

Principais achados clínicos do uso de peelings químicos para o tratamento de queratoses actínicas: uma revisão sistemática concisa

Major clinical findings on the use of chemical peelings for the treatment of actinic keratoses: a concise systematic review

Resumo

Introdução

As queratoses actínicas (QA) são neoplasias cutâneas pré-malignas comuns e podem evoluir para carcinoma espinocelular. Uma variedade de opções de tratamento está disponível para terapia de campo de QA difusas, destacando-se o uso dos peelings químicos (PQ).

Objetivos

Foi realizada uma revisão sistemática concisa, sobre os principais achados clínicos da utilização dos peelings químicos no tratamento das queratoses actínicas.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Seguimos as regras de revisão sistemática da Plataforma PRISMA. A pesquisa foi realizada entre Abril e Maio de 2022 nas bases de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Scholar. A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE e o risco de viés foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane.

Resultados

Um único curso de creme de fluorouracil, 5%, reduz efetivamente as contagens de queratose actínica, e a necessidade de tratamentos pontuais por mais de 2 anos. Uma única sessão de peeling de solução de Jessner, mais ácido tricloroacético a 35% apresentou resultados semelhantes com 5-FU duas vezes ao dia por 3 semanas.

Conclusões

Os peelings químicos são um tratamento econômico e confiável para uma variedade de condições estéticas e médicas da pele. Um único curso de creme de fluorouracil a 5% pode reduzir significativamente as contagens de queratose actínica e a necessidade de tratamentos pontuais por mais de 2 anos.

Abstract

Actinic keratoses (AK) are common pre-malignant skin neoplasms and can progress to squamous cell carcinoma. A variety of treatment options are available for field therapy of diffuse AK, most notably the use of chemical peelings (CP). A concise systematic review was carried out on the main clinical findings of the use of chemical peels in the treatment of actinic keratoses. The rules of a systematic review of the PRISMA Platform were followed. The research was carried out from April to May 2022 in Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, and Google Scholar databases. The quality of the studies was based on the GRADE instrument and the risk of bias was analyzed according to the Cochrane instrument. A single course of 5% fluorouracil cream effectively reduces AK counts and the need for spot treatments for more than 2 years. A single peeling session of Jessner's solution plus 35% trichloroacetic acid had similar results with 5-FU twice daily for 3 weeks. Chemical peelings are a cost-effective and reliable treatment for a variety of aesthetic and medical skin conditions.

Autora/Coautora

Ana Vitória Magron Afonso

Pós-graduanda em Medicina Estética
Faculdades BWS
Brasil

Joice Miyuki Hashimoto

Pós-graduanda em Medicina Estética
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Queratose actínica. Câncer de pele.
Peeling químico. Estudos clínicos. Meta-análises.

Keywords

Actinic keratoses. Skin cancer. Chemical peeling. Clinical trials. Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

No cenário das queratoses, as queratoses actínicas (QA) são proliferações pré-malignas associadas à exposição crônica ao ultravioleta (UV), mais frequentemente encontradas na face, orelhas, antebraços e mãos. As QA estão associadas a alterações genômicas causadas pelo efeito carcinogênico da exposição solar. A taxa de progressão de QA para carcinoma de células escamosas (CCE) varia de 0,025 a 16% por ano ⁽¹⁻³⁾.

Nesse contexto, a QA pode se apresentar como lesão solitária, embora os pacientes geralmente desenvolvam múltiplas QA em uma área contínua de pele danificada, denominada cancerização de campo (CC). O conceito de CC foi introduzido pela primeira vez por Slaughter et al., em 1953, ao estudar a presença de tecido histologicamente anormal ao redor do CCE oral ⁽⁴⁻⁶⁾.

Nesse aspecto, alguns estudos têm demonstrado a eficácia de tratamentos com o 5-fluorouracil, terapia fotodinâmica (PDT) e imiquimod para múltiplas QA. Ainda há outras opções com menor eficácia que incluem mebutato de ingenol, gel de diclofenaco tópico e piroxicam. Nesse sentido, salienta-se que a escolha da terapia deve ser baseada na eficácia, tolerabilidade, perfil de risco do paciente, custos e resultados cosméticos ⁽⁷⁻¹¹⁾.

