

Quimioabrasão para tratamento de rugas periorais: avaliação clínica e quantificação das células de Langerhans epidérmicas

Chemabrasion for the treatment of perioral wrinkles: clinical analysis and epidermal Langerhans cells qualification

Autores:

Ana Paula Gomes Meski, MD* Luiz Carlos Cucé, MD* PhD

*Dermatologista, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Trabalho desenvolvido no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência para:

Ana Paula Gomes Meski
Rua Canário, 1112 apto. 181
CEP: 04521-004 São Paulo (SP)
Brasil
Tel: 5511-5531-2423
5511-5543372
E-mail: anapaula@dermatologiaintegrada.com.br

RESUMO

Introdução: As técnicas ablativas oferecem bons resultados no rejuvenescimento da região perioral, mas acarretam alterações imunológicas locais. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e a segurança da quimioabrasão, no rejuvenescimento da região perioral, e quantificar as células de Langerhans epidérmicas nos períodos pré e pós-operatório. **Material e Métodos:** Foi realizada a aplicação de ácido tricloroacético a 35%, seguida de dermabrasão manual com lixas d'água na região perioral, em 12 pacientes, sem antecedentes de infecção por herpes simples. O acompanhamento clínico e fotográfico foi realizado 30 dias e 12 meses após a cirurgia. Técnicas de imuno-histoquímica quantificaram as células de Langerhans antes e 30 dias após. **Resultados:** Todas as pacientes apresentaram melhora da pele da região perioral e redução da quantidade das células de Langerhans, após 30 dias ($p = 0,002$). Três desenvolveram herpes simples. **Conclusões:** A quimioabrasão oferece bons resultados para o tratamento de rugas periorais, e, após 30 dias, as células de Langerhans permanecem em menor número.

Palavras-chave: envelhecimento da pele, quimioabrasão, métodos, dermabrasão, ácido tricloroacético, uso terapêutico, imuno-histoquímica, células de Langerhans.

ABSTRACT

Introduction: Skin photoaging can be treated with ablative therapies that cause immunological changes to the skin. **Objectives:** To evaluate the results of chemabrasion in the treatment of perioral wrinkles and the change in number of Langerhans cells. **Material and Methods:** Application of 35% trichloroacetic acid followed by manual dermabrasion using waterproof sandpaper, in 12 female patients with perioral wrinkles and results were then examined 30 days and 1 year later. Immunohistochemistry was used to measure Langerhans' cells which were counted before treatment and 1 month post-treatment. **Results:** Improved perioral photoaging and reduced number of Langerhans' cells ($p = 0.002$) were seen in all patients. **Conclusions:** Chemabrasion provides effective results in the treatment of perioral wrinkles but Langerhans cells remain low for 30 days after therapy.

Keywords: skin photoaging, chemabrasion, methods, dermabrasion, methods, trichloroacetic acid, therapeutic use, immunohistochemistry, Langerhans cells.

INTRODUÇÃO

Várias técnicas utilizadas para amenizar o fotoenvelhecimento cutâneo promovem ablação da epiderme e de parte da derme. Entre elas, podemos citar os peelings químicos, a dermabrasão e os lasers ablativos.

A abrasão mecânica designada na literatura pelo termo dermabrasão, realizada com lixas de aço diamantadas acopladas a motores de alta rotação, é uma das mais antigas,^{1,2} mas apresenta vários riscos, tais como traumas acidentais em olhos e lábios, dispersão de partículas contaminantes para a equipe médica,³ cicatrizes e hipocromias.⁴

O mesmo procedimento realizado manualmente com lixas d'água apresenta-se como uma técnica mais segura, pois o médico tem absoluto controle da intensidade da abrasão e do nível da profundidade, sem atingir áreas não desejadas ou disseminar partículas contaminantes. Foi considerado por alguns autores o tratamento de escolha para as rugas da região perioral⁵ por permitir abrasão graduável, mais profunda sobre as rugas e superficial na periferia da área tratada, evitando as linhas de demarcação. Chiarello, em 1996, relatou bons resultados no tratamento de rugas periorais usando inicialmente lixas d'água mais ásperas, seguidas pelas mais finas.⁶

