



MÁRIO MACIEL DE LIMA JUNIOR

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, PROSTÁTICA E POLIMORFISMOS
DE TP53 E *GSTP1* EM POPULAÇÕES DO EXTREMO SETENTRIONAL
AMAZÔNICO

CAMPINAS
2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

MÁRIO MACIEL DE LIMA JUNIOR

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Laura Sterian Ward

Co-Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Ubirajara Ferreira

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, PROSTÁTICA E POLIMORFISMOS
DE TP53 E *GSTP1* EM POPULAÇÕES DO EXTREMO SETENTRIONAL
AMAZÔNICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para
obtenção de título de Doutor em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO MÁRIO MACIEL DE LIMA JUNIOR E
ORIENTADO PELA PROFA. DRA. LAURA STERIAN WARD.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

L628a Lima Junior, Mário Maciel de, 1974-
Avaliação antropométrica, prostática e polimorfismos de
TP53 e GSTP1 em populações do extremo setentrional
amazônico / Mário Maciel de Lima Junior. -- Campinas, SP :
[s.n.], 2012.

Orientador : Laura Sterian Ward.

Coorientador : Ubirajara Ferreira.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Genes P53. 2. Glutathione S-Transferase pi. 3.
Polimorfismo (Genética). 4. Neoplasias da próstata. 5.
Suscetibilidade a doenças. I. Ward, Laura Sterian, 1956-
. II. Ferreira, Ubirajara, 1956-. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Antropometric, prostatic characteristics and single
nucleotide polymorphisms of TP53 and GSTP1 in populations of northern Brazil.

Palavras-chave em inglês:

Gene P53

Glutathione S - Transferase pi

Polymorphism, Genetic

Prostatic neoplasms

Disease susceptibility

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Laura Sterian Ward [Orientador]

Wagner Eduardo Matheus

Anuar Ibrahim Mltre

Antonio Roberto Franchi Teixeira

Pablo Oscar Amézega Costa **Data**

da defesa: 03-12-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MÁRIO MACIEL DE LIMA JUNIOR

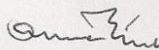
Orientador (a) PROF(A). DR(A). LAURA STERIAN WARD

MEMBROS:

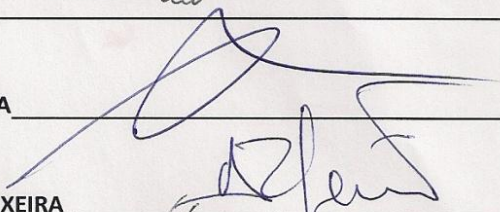
1. PROF(A). DR(A). LAURA STERIAN WARD



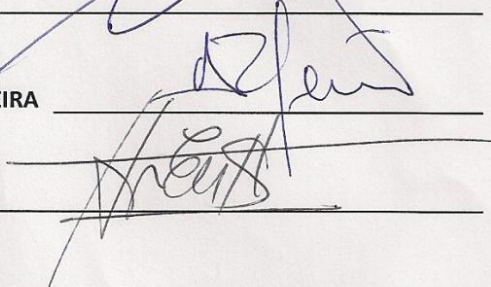
2. PROF(A). DR(A). ANUAR IBRAHIM MITRE



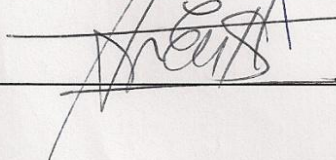
3. PROF(A). DR(A). PABLO OSCAR AMÉZEGA ACOSTA



4. PROF(A).DR(A). ANTONIO ROBERTO FRANCHI TEIXEIRA



5. PROF(A).DR(A). WAGNER EDUARDO MATHEUS



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 03 de dezembro de 2012

DEDICATÓRIA

À minha esposa Fabiana e ao meu filho Mário Neto que me impulsionaram nos momentos de arrefecimento desse projeto. Souberam entender a minha ausência e o meu espírito perfeccionista... Suas energias exuberantes foram importantíssimas para chegar até aqui. Eu os amo! Essa obra tem um sabor todo especial, pois é dedicada a vocês. O meu carinhoso obrigado por tudo o que passamos juntos nessa caminhada de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Grande Arquiteto do Universo por proporcionar-me sabedoria, força, saúde e brilho em meus olhos para vislumbrar as diferentes belezas culturais encontradas nos povos indígenas com os quais relacionei.