Com base nisso, destaca-se os peelings químicos (PQ), como forma de tratamento eficaz em diversas condições estéticas e médicas da pele. Agentes esfoliantes tópicos, sozinhos ou em combinação, são usados para induzir lesão cutânea controlada, resultando em renovação epidérmica e regeneração de colágeno. Os PQ são amplamente utilizados em cosméticos para melhorar a aparência da pele fotoenvelhecida, reduzindo rugas e hiperpigmentação. Seu papel no tratamento e/ou prevenção da fotocarcinogênese tem sido evidenciado. As diretrizes da Associação Britânica de Dermatologistas sugerem a inclusão da PQ entre as opções válidas de tratamento direcionado para QA. Assim, quando apresentar indicação adequada com a técnica adequada, o PQ pode melhorar a CC e o fotoenvelhecimento, podendo ser custo-efetiva quando comparada a procedimentos invasivos ^(12,13).

Portanto, com base nas evidências supracitadas, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática concisa sobre os principais achados clínicos da utilização dos peelings químicos no tratamento das queratoses actínicas.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foram seguidas as regras de revisão sistemática da Plataforma PRISMA (Transparent reporting of systematic review and meta-analysis).

Fontes de dados e estratégia de pesquisa

As estratégias de busca para esta revisão sistemática foram baseadas nas palavras-chave (MeSH Terms): “Queratose actínica; Câncer de pele; Peeling químico; Estudos clínicos; Meta-análises” / “Actinic keratosis; Skin câncer; Chemical peeling; Clinical trials; Meta-analysis”. A pesquisa foi realizada entre Abril e Maio de 2022 nas bases de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Scholar. Foram selecionados artigos científicos dos últimos 20 anos. Além disso, uma combinação das palavras-chave com os operadores booleanos “OR”, “AND” e o “NOT” foram utilizados para direcionar os artigos científicos de interesse.