As técnicas ablativas podem ser combinadas entre si para a obtenção de melhores resultados com menores riscos. Em 2006, descreveu-se a abrasão com laser, que consiste na associação de laser de CO₂ e da dermabrasão para o tratamento de rugas periorais profundas com melhora em torno de 95%.⁷

A associação de dermabrasão com esfoliação química foi proposta por Dupont e colaboradores em 1972,⁸ tendo sido denominada como quimioabrasão em 1977 por Stagnone.⁹ Ambos os autores utilizaram fenol a 88% antes da dermabrasão com lixas diamantadas. Em 1994, foi descrita a técnica de dermabrasão manual com lixa d'água seguida pela aplicação de ácido tricloroacético (ATA) a 25% para tratamento do fotoenvelhecimento facial.¹⁰ A aplicação do ATA a 35% antes da dermabrasão manual foi relatada para tratamento de cicatrizes de acne não distensíveis,¹¹ sendo esse o primeiro estudo que demonstra tal técnica para o tratamento de rugas periorais.

As rugas periorais iniciam-se como rugas dinâmicas decorrentes da mastigação e da fala e, no envelhecimento mais avançado, transformam-se em rugas estáticas.¹² Baker, em 1998, classificou-as em três tipos, baseando-se em seu número, localização e profundidade. As rugas periorais do tipo I são superficiais e comprometem de um terço e metade do lábio superior em número menor ou igual a 8; as rugas do tipo II são moderadas, presentes em mais de dois terços do lábio superior, variando em número de 9 a 15, enquanto rugas do tipo III são profundas e acometem os lábios superior e inferior em número maior do que 16.¹³ Os tratamentos que conferem os melhores resultados para essas rugas são os processos ablativos.

É fato comum a reativação do vírus do herpes simples após esses procedimentos. A infecção costuma ocorrer na primeira semana do período pós-operatório, de acordo com o relato do primeiro caso em 1940,¹⁴ sendo que estudos recentes relacionam a redução do número e alteração da função das células de Langerhans na epiderme com a ocorrência de doença sintomática após a reativação do vírus.^{15,16} Os métodos ablativos removem totalmente a epiderme e, como consequência, também as células de Langerhans.

Assim, os objetivos deste estudo foram a avaliação dos resultados clínicos da quimioabrasão realizada com ATA a 35%,

seguida pela abrasão mecânica com lixas d'água no fotoenvelhecimento perioral, e a quantificação das células de Langerhans nos períodos pré e pós-operatório deste procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo, aberto, não controlado, com aprovação pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Após informação e consentimento, realizou-se a quimioabrasão em 12 pacientes do sexo feminino, com idades entre 45 e 80 anos, fototipos de I e III pela classificação de Fitzpatrick e portadoras de rugas na região perioral tipos II e III, segundo a classificação proposta por Baker.¹⁵ Foram excluídas pacientes com antecedentes de infecção por herpes simples, alterações do processo da cicatrização, uso de substâncias queratolíticas no local ou de isotretinoína sistêmica nos 12 meses anteriores, e aquelas com impossibilidade de realizar a fotoproteção adequada pelo período mínimo de 60 dias após a cirurgia. Foram realizadas séries de fotografias padronizadas quanto à câmera utilizada, iluminação e distância, antes da quimioabrasão e após 30 dias e 12 meses.

Técnica: Após a antisepsia da face, realizou-se a anestesia troncular dos nervos infraorbitários e mentonianos bilaterais com lidocaína a 2% e epinefrina 1:100.000. A aplicação de ATA a 35% foi feita com cotonetes, até que fosse atingido o branco sólido nível 3 de Rubin¹⁷ em toda a região perioral, abrangendo os sulcos nasogenianos, 3 mm da borda externa do vermelho dos lábios e borda inferior do mento. Utilizaram-se lixas d'água de números 180, 220 e 400, nesta ordem, ou seja, desde a mais áspera até a mais delicada. As folhas de lixa foram cortadas em unidades de 4 x 5 cm e autoclavadas. Para aumentar a maleabilidade e o poder abrasivo, as lixas foram umedecidas em soro fisiológico 0,9% estéril e, para facilitar o manuseio, foram presas firmemente ao redor do corpo de uma seringa estéril de 3 mL. A pele foi estirada durante o lixamento, executado com pressão uniforme, em movimentos circulares e horizontais. A lixa número 180 foi a primeira a ser utilizada, removendo-se a superfície da pele branqueada pelo ATA, até que se iniciou o sangramento, indicando o plano da derme papilar. Sobre as rugas, o lixamento foi mais profundo. A lixa número 220 foi então utilizada até o aparecimento de pontos confluentes de sangramento, indicando que a derme reticular superior tinha sido atingida. Utilizou-se a lixa de nº 400 para o nivelamento final da dermabrasão. O curativo foi feito com pomada de sulfato de gentamicina 1 mg/g e gaze estéril, tendo sido removido no dia seguinte. A aplicação da pomada foi mantida por 10 dias, 3 vezes ao dia (Figura 1).