Aos indígenas de todas as etnias que confiaram em nosso trabalho e acima de tudo enriqueceram-me de boas práticas e visão de mundo. Isso indiscutivelmente extrapola os conhecimentos científicos obtidos nesse estudo. Findo essa jornada diferentemente de quando entrei. Vocês são seres extraordinários.

À diretora da Casa de Saúde do Índio do estado de Roraima, Sra. Hercília Stingner, pela autorização, confiança e apoio proporcionado nessa jornada.

Ao diretor regional da FUNASA-RR (Ministério da Saúde), Sr. Marcelo de Lima Lopes, pela autorização e apoio dado ao projeto desde seu princípio.

À equipe de enfermagem da Casa de Saúde do Índio do estado de Roraima (Enfermeiro Neimar, Enfermeira Tatiane Lira, Técnico de Enfermagem Raimundo), pelo carinho, cuidado e atenção durante nossas visitas para execução do projeto.

Aos voluntários e funcionários da Casa de Saúde do Índio do estado de Roraima pelo apoio logístico e linguístico nas consultas realizadas.

A toda equipe do GEMOCA (Ana Carolina, Renato, Eder, Raquel, Aline Sampaio, Natássia, Marjory, Marielly, Angélica, Aline Silva e Hélvia) pelos ensinamentos de bancada e paciência dispensada. A minha gratidão e reconhecimento por tudo que fizeram.

À Profa. Laura Ward, a quem a vida me proporcionou encontro. A essa boa e prestimosa pessoa, recheada de belas e ricas interioridades; agradeço-lhe vivamente. A você todas as palavras que de perto significam agradecimentos.

Ao Prof. Ubirajara Ferreira cuja generosidade e ensinamentos proporcionaram-me honra à sua desmedida oferta na distribuição do conhecimento. O meu reconhecimento pela especial demonstração de um mestre.

Às minhas irmãs, Raquel e Mariane, que continuamente ensinam-me a construir o templo da virtude interior.

Aos meus estimados pais, Mário e Naizete, que me ensinaram a galgar pelo caminho reto e que me apoiaram em todos os desafios vividos. Sintam-se abraçados nesse momento com toda a minha ternura e gratidões sinceras.

À minha adorável esposa Fabiana o meu carinho, gratidão e acima de tudo o meu reconhecimento por tudo que significou na confecção dessa obra.

Ao meu filho Mário Neto que esse trabalho, no futuro, lhe sirva de estímulo e acima de tudo de inspiração para fazer benfeitorias àqueles que nos cercam.

