

CARTAS - INVESTIGAÇÃO

A imunoexpressão da proteína 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina está associada à patogênese da queilite actínica^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A queilite actínica (QA) é condição inflamatória crônica potencialmente maligna que pode progredir para carcinoma espinocelular do lábio. A radiação ultravioleta é o principal fator associado ao desenvolvimento da QA.¹⁻³ A exposição crônica à radiação ultravioleta leva à geração de espécies reativas de oxigênio que podem causar modificações oxidativas nas bases do DNA, principalmente na guanina, gerando 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), que pode desencadear mutações genéticas e, portanto, tem sido utilizada como marcador sensível de dano oxidativo e como fator prognóstico para câncer de pele, de pulmão, de esôfago, de mama, de cólon e linfoma, entre outros.^{4,5}

Trata-se de estudo retrospectivo, descritivo e semi-quantitativo da expressão imuno-histoquímica da proteína 8-OHdG no epitélio de revestimento de 57 amostras de QA. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Protocolo n° 3.476.834).

Para o estudo morfológico, foram obtidos cortes de 5 µm do material emblocado em parafina, montados em lâminas de vidro e corados pelo método da hematoxilina & eosina. Os cortes histológicos foram examinados e classificados como sem ou com displasia epitelial que foi graduada como displasia leve, moderada ou grave de acordo com os critérios morfológicos da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁶

Para a análise imuno-histoquímica, o material tratado com o anticorpo anti-8-OHdG (Santa Cruz Biotechnology Cat# sc-66036, RRID: AB 832272) foi examinado por dois avaliadores previamente calibrados e cegados. A análise foi realizada por microscopia óptica nos aumentos de 100× e 400× no componente epitelial em toda a lesão, cuja extensão foi determinada pela área de elastose solar no tecido conjuntivo e por alterações epiteliais, se presentes. Os casos foram categorizados com base em escore de

Tabela 1 Distribuição amostral de acordo com os dados demográficos e características clínicas da queilite actínica

	n	%
Gênero		
Masculino	44	72,2
Feminino	13	22,8
Idade (anos)		
< 40	4	7,0
≥ 40	53	93,0
Etnia^a		
Branca	37	64,9
Negra	15	26,3
Tabagismo^a		
Não fumante	11	19,3
Fumante	4	7,0
Ex-fumante	17	29,8
Descamação		
Sim	27	47,4
Não	30	52,6
Mancha branca		
Sim	32	56,1
Não	25	43,9
Placa branca		
Sim	28	49,1
Não	29	50,9
Eritema		
Sim	25	43,9
Não	32	56,1
Úlcera		
Sim	6	10,5
Não	51	89,5

^a Dados perdidos: etnia - 5 (8,8%) casos; tabagismo - 25 (43,9%) casos.

imunorreatividade. Para esse propósito, a intensidade da coloração foi avaliada primeiramente no epitélio e classificada da seguinte maneira: 0 (negativa), 1 (fraca), 2 (moderada) e 3 (forte). Foi considerada a intensidade predominante em cada caso. A imunomarcação foi analisada semiquantitativamente, atribuindo-se os seguintes escores: 0 (negativo), 1 (1% a 50% de células positivas) e 2 (51% a 100% de células positivas). As células epiteliais que exibiam coloração marrom no núcleo e/ou citoplasma foram classificadas como positivas.^{5,7} O escore de imunorreatividade foi então calculado multiplicando-se o escore de intensidade da coloração pelo escore da porcentagem de células positivas. O escore final de cada caso variou de 0 a 6, em que 0-2 = imunorreatividade fraca, 3-4 = imunorreatividade moderada e 5-6 = imunorreatividade forte.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.06.010>

☆ Como citar este artigo: Varela CBO, Medeiros CKS, Lima JGC, Da Silveira EJD, Oliveira PT. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine protein immunoreactivity is associated with the pathogenesis of actinic cheilitis. An Bras Dermatol. 2024;99:433-6.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