A avaliação foi feita por meio de análise clínica, comparação fotográfica e mudança do tipo de rugas, de acordo com a classificação de Baker, 30 dias e 12 meses após o procedi-

mento. A quantificação das células de Langerhans através de exame imuno-histoquímico, para o qual foram coletadas duas biopsias com punches de 4 mm, foi realizada 10 dias antes da quimioablação no lábio superior, na porção ínfero-lateral da narina direita, e 30 dias após na região simétrica contralateral, ambas em áreas fotoexpostas.

O material foi congelado, submetido à criomicrotomia, fixado em acetona, incubado com anticorpo primário e tratado pelo método avidina-biotina modificado.¹⁸ O anticorpo monoclonal de rato usado no estudo foi o anti-CD1a para células de Langerhans (DAKO M721, 1:100). A reação foi desenvolvida com diaminobenzidina (Sigma Chemical) e contracorada com hematoxilina.

As leituras dos exames imuno-histoquímicos foram realizadas em microscópios ópticos, com objetiva de 40X e com graticulo acoplado à ocular de 10X, em campos microscópicos com aumento de 400X. A área do graticulo neste aumento corresponde a 0,0625 mm². Para cada um dos fragmentos, foram analisadas as áreas de cinco campos. Desse modo, obteve-se a média do número de células imunomarcadas por unidade de área (mm²). As células de Langerhans epidérmicas são caracterizadas pela área de fração epidérmica com positividade para CD1a.

A análise estatística foi realizada pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar o número de células. Adotou-se o nível de significância de 0,05 (=5%). Níveis descritivos (P) inferiores a esse valor foram considerados significantes e representados por *.

RESULTADOS

Evolução clínica: No dia seguinte à cirurgia, observou-se intenso exsudato amarelado, que desapareceu gradualmente entre o 7º e o 10º dias, quando se observou reepitelização completa em todas as pacientes. Estas relataram dor leve, sem a necessidade de utilização de analgésicos. A pele apresentou eritema e edema por duas a três semanas após o procedimento, sendo que foi observada hipocromia transitória da região tratada, com duração de até 30 dias em todos os casos.

Em três (25%) pacientes, no quinto dia de pós-operatório, observou-se o aparecimento de eritema, exsudato, crostas, pústulas e erosões dolorosas na região tratada, tendo sido diagnosticada infecção por herpes simples, que foi tratada com aciclovir oral (2 g/dia) por 10 dias. A melhora foi notada a partir do segundo dia de tratamento, com resolução do quadro até o 10º dia. Este advento não resultou em sequelas na cicatrização.

Como tratamento de manutenção, orientou-se o uso exclusivo e contínuo de proteção solar.

Trinta dias após o tratamento, todas as pacientes apresentaram melhora do envelhecimento da região perioral ao exame clínico, sendo que em 4 notou-se melhor definição do con-

