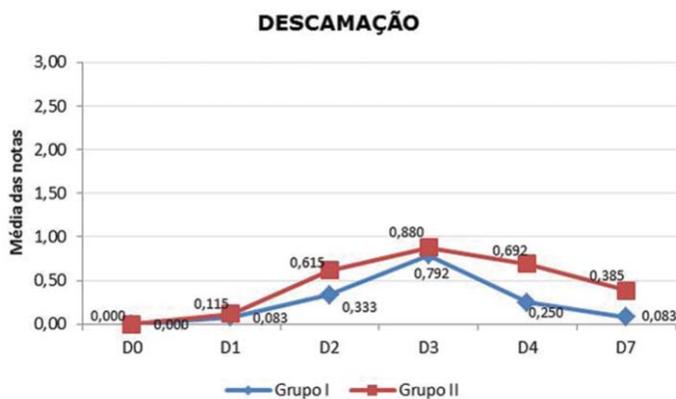


FIGURA 1: Fluxograma de voluntários, segundo padrão CONSORT¹¹pele.



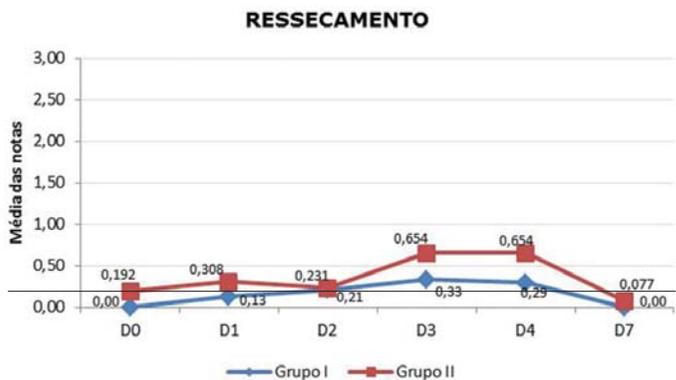
Média das notas para eritema de acordo com a avaliação clínica, em que: 0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso.

GRÁFICO 1: Variação do eritema nas diferentes visitas



Média das notas para descamação de acordo com a avaliação clínica, em que: 0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso.

GRÁFICO 2: Variação da descamação nas diferentes visitas



Média das notas para ressecamento de acordo com a avaliação clínica, em que: 0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso.

GRÁFICO 3: Variação do ressecamento nas diferentes visitas

A análise gráfica demonstra que o grupo I apresenta resultados superiores (menor média) em comparação ao grupo II nos itens descamação e ressecamento, na maioria dos tempos experimentais. Para o quesito eritema, observamos valores ligeiramente maiores para o grupo I em comparação ao grupo II, exceto na avaliação final (D7)

Os resultados dos dois grupos foram comparados através do teste de Mann-Whitney e estão representados na tabela 1:

Observamos que existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos para descamação em D4 e D7, em que o grupo I apresenta médias inferiores às do grupo II. Não houve variação estatisticamente significativa entre os grupos para os quesitos eritema e ressecamento.

2 – Eficácia Instrumental por corneometria

Os resultados da avaliação da hidratação da pele, pela técnica de corneometria, são expressos em unidade intrínseca do equipamento denominado índice corneométrico.

Para eliminação da variação ambiental e extrínseca ao estudo, devemos fazer a relação entre o índice corneométrico da área tratada (face) sobre a área-controle (antebraço).

O gráfico 4 apresenta a variação do índice corneométrico nos diferentes tempos experimentais

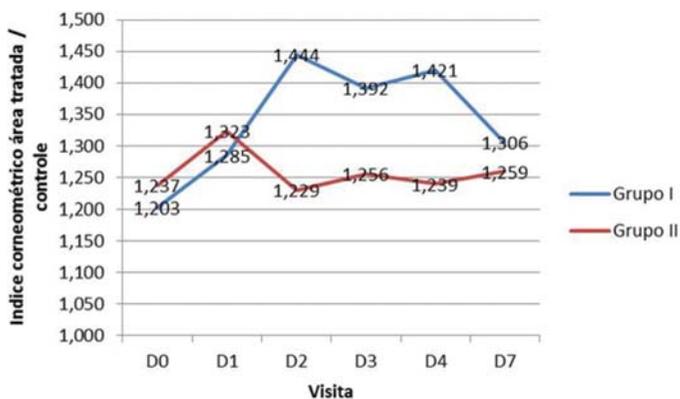
A variação percentual na hidratação da pele entre os tempos experimentais, quando comparados a D0 (antes da realização do *peeling*), é apresentada na tabela 2. Os valores negativos correspondem a redução na hidratação da pele.

