



CORRESPONDÊNCIA

Aspectos relacionados à inferência da causalidade em estudos observacionais. Comentários sobre: "A imunexpressão da proteína 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina está associada à patogênese da queilite actínica"^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Em virtude do potencial de malignização e adjacência à mucosa fotoprotégida, a queilite actínica (QA) representa o arquétipo da atividade do campo de cancerização cutâneo (CCC), modelo oportuno para pesquisa da carcinogênese *in anima nobile*.¹ Portanto, lemos com interesse o artigo de Varela et al. que explorou a expressão da 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) em QA, concluindo estar associada a sua patogênese.² Gostaríamos de parabenizar os autores; entretanto, alguns comentários ligados à generalização dos resultados são imprescindíveis.

A pesquisa de marcadores histológicos de atividade do CCC é relevante em sua caracterização, entendimento da patogênese e por servir como desfecho na prospecção terapêutica. Até o momento, nenhum marcador com alta performance foi identificado; contudo, a expressão do p53, Ki67, detecção de dímeros de ciclobutano-timidina e grau de displasia epitelial são os mais estudados.^{3,4}

Ao passo que as radiações ultravioleta induzem estresse oxidativo no epitélio e antioxidantes tópicos reduzem a atividade do CCC, marcadores de dano oxidativo no DNA são candidatos para a caracterização da atividade do CCC.⁵ A expressão de 8-OHdG é rapidamente aumentada no epitélio exposto ao sol, permanecendo dias após uma dose de radiação; entretanto, pode também ser induzida por outros

danos oxidativos, como tabagismo e inflamações subjacentes.

A pele humana é órgão de interação com o meio-ambiente e desenvolveu, evolutivamente, mecanismos de reparo ao DNA, apoptóticos e antioxidantes. Sua falência justifica a maior incidência de neoplasias em síndromes (p. ex., xeroderma pigmentoso), imunossuprimidos e em idosos. Lábios inferiores são expostos cronicamente ao sol, justificando a expressão regular de marcadores de dano oxidativo. Contudo, nesse estudo, não foi incluído grupo controle com lábios saudáveis fotoexpostos, tampouco foi amostrada mucosa fotoprotégida, o que favoreceria a avaliação comparativa desses padrões de expressão da 8-OHdG.

A falta de associação entre escore histológico de 8-OHdG com grau de displasia da QA ou tabagismo não corroboram a expectativa de gradiente biológico. Ademais, a expressão de 8-OHdG na QA, ainda que intensa, não permite inferir que esteja envolvido causalmente no processo etiopatogênico, ou que seja subproduto do epitélio com mecanismos antioxidantes disfuncionais.

Por fim, as expressões nuclear e citoplasmática do 8-OHdG devem ser analisadas separadamente, visto que o dano ao DNA mitocondrial induz autofagia, enquanto o dano nuclear é potencialmente carcinogênico. Apesar de os autores declararem haver casos predominantemente nucleares e outros citoplasmáticos, não houve análise diferencial, o que dificulta a interpretação desses resultados.

Portanto, a conclusão sobre a participação da 8-OHdG na patogênese da QA deve ser interpretada com cautela.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ivanka Miranda de Castro Martins: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Anna Carolina Miola: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Luiz Eduardo Fabrício de Melo Garbers: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Conflito de interesses

Nenhum.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.03.002>

☆ Como citar este artigo: Martins IMC, Miola AC, Garbers LEFM, Miot HA. Aspects related to the inference of causality in cross-sectional studies. Comments on: "8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine protein immunexpression is associated with the pathogenesis of actinic cheilitis". An Bras Dermatol. 2024;99:793-94.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo, Campus Universitário de Rubião Jr., Botucatu, SP, Brasil.

Referências

1. Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88:775–86.
2. Varela CBO, Medeiros CKS, Lima JGDC, da Silveira EJD, Oliveira PT. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine protein immunexpression is associated with the pathogenesis of actinic cheilitis. *An Bras Dermatol.* 2024;99:433–6.
3. Miola AC, Castilho MA, Schmitt JV, Marques MEA, Miot HA. Contribution to characterization of skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94:698–703.
4. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. [Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin spinocellular carcinoma and actinic keratosis]. *An Bras Dermatol.* 2009;84:469–75.
5. Alvares BA, Miola AC, Schmitt JV, Miot HA, Abbade LPF. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol.* 2022;97:157–65.

Ivanka Miranda de Castro Martins ,
 Anna Carolina Miola ,
 Luiz Eduardo Fabrício de Melo Garbers 
 e Hélio Amante Miot *

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: helio.a.miot@unesp.br (H.A. Miot).

Recebido em 7 de março de 2024; aceito em 15 de março de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.05.027>

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/>).

A imunexpressão da proteína 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina está associada à patogênese da queilite actínica - Resposta^{☆☆}



Prezado Editor,

Agradecemos as considerações feitas em relação ao nosso artigo: "A imunexpressão da proteína 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina está associada à patogênese da queilite actínica". Aqui, pretendemos esclarecer alguns comentários em relação ao mesmo.¹

Quando idealizamos esta pesquisa, nosso objetivo foi verificar se havia associação entre a expressão da proteína 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) e o grau de gravidade morfológica da queilite actínica (QA), uma vez que a exposição crônica à radiação ultravioleta (RUV) está associada ao desenvolvimento e progressão da QA para carcinoma de lábio – fato esse que nos levou à hipótese de que espécimes com graus mais elevados de displasia poderiam ter maior expressão dessa proteína. Por esse motivo, não foram incluídos em nossa amostra casos de lábios saudáveis fotoexpostos e mucosa fotoprottegida. Para pesquisas futuras, sugerimos a inclusão desses dois grupos para fins de comparação com os casos de QA.

Em relação aos pacientes da nossa amostra que apresentavam hábito de tabagismo, não foi possível observar maior expressão de 8-OHdG nos casos analisados, e esse resul-

tado pode ser decorrente do baixo percentual de pacientes fumantes em nossa amostra (7%).

De acordo com os dados de nosso estudo, não podemos afirmar que a 8-OHdG seja utilizada como marcador biológico para progressão da QA para carcinoma de lábio. No entanto, a exposição crônica à RUV leva à geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e consequente formação de 8-OHdG, que pode ocasionar mutações no DNA das células.²

Nesse contexto, a 8-OHdG tem sido utilizada como marcador de carcinogênese em vários experimentos, e é bem estabelecida como fator de prognóstico em câncer de esôfago.³ Também foi observado que essa proteína está superexpressa em lesões de ceratose actínica e doença de Bowen quando comparada aos tecidos adjacentes não lesionados, controles saudáveis e carcinoma de células escamosas (CCE).⁴

A expressão da proteína 8-OHdG pode ser observada tanto no núcleo quanto no citoplasma, uma vez que a principal fonte geradora de ERO é a mitocôndria. Esse processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente desequilíbrio homeostático das células, ocasionado o desenvolvimento de várias doenças, como aterosclerose, diabetes, transtornos neurodegenerativos e câncer.³⁻⁵ Embora nosso estudo não tenha feito análise diferencial entre a expressão nuclear e citoplasmática de 8-OHdG, podemos dizer, com base na literatura, que os níveis aumentados dessa proteína podem estar relacionados com a patogênese da QA.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Cíntia Barreto de Oliveira Varela: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura;

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.003>

☆ Como citar este artigo: Varela CBO, Medeiros CKS, Lima JGC, Da Silveira EJD, Oliveira PT. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine protein immunexpression is associated with the pathogenesis of actinic cheilitis - Reply. *An Bras Dermatol.* 2024;99:794–95.

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