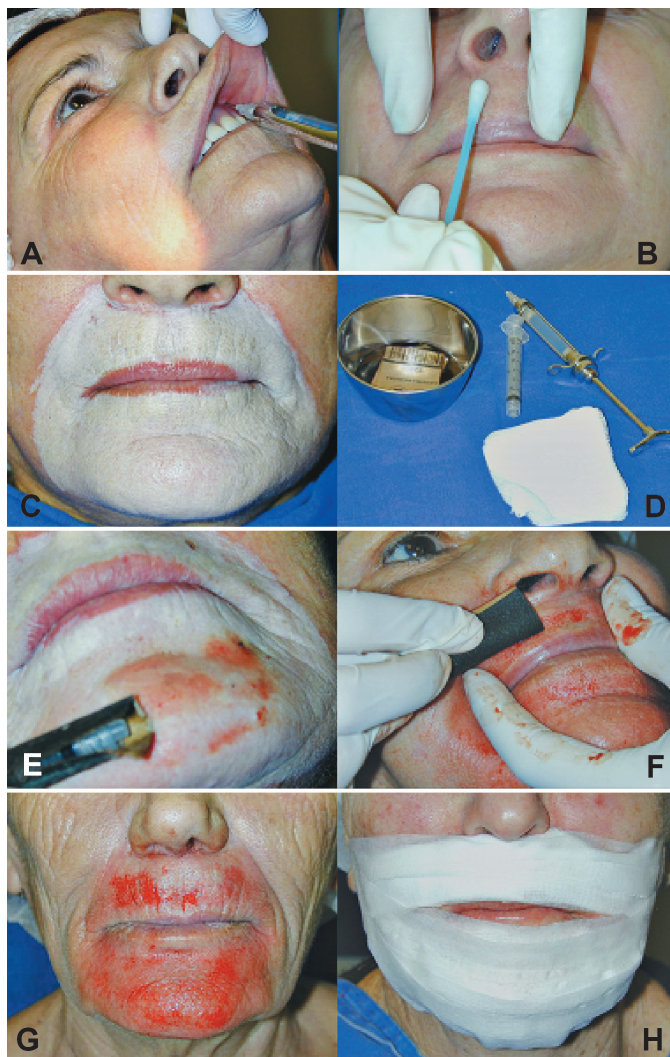


Figura 1 – Técnica cirúrgica da quimioablação da região perioral A) anestesia; B) Aplicação de ATA a 35%; C) Branqueamento nível III; D) Material utilizado; E) e F) Dermabrasão com lixa nº 220; G) Final da dermabrasão; H) Curativo.

torno labial. As rugas mais profundas e os sulcos originados pela flacidez da pele não melhoraram.

Após 12 meses, os resultados se mantiveram em todas as pacientes, e a melhora do aspecto geral da pele ficou mais evidente, destacando-se maior rejuvenescimento da região perioral quando comparado ao restante da face (Figura 2).

A análise das rugas periorais, segundo a classificação proposta por Baker, feita 30 dias e 1 ano após o procedimento, mostrou que, dentre as 4 pacientes inicialmente com rugas tipo II, 2 obtiveram melhora, mudando a classificação para tipo I, e 2, apesar da melhora da textura da pele e do aspecto clínico geral, mantiveram-se como tipo II. Dentre as 8 pacientes com rugas periorais mais profundas (tipo III), 4 mudaram a classificação para tipo II, e 4 permaneceram como tipo III (Tabela 1).

ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Comparando-se os achados pré e pós-quimioabrasão, houve diminuição estatisticamente significativa do número de células de Langerhans na epiderme das pacientes ($p = 0,002$) (Figura 3) (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo, a aplicação de ATA a 35% foi feita antes da dermabrasão manual com lixas d'água, já que a queratocoagulação provocada pelo ácido torna a pele friável e delimita a profundidade a ser atingida, facilitando o ato do lixamento. O uso de ATA permite que o procedimento se torne também mais previsível, eliminando-se variáveis que interferem na profundidade da dermabrasão, citando-se como exemplo a espessura da pele.¹⁹

A técnica de quimioabrasão mais frequentemente descrita na literatura associa fenol a 88% e dermabrasão com motor.²⁰ A vantagem da utilização do fenol é conferir efeito anestésico imediato após sua aplicação na pele, mas seu uso proporciona maior risco de ocorrer hipocromia permanente, pela destruição que este fármaco pode ocasionar nos melanócitos.²¹ Alguns autores utilizam o congelamento da pele para facilitar o lixamento, que também pode danificar os melanócitos, gerando hipopigmentação.²² No atual trabalho, ocorreu hipocromia em todas as pacientes, com duração média de 15 dias após a quimioabrasão, pela remoção dos melanócitos pelo lixamento. Porém, as análises clínicas das pacientes não evidenciaram alterações posteriores da pigmentação cutânea, mostrando que esta técnica é segura.