Observamos, tanto na tabela quanto graficamente, comportamento bastante distinto entre os grupos, sendo os resultados do grupo I superiores aos do grupo II, em todos os tempos

TABELA 1: Resultado do teste de comparação entre os grupos para avaliação clínica			
Tempo	Parâmetro	Valor P	Conclusão**
D1	Eritema	0,467	Não rejeita a hipótese*
D2	Eritema	0,611	Não rejeita a hipótese
D3	Eritema	0,575	Não rejeita a hipótese
D4	Eritema	0,630	Não rejeita a hipótese
D7	Eritema	0,179	Não rejeita a hipótese
D1	Descamação	0,723	Não rejeita a hipótese
D2	Descamação	0,076	Não rejeita a hipótese
D3	Descamação	0,505	Não rejeita a hipótese
D4	Descamação	0,004	Rejeita a hipótese
D7	Descamação	0,014	Rejeita a hipótese
D1	Ressecamento	0,976	Não rejeita a hipótese
D2	Ressecamento	0,579	Não rejeita a hipótese
D3	Ressecamento	0,351	Não rejeita a hipótese
D4	Ressecamento	0,188	Não rejeita a hipótese
D7	Ressecamento	1,000	Não rejeita a hipótese

* Hipótese: Não existe diferença entre os grupos

** Nível de significância de 5%



Média do índice corneométrico (área tratada/área-controle) para os dois grupos em cada tempo experimental

GRÁFICO 4: Variação das medidas de corneometria nas diferentes visitas

experimentais, exceto na variação entre D1 e D0, em que os resultados foram semelhantes.

A tabela 3 mostra a análise estatística para comparação entre os grupos, na variação do índice corneométrico da área tratada/controle em relação ao tempo inicial, entre as diferentes visitas intermediárias e final, através do teste t de Student.

Observamos que existe diferença estatisticamente significativa em D2, D3 e D4 na área tratada, o grupo II apresentando resultados inferiores em comparação aos do grupo I.

TABELA 2: Variação percentual da diferença da hidratação da pele, medida por corneometria, entre os tempos experimentais comparados a D0

	Áreas/Tempo	D0-D1	D0-D2	D0-D3	D0-D4	D0-D7
GRUPO I	Tratada/Controle	6,49	19,69	15,34	17,75	8,21
GRUPO II	Tratada/Controle	6,98	-0,60	1,52	0,20	1,81

TABELA 3: Resultado do teste t de Student para comparação entre os grupos I e II para área tratada

Tempo	Valor P	Conclusão **
D1-Do	0,828	Não rejeita a hipótese *
D2-Do	0,001	Rejeita a hipótese
D3-Do	<0,001	Rejeita a hipótese
D4-Do	0,003	Rejeita a hipótese
D7-Do	0,101	Não rejeita a hipótese

* Hipótese: Não existe diferença entre os grupos
 ** Nível de significância de 5%

3 – Eficácia instrumental por evaporimetria

Os resultados da avaliação da perda de água transepidérmica da pele, pela técnica de evaporimetria, são expressos em gramas por metro quadrado por hora (g/m²/h)

Para eliminação da variação ambiental e extrínseca ao estudo, devemos fazer a relação entre a perda de água transepidérmica da área tratada (face) sobre a área-controle (antebraço).

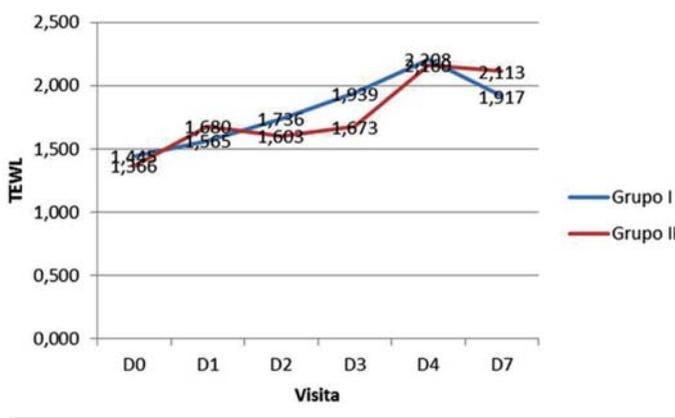
O gráfico 5 apresenta o valor da perda de água transpiratória (TEWL) nos diferentes tempos experimentais.