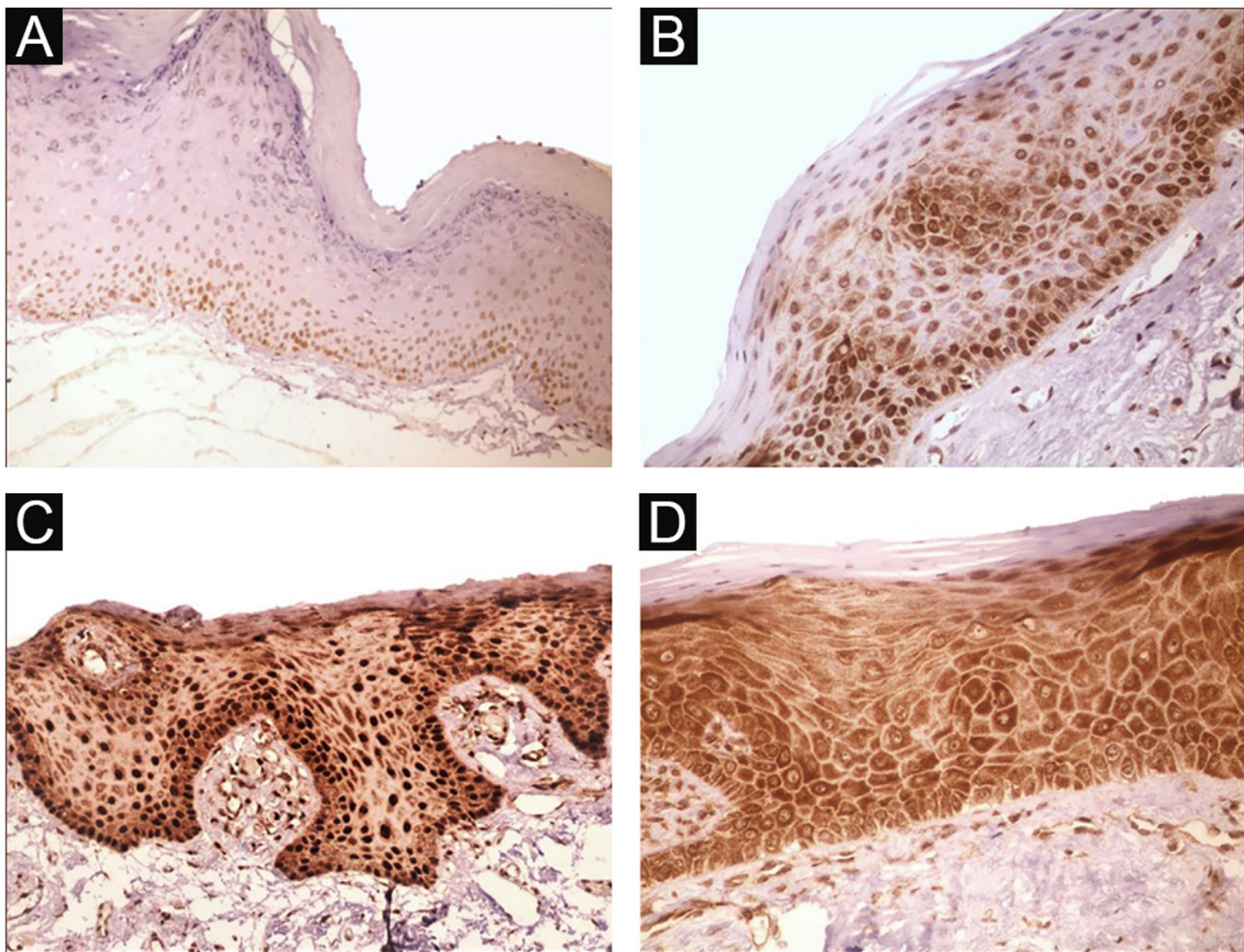


Figura 1 Perfil de expressão de 8-OHdG na queilite actínica (QA). (A) Escore de imunorreatividade 1 em QA sem displasia epitelial (100×). (B) Escore de imunorreatividade 2 em QA com displasia epitelial de pequeno grau. Notar o predomínio da imunomarcagem nuclear (200×). (C) Escore de imunorreatividade 3 em QA com displasia epitelial moderada. Notar o predomínio da imunomarcagem nuclear (200×). (D) Escore de imunorreatividade 3 em QA com displasia epitelial moderada. Notar o predomínio de coloração citoplasmática (200×).

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (72,2%) e brancos (64,9%), não fumantes ou ex-fumantes (49,2%), com idade igual ou superior a 40 anos (93%) e com história de exposição crônica à radiação ultravioleta (66,7%). Manchas brancas foram a característica clínica mais frequente nos casos estudados (56,1%), seguidas de placa branca e descamação; ulceração foi menos comum (10,5%; [tabela 1](#)).