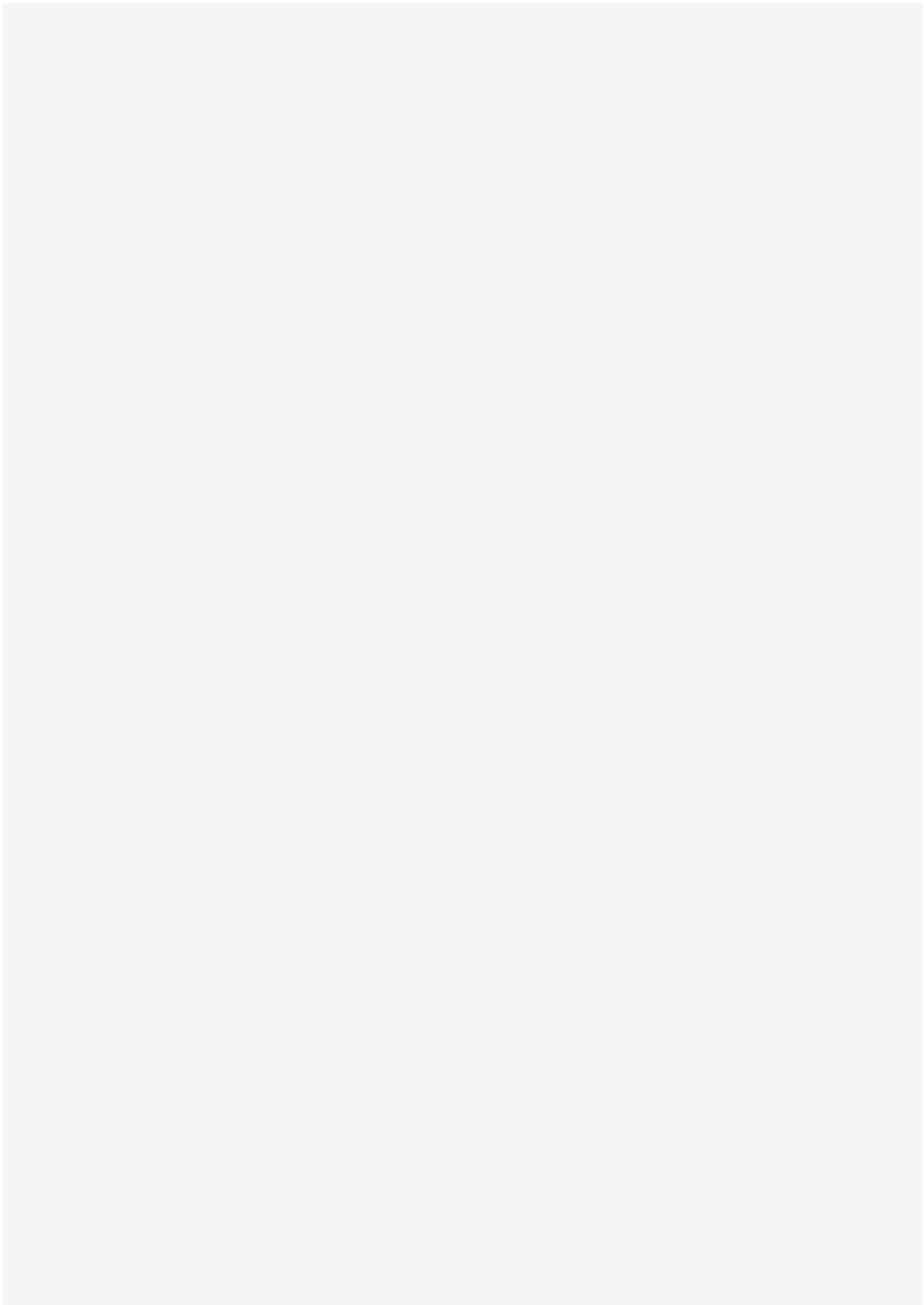
“...empreguem esse conhecimento da melhor maneira possível, livremente, corretamente, em favor do próximo, em benefício da coletividade, em proveito do povo e da nação a que pertencemos.”

Orlando Villas Boas

RESUMO

As doenças da glândula prostática em geral e a incidência de câncer da próstata, em particular, mostram disparidades acentuadas entre os diferentes países e etnias. De fato, etnia, idade e história familiar são os mais fortes fatores de risco conhecidos para o câncer da próstata, mas a dieta, índice de massa corporal e outros fatores também podem influenciar o seu desenvolvimento. O objetivo deste estudo é descrever aspectos clínicos, antropométricos e genéticos da próstata de índios brasileiros da região amazônica.