Os resultados da variação percentual na perda de água transepidérmica entre os tempos experimentais, quando comparados aos de D0 (antes da realização do *peeling*) são apresentados na tabela 4.

Observamos aumento das medidas de evaporimetria em ambos os grupos. A evolução dessa progressão apresentou comportamento distinto entre os grupos, sendo mais acentuada nos primeiros dias no grupo I e mais acentuada nos últimos dias no grupo II. Ao final do estudo, o grupo I apresentava resultados absolutos e relativos superiores aos do grupo II.

A tabela 5 mostra a análise estatística entre os grupos, na variação da perda de água transepidérmica da área tratada/controle nas diferentes visitas em relação ao tempo inicial, através do teste t de Student.

Observamos que não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.



Média da perda de água transepidérmica (área tratada/área-controle) para os dois grupos em cada tempo experimental

GRÁFICO 5: Variação das medidas de evaporimetria nas diferentes visitas

TABELA 4: Porcentagem de diferença da hidratação da pele por evaporimetria entre os tempos experimentais, em comparação com D0:

	Áreas/Tempo	D0-D1	D0-D2	D0-D3	D0-D4	D0-D7
GRUPO I	Tratada/Controle	8,28	20,15	34,19	52,81	32,67
GRUPO II	Tratada/Controle	22,93	17,34	22,47	58,10	54,65

TABELA 5: Resultado do teste t de Student para comparação entre os grupos para área tratada

Tempo	Valor P	Conclusão **
D1-D0	0,069	Não rejeita a hipótese*
D2-D0	0,321	Não rejeita a hipótese
D3-D0	0,482	Não rejeita a hipótese
D4-D0	0,760	Não rejeita a hipótese
D7-D0	0,375	Não rejeita a hipótese

* Hipótese: Não existe diferença entre os grupos

** Nível de significância de 5%

DISCUSSÃO

A realização de procedimentos esfoliativos superficiais é comum na prática dermatológica.

O objetivo desses procedimentos é promover redução da espessura da camada córnea e/ou de camadas mais profundas da epiderme, produzindo renovação celular e reduzindo o aspecto inestético de lesões superficiais discrômicas ou hiperqueratósicas, produzindo aparência mais jovem da pele.¹

Desses procedimentos, o *peeling* com ácido retinoico é das mais frequentes opções por parte dos dermatologistas brasileiros devido a sua praticidade, ao baixo índice de eventos adversos e à ausência de restrições às atividades rotineiras dos pacientes, não exigindo períodos de repouso ou afastamento.³

Os cuidados após esses procedimentos devem considerar fotoproteção adequada, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de hiperpigmentação pós-inflamatória e utilização de agentes hidratantes e reparadores da barreira cutânea, que possam reduzir a descamação, o eritema e o ressecamento, e que, ao mesmo tempo, ofereçam hidratação adequada.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a capacidade de produto tópico, utilizado no período após a realização de *peeling* com ácido retinoico a 5%, na redução dos sinais e sintomas da esfoliação (eritema, ressecamento e descamação), avaliando, simultaneamente, por medidas instrumentais, o teor de água da pele e a perda de água transepidérmica.

O estudo foi realizado de forma comparativa, o grupo experimental fazendo uso do produto investigado e de fotoprotetor-padrão, e o grupo-controle apenas do fotoprotetor-padrão.

O produto em teste tem características umectantes, apresentando ação reparadora de barreira.

Finalizaram o estudo 50 pacientes (população *per protocol*), tendo 24 deles utilizado fotoprotetor e o produto estudado, e 26 apenas o fotoprotetor.

Em relação aos efeitos clínicos, observamos que o eritema apresentou índices muito baixos em ambos os grupos, o que é esperado em pacientes submetidos a *peelings* de ácido retinoico, por ser esfoliação superficial. Por esse motivo não observamos variação estatisticamente significativa entre os grupos.

A descamação é certamente o evento mais observado nos pacientes submetidos aos *peelings* de ácido retinoico, e o dermatologista frequentemente verifica que o máximo da descamação

ocorre entre o terceiro e o quarto dia, podendo durar de sete a dez dias, dependendo de sua intensidade.

Constatamos neste estudo o esperado, em termos de evolução da descamação, para ambos os grupos. Comprovou-se, entretanto que o grupo I (tratado com o produto em teste e fotoprotetor) apresentou menor média de descamação em relação ao grupo II (tratado apenas com o fotoprotetor) em todos os tempos experimentais, com significância estatística no quarto e sétimo dias após o procedimento, e evidenciando o benefício adicional que o uso desse produto pode oferecer na redução da descamação.