Qualidade do estudo e risco de viés

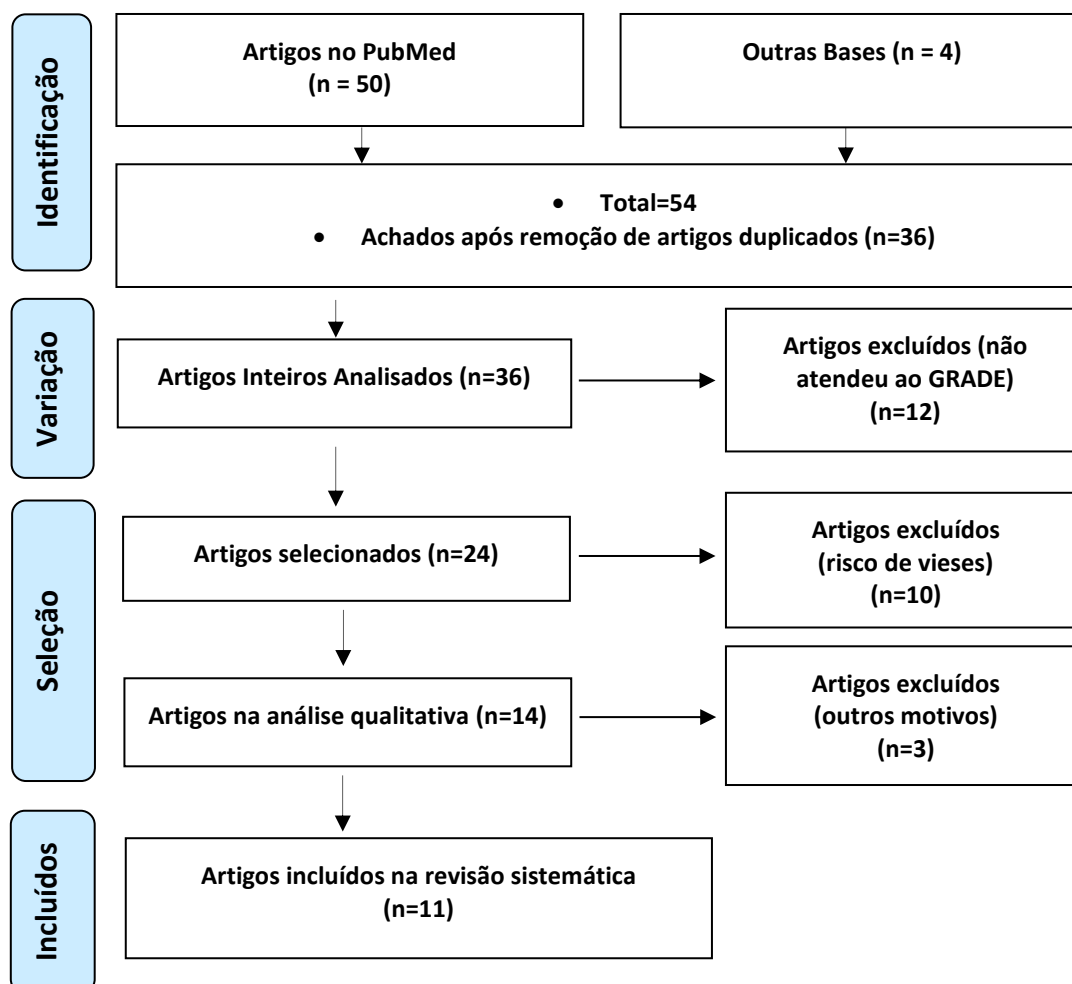
A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE. As maiores classificações foram para estudos clínicos randomizados controlados, estudos clínicos prospectivos ou retrospectivos observacionais, estudos de meta-análises, e tamanho amostral com importância estatística ($n > 30$ pacientes). O risco de viés foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane, sendo baseado no tamanho do efeito de cada estudo versus tamanho amostral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sumário dos achados literários

Foi encontrado 54 artigos no total. Inicialmente, a duplicação de artigos foi excluída. Após esse processo, os resumos foram avaliados e uma nova exclusão foi realizada, retirando-se os artigos que não incluíam o tema deste artigo, resultando em 36 artigos. O total de 36 artigos foi avaliado na íntegra e 11 artigos foram incluídos e desenvolvido no presente estudo de revisão sistemática (figura 1). Considerando a ferramenta Cochrane para risco de viés, a avaliação geral resultou em 10 estudos com alto risco de viés e 12 estudos que não atenderam ao GRADE.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: original da autora.

Principais estudos clínicos e meta-análise (n=11)

Após análises dos estudos selecionados neste artigo, evidenciou-se que no tratamento da CC, o PQ deve ser médio ou profundo para obter resultados comparáveis a outros procedimentos. Nesse aspecto, o PQ mais utilizado é o ácido tricloroacético (ATA) em uma concentração entre 30 e 45%. Possui um perfil de segurança razoável, com boa tolerância e previsibilidade de resultados. Em alguns pacientes pode ser usado em conjunto com outros agentes ⁽¹⁴⁾.

A combinação do peeling de Jessner com o ATA tem sido utilizada para o manejo da CC e fotoenvelhecimento. A fórmula original de Jessner contém 14% de ácido salicílico, 14% de resorcinol e 14% de ácido láctico em 95% de álcool etanol. Essa solução alcoólica é aplicada com gaze, algodão ou pincel e deixada agir por 3 a 5 minutos até que a camada córnea seja autoneutralizada e parcialmente desnaturada, com posterior aplicação de 15% ou 30% de ATA de acordo com a condição do paciente. Uma única sessão de peeling de solução de Jessner mais ATA a 35% pode alcançar resultados semelhantes aos observados com 5-FU duas vezes ao dia por 3 semanas ⁽¹⁴⁾.