Foram analisados um total de 228 indígenas do sexo masculino ≥ 40 anos submetidos a exame físico, incluindo exame retal digital da próstata (TR), e a um questionário individualizado que incluía características demográficas e estilo de vida; história médica familiar e pessoal para câncer da próstata. Amostras de sangue foram obtidas para a determinação do antígeno prostático específico (PSA) e concentrações de testosterona sérica e genotipagem para *TP53* e *GSTP1*. Os dados da população indígena foram comparados com os de um grupo controle de 87 não-indígenas masculinos da mesma região. Entre os 14 grupos étnicos identificados, Macuxi, é a etnia de índios aculturados mais frequente (43,6%), seguido pela Yanomami (14,5%), que é composta por índios mais isolados e primitivos. Os participantes tinham média de idade de 54,7 anos; circunferência abdominal de 86,6 cm e IMC de 23,9 kg/m², com Yanomanis apresentando ambos IMC (21,4 contra 24,8; $p=0,001$) e peso da próstata mais baixos do que os Macuxis (15g contra 20g; $p=0,001$).



Na população controle a idade média foi de 41 anos. Nenhum dos índios apresentaram sintomas relacionados à próstata e apenas um paciente teve diagnóstico de hiperplasia benigna da próstata, associada à manifestação de retenção urinária. Não foram identificadas diferenças nos valores de PSA (0,48 ng/mL contra 0,6 ng/mL; $p=0,349$) entre Yanomami e Macuxis. Observou-se correlação entre o IMC, peso da próstata, estilo de vida e hábitos alimentares, apesar das concentrações de testosterona (414 contra 502; $p=0,207$) serem semelhantes entre Macuxis e Yanomamis e, um aumento progressivo das concentrações de PSA ser observado com o envelhecimento em ambas etnias. A genotipagem de *TP53* nos indígenas mostrou uma super representação do haplótipo selvagem Arg/Arg (74,5% *versus* 42,5%; $p<0.0001$) em relação à população controle. O perfil genotípico de *GSTP1* também diferiu consideravelmente entre os não índios e os índios (Ile/Ile 60,9% *versus* 35,3%; Ile/Val 28,7% *versus* 45,9%; Val/Val 10,3% *versus* 18,8%; $p = 0,0003$, respectivamente). Não encontramos qualquer associação entre os hábitos alimentares ou características do estilo de vida, peso da próstata, PSA, concentrações de testosterona e o perfil genético da população investigada. No entanto, observamos especificidades alimentares, sociais e culturais nas populações estudadas, bem como um perfil genético específico para *TP53* e *GSTP1* que podem estar associados à boa saúde prostática da população indígena estudada.

ABSTRACT

Prostate diseases in general and prostate cancer incidence, in particular, show marked disparities among different countries and ethnicities. Age, ethnicity and family history are the strongest known risk factors for prostate cancer, but diet, body mass index and other factors may also influence its development. We aimed to describe clinical, anthropometric, genetic and prostatic features of Brazilian Indians from the Amazon area. A total of 228 male Indians ≥ 40 years old were submitted to a physical examination, including digital rectal examination (DRE), and to an in-person questionnaire on demographic characteristics and life style; personal and familial medical history. Blood samples were obtained for the determination of total prostatic specific antigen (PSA) and serum testosterone levels. In addition, we obtained a control group of non-Indian males from the same region. Among the 14 ethnic groups identified, Macuxi group, composed by more acultured indians, was the most frequent (43.6%), followed by Yanomami (14.5%) group, that is composed by more isolated and primitive indians. Participants had a mean age of 54.7 years; waist circumference of 86.6 cm and BMI of 23.9 kg/m^2 , with Yanomamis presenting both lower BMI (21,4 *versus* 24,8; $p=0,001$) and lower prostate volume than Macuxis (15 *versus* 20; $p=0,001$). None of the indians presented prostate symptoms and only one patient had a benign prostate hyperplasia that caused urine retention. Serum PSA (0,48 *versus* 0,6 $p=0,349$).