Em relação à sensação de ressecamento, percebemos também que os índices absolutos em ambos os grupos foram baixos. Quando comparamos os grupos, entretanto, observamos já graficamente que o grupo I apresentou médias menores em relação ao grupo II. A significância estatística não foi observada, provavelmente pelos baixos valores encontrados em ambos os grupos.

O estudo também procurou avaliar de forma quantitativa a hidratação da pele (realizada pela medida do teor de água na pele por corneometria) e a perda de água transepidérmica, através da evaporimetria.

Quando analisamos os resultados da corneometria, observamos evolução bastante distinta entre os dois grupos.

Evidenciamos que o grupo tratado (grupo I) apresentou resultados superiores aos do grupo II em todas as visitas, demonstrando que a utilização de um agente tópico com capacidade umectante pode produzir aumento do teor de água na pele, resultados na melhora da hidratação e contribuir para recuperação mais efetiva no período pós-procedimento.

Na avaliação estatística entre os grupos, observou-se que o grupo I foi estatisticamente superior ao grupo II em todas as visitas intermediárias (D2, D3 e D4), quando comparadas a D0. Na primeira e última visitas após o *peeling* (D1 e D7), a melhora não foi estatisticamente significativa.

A capacidade de retenção de água, observada nos resultados da corneometria, demonstram relevante capacidade hidratante do produto em teste.

Se na avaliação de corneometria avaliamos o teor de água da pele, dado principalmente por produtos com elevada umectância e capacidade higroscópica, na avaliação de perda de água transepidérmica avaliamos a capacidade de oclusão da camada córnea, evitando a evaporação da água das camadas mais profundas da pele para o ambiente.

A pele lesionada, como após esfoliação, apresenta quebra na estrutura da camada córnea, facilitando a evaporação da água, evidenciada claramente pela evolução das curvas de evaporimetria de ambos os grupos.

Interessante observar que a evolução menos favorável observada no grupo I (tratado), nos primeiros dias, provavelmente se deve à maior oferta de água na superfície da pele, decorrente do uso do produto.

Em outras palavras, a oferta de água pelo poder higroscópico do produto, demonstrada nas medidas de corneometria, foi o principal fator para a maior evaporação dessa água, percebido nas curvas de evaporimetria.

Nos dias subsequentes, entretanto, o efeito reparador de

barreira do produto em teste passou a ser evidenciado pela melhora na evolução da perda de água transepidérmica.

CONCLUSÃO

O uso de formulação contendo o complexo reparador ERC-5[®], com ação hidratante e reparadora, demonstrou benefícios adicionais aos cuidados após procedimentos esfoliativos, produzindo redução da descamação e promovendo aumento do teor de água da pele, facilitando a recomposição da estrutura da barreira cutânea.●

REFERÊNCIAS

1. Kadunc BV, Kede MPV, Guedes LS, Chizaki C, Bagatin E. Peelings químicos. In: Kadunc BV, Palermo E, Addor F, Metsavaht L, Rabello L, Mattos R, et al. Tratado de Cirurgia Dermatológica, cosmiatria e laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier;2012. p. 311-33.
2. Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Revisão sistemática sobre peelings químicos. *Surg Cosmet Dermatol* 2009; 1(2): 37-46.
3. Cucé LC, Bertino MC, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2001;27(1):12-4.
4. Cucé LC, Bertino M. Re: Regarding tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2002;28(11):1097.
5. 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(5):756-60.
6. Kligman, DE. Regarding tretinoin peeling. *Dermatol Surg.* 2001;27(6):608.
7. Kligman DE, Sadiq I, Pagnoni A, Stoudemayer T, Kligman AM. High-strength tretinoin: a method for rapid retinization of facial skin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 pt 3):S93-7.
8. Kligman DE, Draelos ZD. High-strength tretinoin for rapid retinization of photoaged facial skin. *Dermatol Surg.* 2004;30(6):864-6.
9. Khunger N, IADVL Task Force. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(Suppl):S5-12.
10. Addor F. Terapêutica tópica em cosmiatria. In: Kadunc BV, Palermo E, Addor F, Metsavaht L, Rabello L, Mattos R, et al. Tratado de Cirurgia Dermatológica, cosmiatria e laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 283-89.
11. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.