Ainda, os peelings profundos de fenol são um dos métodos de CC mais eficazes para o tratamento de pacientes idosos com tumores de pele. O fenol penetra na pele e induz danos nas células endoteliais mais rapidamente do que nos queratinócitos. É provável que a apoptose das células endoteliais na derme induza alterações isquêmicas, eventualmente resultando em necrose epidérmica. Cicatrizes e hiperpigmentação são mais frequentes do que nos peelings de ATA, principalmente em pacientes de fototipo alto. O fenol pode causar efeitos colaterais graves, como toxicidade cardíaca e danos no fígado e nos rins. Esses efeitos colaterais estão altamente correlacionados com a duração do procedimento e a área de superfície descascada. Os peelings profundos de fenol devem ser reservados para pacientes selecionados e aplicados em pequenas áreas ⁽¹⁵⁾.

Somado a isso, os autores recomendam preparar a pele antes do PQ com ácido glicólico tópico a 20% ou creme de ureia a 30% durante a noite pode proporcionar efeito esfoliante e queratolítico, podendo ser benéfico para melhorar a aparência da pele, com melhores resultados e tolerância quando o peeling é realizado ⁽¹²⁾.

Para corroborar esse contexto de tratamentos da QA com peelings, um recente estudo de meta-análise analisou quatro estudos controlados randomizados, dois estudos controlados não randomizados e dois estudos de braço único com uma amostra total de 170 pacientes. Como resultados, o ATA mais solução de Jessner mostrou depuração completa significativamente menor da lesão em comparação com 5-fluorouracil (5-FU) creme a 5%. O ATA como monoterapia mostrou menor depuração completa da lesão e menor redução média da lesão por paciente em comparação com a terapia fotodinâmica convencional (TFD). A dor foi mais pronunciada em pacientes tratados com TFD em comparação com ATA. Nos estudos de braço único, o 5-FU mais ácido glicólico mostraram 92% de eliminação da lesão, e peeling de fenol 90,6% de eliminação da lesão ⁽¹⁶⁾.

Ainda, um estudo clínico randomizado mostrou que 5% de 5-FU tópico foi significativamente mais eficaz do que imiquimod, metil aminolevulinato-PDT (MAL-PDT) ou mebutato de ingenol em 12 meses após o término do tratamento para múltiplas lesões QA. Achados semelhantes foram mostrados em uma meta-análise. Dessa forma, o tratamento profilático com 5-FU tópico em pacientes de alto risco pode reduzir substancialmente a cirurgia para CCE por 1 ano, e pode diminuir os custos de assistência médica. Autores recomendam usar quimioprevenção de CCE com 5% de 5-FU duas vezes ao dia por 1 mês em pacientes de alto risco. Este tratamento pode ser realizado duas ou três vezes por ano, e também pode melhorar a aparência cosmética da pele fotoenvelhecida. Em países sem formulações comerciais disponíveis de 5-FU, ele pode ser formulado à base de vaselina ou Beeler ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Somado a isso, outro estudo clínico randomizado comparou o creme de 5-FU a 5%, considerado o tratamento tópico padrão-ouro, com o peeling com ácido glicólico (AG) a 70% seguido de 5-FU a 5% para o tratamento de QA. O total de 17 pacientes receberam um tipo de tratamento no membro superior direito e esquerdo com creme de 5-FU 5% (duas vezes ao dia) ou aplicação de peeling de 70% AG (a cada 15 dias) seguido de 5 % 5-FU creme. Houve redução significativa de 75% e 85,71% no número médio de lesões de QA e de 74,5% e 85,71% no tamanho das lesões nos membros superiores dos pacientes tratados com peeling e creme de 5-FU a 5%,

respectivamente. Nenhum tratamento foi superior ao outro, pois não houve diferença significativa (p -valor ≥ 0.05) entre os tratamentos. Portanto, o peeling com 70% de AG seguido de 5% de 5-FU e o creme de 5-FU a 5% são métodos eficazes para o tratamento de QA em membros superiores ⁽²¹⁾.