We observed a relationship among BMI, prostate volume, life style and dietary patterns, although testosterone (414 *versus* 502; $p=0,207$) levels were similar in Macuxi and Yanomami indians and a progressive increase of PSA levels

was observed with aging in both groups. *TP53* genotyping evidenced a different profile in indians, with a super representation of the Arg/Arg haplotype (74,5% *versus* 42,5%; $p < 0,0001$) compared to the control population. Likewise, *GSTP1* genotyping demonstrated very differently among control population compared to indians Ile/Ile 60,9% *versus* 35,3%; Ile/Val 28,7% *versus* 45,9%; Val/Val 10,3% *versus* 18,8%; $p = 0,0003$); respectively. We were not able to find any association among dietary patterns or any life style characteristic; prostate volume, serum PSA and testosterone levels; and the genetic profile of the investigated population.

We observed specific dietary, social and cultural features, as well as a specific genetic profile for *TP53* and *GSTP1* that may contribute to Brazilian Indian population prostate good health.

LISTA DE ABREVIATURAS

A: Base Nitrogenada Adenina
Arg: Aminoácido Arginina
ANAC: Agência Nacional de Aviação Civil
ATP: Adenosina Trifostato
C: Base Nitrogenada Citosina
CaP: Câncer de Próstata
CASAI: Casa Saúde do Índio
CI: Intervalo de Confiança. Do inglês: *Confidence Interval*
CYP: Enzima Citocromo P450
DHT: Dihidrotestosterona
DNA: Deoxyribonucleic Acid – Ácido desoxirribonucléico
DSEI-LESTE: Distrito Sanitário Especial Indígena – Leste
DSEI-YANOMAMI: Distrito Sanitário Especial Indígena - Yanomami
FCM: Faculdade de Ciências Médicas
FUNASA: Fundação Nacional de Saúde
G: Base Nitrogenada Guanina
G0: Fase G0 do ciclo celular
G1: Fase G1 do ciclo celular
GST: Enzima Glutathione S-Transferase
GSTP1: Sistema enzimático da família Glutathione S-transferase, sub-tipo GST pi 1
GEMOCA: Laboratório de Genética Molecular do Câncer
GST: Enzima Glutathione S-Transferase
HGR: Hospital Geral de Roraima
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF1: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina. Do Inglês: *Insulin Grow Factor*
Ile: Aminoácido Isoleucina
INCA: Instituto Nacional do Câncer
INMETRO: Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial
IMC: Índice de Massa Corporal
Kb: Kilobase
NAT: Enzima N-Acetiltransferase
OMS: Organização Mundial de Saúde
P: Probabilidade
PB: pares de base
PCR: Reação em Cadeia de Polimerase. Do inglês: *Polimerase Chain Reaction*
PNAD: Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio
Pro: Aminoácido Prolina
PSA: Antígeno Prostático Específico. Do inglês: *Prostate Specific Antigen*
RTUP: Ressecção Trans-Uretral da Próstata
SNP: Do inglês: *Single Nucleotide Polymorphism*
SESAI: Secretaria Saúde Indígena
SESAU: Secretaria de Saúde do Estado
SUS: Sistema Único de Saúde