A atenuação dos sinais de fotoenvelhecimento da região perioral foi observada em todas as pacientes. Mesmo aquelas em que não houve mudança no número das rugas e na classificação de Baker¹⁵ apresentaram melhora da textura e coloração da pele. No acompanhamento após um ano, ainda que não tenham sido utilizadas outras substâncias tópicas além dos filtros solares nesse período, a melhora do fotoenvelhecimento ficou mais evidente, sugerindo uma resposta tardia da pele ao processo ablativo.

A complicação mais importante foi a alta taxa de infecção por herpes simples (25%), que pode ter sido influenciada pela ausência da profilaxia com aciclovir oral, justificada neste estudo pela inclusão exclusiva de pacientes sem antecedentes da doença.

Há controvérsia na literatura com respeito à obrigatoriedade dessa profilaxia. Harmon, em 2001, recomendou que a profilaxia para infecção herpética após a dermabrasão fosse feita por 10 a 14 dias.²³ Perkins e Sklarew, em 1996, publicaram um estudo com 181 pacientes submetidos à dermabrasão ou esfoliação química da região perioral e mostraram que os pacientes sem antecedentes de infecção herpética que não

Tabela 1 – Classificação das rugas periorais das 12 pacientes antes e 30 dias e 1 ano após a quimioabrasão, segundo os critérios de Baker

Paciente	Antes	Após 30 dias	Após 12 meses
1	III	III	III
2	II	I	I
3	III	II	II
4	III	III	III
5	III	III	III
6	II	I	I
7	II	II	II
8	II	II	II
9	III	II	II
10	III	III	III
11	III	II	II
12	III	II	II

Tabela 2 – Quantificação das células de Langerhans na epiderme (número de células CD1a por/mm²) de pacientes antes e 30 dias após a realização da quimioabrasão para tratamento de rírides periorais

Paciente	CD1a antes	CD1a depois
1	144	16
2	208	32
3	288	144
4	96	16
5	48	0
6	272	48
7	160	80
8	192	176
9	368	112
10	32	16
11	336	16
12	144	16

Tabela 3 – Número de células CD1a positivas/mm² na epiderme das pacientes com rírides periorais, antes e 30 dias após a realização de quimioabrasão

	Antes	30 dias
	CD1a	CD1a
	n = 12	n = 12
Média	190,6	56
Mínimo	32	0
Máximo	368	176

n = número de biópsias (Teste dos Sinais de Wilcoxon; $p^* = 0,002$)



Figura 2 – Paciente que realizou quimibrasão da região perioral. A) Antes; B) Após 30 dias; C) Após 12 meses.

receberam aciclovir por via oral apresentaram 50% de infecção após os procedimentos.^{24,25} Nestes casos, o tratamento da infecção deve ser rapidamente iniciado para evitar a disseminação local, infecção bacteriana secundária, retardo na cicatrização, cicatrizes e alterações pigmentares.

A ativação do vírus do herpes simples é uma complicação comum das técnicas ablativas cutâneas, mostrando que durante esses procedimentos a pele sofre alterações imunológicas. Acredita-se que a redução do número das células de Langerhans, devido a seu papel na vigilância imunológica, seja um dos fatores que contribuem para a instalação dessas infecções.²⁶

Mesmo traumatismos leves na pele com fita adesiva levam à migração das células de Langerhans da epiderme para os vasos linfáticos em 4 dias e retorno ao número normal após 15 dias.²⁷ Não é previsto um tempo exato para o reaparecimento dessas células na epiderme, mas sabe-se que é menor quando o trauma não resultou em sua eliminação total, pois as células remanescentes sofrem divisão e

originam novas.²⁸ A quimioabrasão remove toda a epiderme; assim, espera-se que o reaparecimento das células de Langerhans seja mais lento, por depender exclusivamente da migração das células provenientes da medula óssea. Este estudo mostrou que seu reaparecimento independe do término da cicatrização da pele e não ocorre após 30 dias. Novas pesquisas são necessárias para se conhecer o período no qual ocorre a normalização do número das células de Langerhans após a utilização de técnicas que resultam em total ablação da epiderme.