Para corroborar esses achados, um estudo clínico randomizado de longo prazo avaliar a eficácia de um único curso de creme de fluorouracil, 5%, para o tratamento da QA. Assim, o estudo Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention (VAKCC) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com pacientes de clínicas de dermatologia em 12 centros médicos VA recrutados de 2009 a 2011 e acompanhados até 2013. O total de 932 pacientes com 2 ou mais carcinomas de queratinócitos nos 5 anos anteriores à inscrição. A duração média de acompanhamento foi de 2,6 anos em ambos os grupos de tratamento e controle. Os participantes aplicaram creme tópico de fluorouracil a 5% ($n = 468$) ou creme de controle de veículo ($n = 464$) no rosto e nas orelhas duas vezes ao dia por até 4 semanas. O número de QA na face e orelhas por participante não foi diferente entre os grupos fluorouracil e controle na randomização. Após a randomização, o grupo fluorouracil teve menos QA em comparação com o grupo controle em 6 meses e para a duração geral do estudo. O grupo fluorouracil também apresentou taxas de depuração completa de QA mais altas (38% vs 17% em 6 meses) e menos tratamentos pontuais em intervalos de 6 meses. O grupo fluorouracil levou mais tempo para exigir o primeiro tratamento QA no local (6,2 meses) em comparação com o grupo controle (6,0 meses). Ainda, houve menos QA hipertrófica no grupo fluorouracil em 6 meses. Portanto, um único curso de creme de fluorouracil, 5%, reduz efetivamente as contagens de QA e a necessidade de tratamentos pontuais por mais de 2 anos ⁽²²⁾.

Logo existe a combinação de peelings em diferentes concentrações e crioterapia. Nos casos de CC e QA hiperkeratótica, após o uso de 30% de ATA, maiores concentrações de ATA podem ser aplicadas com bastão pequeno ou combinadas com crioterapia em lesões hiperkeratóticas espessas. Os peelings também podem ser combinados com outros tratamentos, como 5-ALA-PDT, na tentativa de otimizar os resultados e permitir que os médicos personalizem o tratamento com base nas

necessidades individuais do paciente. Ainda, o creme de 5-FU a 0,5% aplicado após 4 sessões semanais de peeling de ácido glicólico a 20% pode eliminar mais de 90% da QA. A combinação de ácido glicólico mais 5-FU também está associada a uma maior redução do número de telangiectasias, lentigos solares e ríides do que o peeling químico isolado, e não está associada ao eritema e dor observados com a monoterapia com 5-FU. Supõe-se que os efeitos sinérgicos do ácido glicólico mais 5-FU resultem da maior penetração de 5-FU secundária à diminuição da coesão dos corneócitos produzida pelo ácido glicólico^(23,24).

CONCLUSÕES

De acordo com o objetivo do presente estudo, concluiu-se que os peelings químicos são um tratamento econômico e confiável para uma variedade de condições estéticas e médicas da pele. As conclusões destaques foram que uma única sessão de peeling de solução de Jessner, mais ácido tricloroacético a 35%, pode alcançar resultados semelhantes aos observados com 5-FU duas vezes ao dia por 3 semanas. O peeling com 70% de ácido glicólico seguido de 5% de 5-FU e 5% de creme de 5-FU são métodos eficazes para o tratamento de queratose actínica em membros superiores. Além disso, um único curso de creme de fluorouracil 5%, reduz efetivamente as contagens de queratose actínica e a necessidade de tratamentos pontuais por mais de 2 anos.

REFERÊNCIAS

1. Jiang AJ, Soon SL, Rullan P, Brody HJ, Monheit GD, Lee KC. Chemical Peels as Field Therapy for Actinic Keratoses: A Systematic Review. *Dermatol Surg.* [Internet]. 2021 Oct [Citado 2022 jun. 15];1;47(10):1343-1346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238790/>
2. Reserva J, Champlain A, Soon SL, Tung R. Chemical Peels: Indications and Special Considerations for the Male Patient. *Dermatol Surg.* [Internet]. 2017 Nov [Citado 2022 jun.14];43 Suppl 2:S163-S173. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902026/>

3. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2000 Jan [Citado 2022 jun.14];42(1 Pt 2):23–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607353/>
4. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2017 Mar [Citado 2022 jun.15]; 31(Suppl 2):5–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263020/>
5. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. [Internet]. 1953 Set [Citado 2022 jun.15];6(5):963–968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13094644/>
6. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo C, Schmults CD, Arron S, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2020 Set [Citado 2022 jun.13];S0190-9622(20)30791-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387665/>
7. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field cancerization therapies for management of actinic keratosis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2018 Ago [Citado 2022 jun. 17];19:543–557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582369/>
8. Longo I, Serra-Guillén C. Quality of life, behaviour and attitudes towards actinic keratosis in Spain: the PIQA study. *Actas Dermosifiliogr*. [Internet]. 2018 Mai [Citado 2022 jun.15];109:331–339. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477269/>
9. Kopera D. Earliest stage treatment of actinic keratosis with imiquimod 3.75% cream: two case reports-Perspective for non melanoma skin cancer prevention. *Dermatol Ther*. [Internet]. 2020 Jul [Citado 2022 jun.12]; 33(4):e13517.. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378272/>
10. Navarrete-Dechent C, Marghoob AA, Marchetti MA. Contemporary management of actinic keratosis. *J Dermatol Treat*. [Internet]. 2019 Ago [Citado 2022 jun.11];32(5):572-574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621454/>
11. Philipp-Dormston WG, Battistella M, Boussemart L, Di Stefani A, Broganelli P, Thoms KM. Patient-centered management of actinic keratosis. Results of a multi-center clinical consensus analyzing non-melanoma skin cancer patient profiles and field-treatment strategies. *J Dermatolog Treat*. [Internet]. 2020 Set [Citado 2022 jun.15];31(6):576-582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625770/>

12. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, Del Rio R, Macaya-Pascual A, Granger C, et al. Management Pearls on the Treatment of Actinic Keratoses and Field Cancerization. *Dermatol Ther (Heidelb)*. [Internet]. 2020 Out [Citado 2022 jun.15];10(5):903-915. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681454/>
13. Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2017 Jan [Citado 2022 jun.15]; 176:20–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28098380/>
14. López Martín-Prieto S, Sánchez Conejo-Mir J. Peeling químico con ácido tricloroacético. Un peeling clásico de máxima actualidad. *Actas Dermosifiliogr*. [Internet]. 2001 [Citado 2022 jun.15]; 92:537–547. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-944>
15. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2009 Abr [Citado 2022 jun.15]; 60:615–625. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19293009/>
16. Steeb T, Koch EAT, Wessely A, Wiest LG, Schmitz L, Berking C, et al. Chemical peelings for the treatment of actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2022 jun.15];35(3):641-649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745330/>
17. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2019 Mar [Citado 2022 jun.15]; 7;380(10):935-946. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855743/>
18. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2013 Ago [Citado 2022 jun.15]; 169(2):250-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550994/>
19. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. [Internet].

- 2018 Fev [citado 2022 jun.15]; 1;154(2):167-174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299592/>
20. Yoon J, Phibbs CS, Chow A, Weinstock MA. Impact of topical fluorouracil cream on costs of treating keratinocyte carcinoma (nonmelanoma skin cancer) and actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2018 Set [Citado 2022 jun.18]; 79:501–507.e2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505863/>
21. Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, Fátima Pavan Zanella J, Winkelmann ER. Peeling with 70% glicolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 jun.14];33(3):e13459. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323462/>
22. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. [Internet]. 2015 Set [Citado 2022 jun. 13]; 151(9):952-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950503/>
23. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A, et al. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol*. [Internet] 2017 Mai [Citado 2022 jun.16]; 176:1155–1161. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012181/>
24. Goldberg DJ. Case-based experience in the use of 5-fluorouracil cream 0.5% as monotherapy and in conjunction with glycolic acid peels for the treatment of actinic keratosis. *J Cosmet Laser Ther*. [Internet]. 2010 Fev [Citado 2022 jun. 17]; 12(1):42-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085453/>