Imunomarcagem nas células epiteliais foi observada em 100% dos casos analisados, principalmente nas camadas basal e parabasal do epitélio. A imunomarcagem foi predominantemente nuclear com coloração citoplasmática de pequena intensidade em 39,6% dos casos e coloração predominantemente citoplasmática em 12,1%, enquanto a mesma intensidade foi observada no núcleo e citoplasma de 48,3% dos casos. Forte imunorreatividade ao anticorpo foi detectada em 64,9% dos casos ([fig. 1](#)). A imunomarcagem no núcleo e no citoplasma pode ser explicada pelo fato de que 8-OHdG é encontrada tanto no DNA nuclear quanto no mitocondrial.^{8,9}

O estresse oxidativo no DNA estava presente independentemente das características clínicas das lesões. Não

foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na expressão de 8-OHdG de acordo com as características clínicas das lesões ($p > 0,05$; [tabela 2](#)) ou presença de tabagismo ($p = 0,266$; [tabela 3](#)). Prabhulkar e Li monitoraram a cinética de liberação de 8-OHdG na superfície de uma célula epitelial pulmonar exposta à nicotina para avaliar o dano oxidativo causado pelo tabaco; os autores observaram que quanto maior o nível de exposição celular à nicotina, maior o dano oxidativo ao DNA, promovendo aumento no nível de 8-OHdG secretada pela célula.⁸ Nas amostras do presente estudo, foram observados danos oxidativos ao DNA demonstrados pela presença de 8-OHdG, independentemente da exposição dos indivíduos ao tabaco.

A classificação histopatológica revelou algum grau de displasia epitelial em 87,7% dos casos. Displasia epitelial de pequeno grau foi a mais comum (38,6%), seguida pela displasia epitelial moderada (29,8%) e acentuada (19,3%). Displasia epitelial esteve ausente em 12,3% dos casos. Forte imunorreatividade foi observada na maioria dos casos, independentemente da presença de displasia epitelial ou de seu grau. Não foi observada diferença significativa na expressão de 8-OHdG entre os diferentes graus de displasia epitelial

Tabela 2 Tamanho amostral, mediana, 25° e 75° quartis e significância estatística (p) para escore de imunorreatividade da 8-OHdG de acordo com as características clínicas da queilite actínica

Variável	Imunorreatividade da 8-OHdG			
	n	Mediana	Q25-Q75	p
<i>Descamação</i>				0,741
Sim	27	3,00	2,00-3,00	
Não	30	3,00	1,75-3,00	
<i>Mancha branca</i>				0,506
Sim	32	3,00	2,00-3,00	
Não	25	3,00	1,50-3,00	
<i>Placa branca</i>				0,479
Sim	28	3,00	1,25-3,00	
Não	29	3,00	2,00-3,00	
<i>Eritema</i>				0,087
Sim	25	3,00	1,00-3,00	
Não	32	3,00	2,25-3,00	
<i>Úlcera</i>				0,065
Sim	6	1,50	1,00-3,00	
Não	51	3,00	2,00-3,00	

Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 Tamanho amostral, mediana, 25° e 75° quartis e significância estatística (p) para o escore final de imunorreatividade da 8-OHdG de acordo com o tabagismo

Variável	Imunorreatividade da 8-OHdG			
	n	Mediana	Q25-Q75	p
Fumante	4	3,00	3,00-3,00	
Não fumante	11	3,00	1,00-3,00	0,266
Ex-fumante	17	3,00	1,50-3,00	

Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 Tamanho amostral, mediana, 25° e 75° quartis e significância estatística (p) para escore de imunorreatividade da 8-OHdG de acordo com a classificação da OMS para displasia epitelial oral

Classificação da OMS	Imunorreatividade da 8-OHdG			
	n	Mediana	Q25-Q75	p
Sem displasia	7	3,00	3,00-3,00	
Displasia epitelial de pequeno grau	22	3,00	2,00-3,00	0,225
Displasia epitelial moderada	17	3,00	3,00-3,00	
Displasia epitelial acentuada	11	3,00	2,50-3,00	

Teste de Kruskal-Wallis.

oral (p = 0,225; [tabela 4](#)). De maneira similar, Yoshifuku et al. também encontraram predominância de forte imunorreatividade com 8OHdG em lesões de ceratose actínica (presença de displasia epitelial de pequeno grau ou moderada) e doença de Bowen (displasia epitelial acentuada).⁵ Esses achados podem ser explicados pelo fato de que a exposição crônica à radiação ultravioleta desencadeia a produção contínua de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo e, consequentemente, a formação constante de 8-OHdG.

Embora a expressão de 8-OHdG seja útil para a avaliação do dano oxidativo ao DNA e esteja bem estabelecida como indicador prognóstico em diferentes tipos de câncer, com evidências sugerindo que o dano oxidativo ao DNA por meio da formação de 8-OHdG está envolvido na patogênese e progressão do carcinoma espinocelular,^{7,8,10} os presentes

resultados apontam para dificuldades na utilização desse marcador para estabelecer associação com características clinicodemográficas e com o grau morfológico da queilite actínica, uma vez que a 8-OHdG foi expressa de modo marcante na maioria dos casos analisados.