A recomendação para que os pacientes não se exponham ao sol e usem filtros solares após tratamentos ablativos é fundamental para não reduzir ainda mais o número das células de Langerhans, já que a radiação ultravioleta é outra causa de redução do seu número na epiderme com estímulo da apoptose.²⁹ A tretinoína tópica, por sua vez, pode ser recomendada nesse período, pois diminui o risco de hiperpigmentação pós-inflamatória³⁰ e, se utilizada a 0,025%, aumenta o número de células de Langerhans na epiderme.³¹

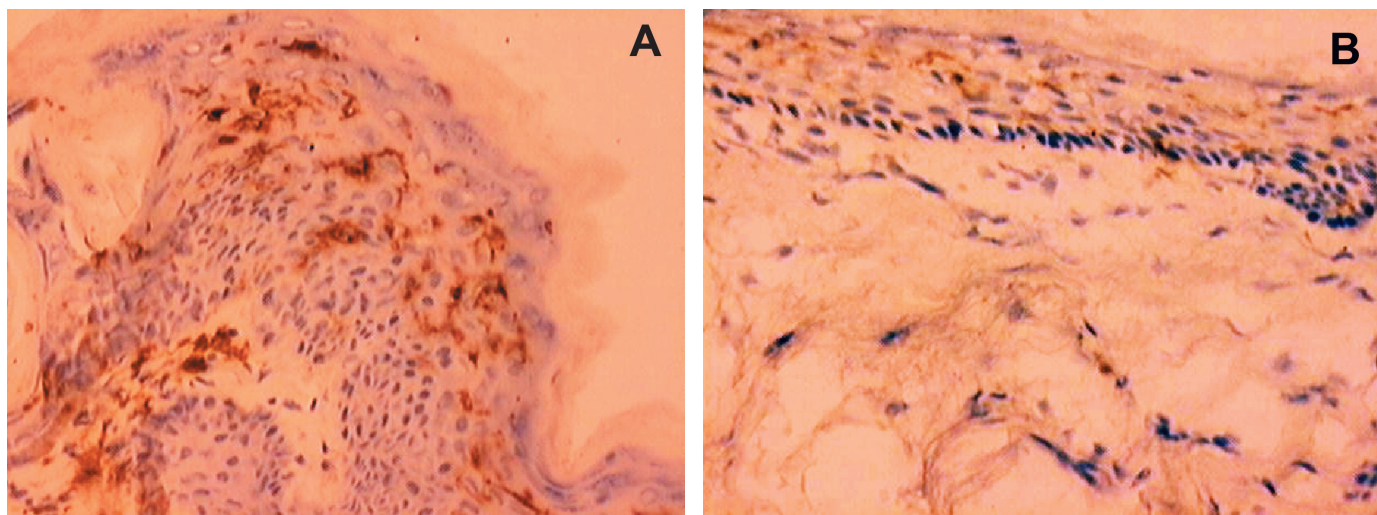


Figura 3 – Células de Langerhans epidérmicas na pele da região perioral reveladas pelo anticorpo CD1a. A) antes da quimibrasão; B) Após 30 dias da quimibrasão houve diminuição das células de Langerhans. Técnica imuno-histoquímica (HSU, 1981, modificada). Aumento original 200x.

CONCLUSÕES

Neste estudo, concluiu-se que:

1- A quimioabração, associando ATA 35% e dermabrasão manual com lixas d'água, é um procedimento eficaz e seguro para o tratamento do envelhecimento da região perioral, com resultados mantidos ou melhorados após um ano.

2- Trinta dias após a sua realização, há diminuição importante do número das células de Langerhans na epiderme. Dessa forma, a diminuição da defesa imunológica da pele não ocorre somente nos primeiros dias após a quimioabração, fase com maior incidência de infecção herpética, mas persiste por, no mínimo, até um mês, embora a completa reepitelização tenha ocorrido em até 10 dias. **S&C**