Os resultados do presente estudo confirmam que o estresse oxidativo por danos ao DNA desempenha papel na queilite actínica, como sugerido pela forte expressão imuno-histoquímica de 8-OHdG nos casos analisados. Entretanto, a falta de diferença significativa na imunorreatividade anti-8-OHdG entre diferentes graus de displasia epitelial oral e fatores clinicodemográficos demonstra que esse marcador está alterado independentemente das características clínicas e do grau de displasia epitelial, e as modificações oxidativas da base do DNA são um evento

inicial na carcinogênese labial. Assim, tratamentos medicamentosos adjuvantes que minimizem os danos causados pelo estresse oxidativo, como agentes antioxidantes tópicos, podem ser medidas terapêuticas úteis em pacientes com queilite actínica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Cíntia Barreto de Oliveira Varela: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Cristianne Kalinne Santos Medeiros: Obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito.

Jabes Gennedyr da Cruz Lima: Obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Éricka Janine Dantas da Silveira: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Patrícia Teixeira de Oliveira: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.






Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:582–90.
2. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: a systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent.* 2018;9:e12343.
3. de Oliveira Ribeiro A, da Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Int J Dermatol.* 2014;53:1370–6.

4. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2080–5.
5. Yoshifuku A, Fujii K, Kanekura T. Comparison of oxidative stress on DNA, protein and lipids in patients with actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2018;45:1319–23.
6. Reibel J, Gale N, Hille J, Hunt JL, Lingen M, Muller S, et al. Tumours of the oral cavity and mobile tongue. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. *WHO Classification of Head and Neck Tumours.* Lyon: IARC; 2017. p. 112–3.
7. Kubo N, Morita M, Nakashima Y, Kitao H, Egashira A, Saeki H, et al. Oxidative DNA damage in human esophageal cancer: clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine and its repair enzyme. *Dis Esophagus.* 2014;27:285–93.
8. Prabhulkar S, Li CZ. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. *Biosens Bioelectron.* 2010;26:1743–9.
9. Wu D, Liu B, Yin J, Xu T, Zhao S, Xu Q, et al. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative damage in peripheral leukocyte DNA by UHPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2017;1064:1–6.
10. He H, Zhao Y, Wang N, Zhang L, Wang C. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts outcome of esophageal cancer. *Ann Diagn Pathol.* 2014;18:326–8.

Cíntia Barreto de Oliveira Varela ,
Cristianne Kalinne Santos Medeiros *,
Jabes Gennedyr da Cruz Lima ,
Éricka Janine Dantas da Silveira ,
e Patrícia Teixeira de Oliveira .

Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: cristiannekalinne@gmail.com (C.K. Medeiros).

Recebido em 18 de maio de 2023; aceito em 29 de junho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.06.028>
2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.
Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Dermatite alérgica de contato à resina toluenossulfonamida-formaldeído: ainda relevante? ☆,☆☆



Prezado Editor,

A resina toluenossulfonamida-formaldeído (RTS-F), utilizada nos esmaltes de unha desde 1939, tem como função

promover durabilidade, aderência e aumento do brilho. Representa, no entanto, um potente alérgeno, já que sua estrutura química não é alterada com a mudança de estado físico. Dessa maneira, a RTS-F no esmalte seco pode continuar sensibilizando localmente, além de produzir dermatite alérgica de contato (DAC) ectópica, principalmente na face (pálpebras, perioral e mento) e na região cervical. Em décadas anteriores, a RTS-F mostrou-se frequente e relevante nos testes de contato em todo o mundo. Dados de 2001 a 2016 do *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) revelaram que 2% dos 38.775 pacientes submetidos a testes de contato no período resultaram de dermatite de contato alérgica ou irritativa a produtos usados nas unhas. Entre esses casos, 273/755 (36,2%) eram por RTS-F.¹

No Brasil, embora a RTS-F não esteja entre as 30 substâncias da série padrão, está presente na bateria complementar de cosméticos, usada em nosso meio há cerca de 20 anos. Além disso, a RTS-F também consta

☆ Como citar este artigo: Lazzarini R, Masselli BB, Hafner MFS. Allergic contact dermatitis to toluene-sulfonamide-formaldehyde resin: still relevant? *An Bras Dermatol.* 2024;99:436–8.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.