REFERÊNCIAS

1. Epstein E. Planning for precancerous skin. A ten-year evaluation. *Calif Med* 1966;105(1):26-7.
2. Orentreich N. Dermabrasion. *J Am Med Womens Assoc* 1969;24:331-6.
3. Wentzell JM, Robinson JK, Wentzell JM Jr, Schwartz DE, Carlson SE et al. Physical properties of aerosols produced by dermabrasion. *Arch Dermatol* 1989;125:1637-43.
4. Stuzin JM, Baker TJ, Baker TM. A controlled evaluation of dermabrasion versus CO2 laser resurfacing for the treatment of perioral wrinkles. (Discussion). *Plast Reconstr Surg* 2000;106(6):1373-4.
5. Perkins SW. Proven modalities for facial skin resurfacing? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1334-5.
6. Chiarello SE. Tumescer dermasanding with cryospraying. A new wrinkle on the treatment of rhytids. *Dermatol Surg* 1996;22:601-10.
7. Fezza JP. Laserabrasion: the combination of carbon dioxide laser and dermasanding. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1217-21; discussion 1222-3.
8. Dupont C, Ciaburro H, Prevost Y, Cloutier G. Phenol skin tightening for better dermabrasion. *Plast Reconstr Surg* 1972;50:588-90.
9. Stagnone JJ. Chemabrasion, a combined technique of chemical-peeling and dermabrasion. *J Dermatol Surg Oncol* 1977;3:217-9.
10. Harris DR, Noodleman FR. Combining manual dermasanding with low strength trichloroacetic acid to improve actinically injured skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:436-42.
11. Kadunc BV, Trindade de Almeida AR. Surgical treatment of facial acne scars based on morphologic classification: a Brazilian experience. *Dermatol Surg* 2003;29:1200-9.
12. Perkins SW, Sandel HD. Anatomic considerations, analysis, and the aging process of the perioral region. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2007;15:403-407.
13. Baker TM. Dermabrasion. As a complement to aesthetic surgery. *Clin Plast Surg* 1998;25:81-8.
14. Findlay GM, MacCallum FO. Recurrent traumatic herpes. *Lancet* 1940;1:259.
15. Sprecher E, Becker Y. Herpes simplex virus type 1 pathogenicity in footpad and ear skin of mice depends on Langerhans cell density mouse genetics and virus strain. *J Virol* 1987;61:2515-22.
16. Manickasingham SP, Hill TJ, Williams NA. Modulation of Langerhans cell phenotype, migration and maturation by agents known to cause herpes simplex virus reactivation in a mouse model. *Clin Exp Immunol* 1996;106(2):304-11.
17. Rubin MG. Trichloroacetic acid peels. In: *Manual of chemical peels*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995. pp. 110-29.
18. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29:577-80.
19. Gin I, Chew J, Rau K, Amos DB, Bridestine JB. Treatment of upper lip wrinkles: a comparison of the 950 microsec dwell time carbon dioxide laser to manual tumescent dermabrasion. *Dermatol Surg* 1999;25:468-73; discussion 473-4.
20. Fulton JE Jr. Dermabrasion, chemabrasion, and laserabrasion. Historical perspectives, modern dermabrasion techniques, and future trends. *Dermatol Surg* 1996;22:619-28.
21. Ruiz-Maldonado R. Saturated phenol as a local anesthetic for manual dermabrasion. *Dermatol Surg* 1997;23:187-89; discussion 190.
22. Hanke CVW, Pinski JB, Roenigk HH Jr, Alt TH. Caution: new skin refrigerants. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:167.
23. Harmon CB. Dermabrasion. *Dermatol Clin* 2001;19:439-442.
24. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes VL, Dorner W, Goltz RW et al. Guidelines of care for dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:654-7.
25. Perkins SW, Sklarew EC. Prevention of facial herpetic infections after chemical peel and dermabrasion: new treatment strategies in the prophylaxis of patients undergoing procedures of the perioral area. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:427-33; discussion 434-5.
26. Pollara G, Katz R, Benjamin M. The host response to herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):199-203.
27. Holzmann S, Koch F, Stroitzner P, Schmuth M, Janke K, Fritsch P et al. Tape stripping leads to emigration of Langerhans cells from the epidermis, their entry into afferent lymphatics in vivo, and allows immigration of progenitors. *J Invest Dermatol* 2000;114(1):228.
28. Miyauchi S, Hashimoto K. Epidermal Langerhans cells undergo mitosis during the early recovery phase after ultraviolet-B irradiation. *J Invest Dermatol* 1987;88:703-8.
29. Kolgen W, Both H, van Weelden H, Guikers KL, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF et al. Epidermal langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J Invest Dermatol* 2002;118:812-7.
30. Weinstein C. Carbon dioxide laser resurfacing. Long-term follow-up in 2123 patients. *Clin Plast Surg* 1998;25:109-30.
31. Murphy GF, Katz S, Kligman AM. Topical tretinoin replenishes CD1a-positive epidermal Langerhans cells in chronically photodamaged human skin. *J Cutan Pathol* 1998;25:30-4.