Taq: DNA Polimerase da bactéria *Thermus aquaticus*

TR: Toque Retal

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

UV: Luz ultravioleta. Do inglês: *Ultraviolet light*

Val: Aminoácido Valina

WHO: Organização Mundial da Saúde. Do inglês: *World Health Organization*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Aspectos ecológico-humanos das etnias Yanomami e Macuxi.....	página 54
Tabela 2 – Incidência de câncer entre indígenas de Roraima.....	página 56
Tabela 3 – Características dos grupos estudados.....;	página 77
Tabela 4 – Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios - IBGE 2009.....	página 87
Tabela 5 – Etnia dos sujeitos avaliados.....;	página 88
Tabela 6 – Características demográficas e clínicas dos 228 sujeitos avaliados.....	página 89
Tabela 7 – Alimentação dos 228 sujeitos avaliados.....;	página 91
Tabela 8 – PSA e peso prostático ao toque retal, de acordo com a faixa etária.....	página 93
Tabela 9 – Níveis de PSA total de acordo com a faixa etária.....;	página 94
Tabela 10 – Comparação entre os Grupos étnicos Macuxi e Yanomami..	página 96
Tabela 11 – Características clínicas, laboratoriais e genotípicas dos 228 sujeitos avaliados.....	página 97
Tabela 12 – Características demográficas e clínicas, de acordo com a variante de <i>TP53</i>	página 98
Tabela 13 – Toque retal e PSA, de acordo com a variante de <i>TP53</i>	página 99
Tabela 14 – Características demográficas e clínicas, de acordo com a variante de <i>GSTP1</i>	página 100
Tabela 15 – Toque retal e PSA, de acordo com a variante de <i>GSTP1</i>	página 101
Tabela 16 – Características demográficas e clínicas dos participantes das etnias Macuxi, Yanomamis, e “Outras etnias”	página 102

Tabela 17 – Análises univariadas, de acordo com as categorias de PSA.....	página 104
Tabela 18 – Análises univariadas, de acordo com as categorias de peso prostático ao toque retal.....	página 106
Tabela 19 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos não-índigenas avaliados.....	página 107
Tabela 20 – Frequência das variantes de P53 e <i>GSTP1</i> em não-índios e índios.....	página 108

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Mapa geográfico do Estado de Roraima e suas respectivas áreas de fronteiras nacionais e internacionais.....página 48
- Figura 2** – Terra Indígena Raposa Serra do Sol (em destaque). Área de predomínio de indígenas da etnia Macuxi.....página 51
- Figura 3** – Terra Indígena Yanomami.....página 53
- Figura 4** – Mapa físico do Estado de Roraima, demonstrando em destaque a localização das áreas de reserva onde vivem as populações indígenas analisadas no presente estudo. Terra Indígena Raposa Serra do Sol (A) e Terra Indígena Yanomami (B).....página 54
- Figura 5** – Representação esquemática das enzimas de Fase I, II e antioxidante.....página 63
- Figura 6** – Esquema do mecanismo de interação entre os diversos sistemas de detoxificação e de reparo do DNA.....página 63
- Figura 7** – Resultado da técnica TaqMan® SNP *Genotyping* para o gene *GSTP1* - genótipo homozigoto selvagem.....página 83
- Figura 8** – Resultado da técnica TaqMan® SNP *Genotyping* para o gene *GSTP1* - genótipo homozigoto polimórfico.....página 83
- Figura 9** – Resultado da técnica TaqMan® SNP *Genotyping* para o gene *GSTP1* - genótipo heterozigoto.....página 84
- Figura 10** – Resultado da técnica TaqMan® SNP *Genotyping* para *TP53*.....página 84

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Análise da frequência das variantes de *TP53* (códon 72) nas amostras de não-índios e índios analisadas.....página 109
- Gráfico 2** – Análise da frequência das variantes *GSTP1* nas amostras de não-índios e índios analisadas.....página 109
- Gráfico3** – Análise da frequência das variantes de *TP53* (códon 72) nas amostras de índios Macuxi, Yanomami e controles.....página 110
- Gráfico 4** – Análise da frequência das variantes de *GSTP1* nas amostras de índios Macuxi, Yanomami e controles.....página 110

SUMÁRIO

Resumo.....	xv
Abstract.....	xix
Lista de abreviaturas	xxiii
Lista de tabelas.....	xxvii
Lista de figuras.....	xxxi
Lista de gráficos.....	xxxiii
1. Introdução	42
2. Justificativa	44
3. Epidemiologia	45
4. O Estado de Roraima	48
5. As populações indígenas de Roraima	49
5.1 As populações indígenas Macuxi e Yanomami	50
6. Prevalência de neoplasias na população indígena.....	55
6.1. Fatores de Risco para o câncer de próstata.....	57
6.2. Bases Moleculares para a Inter-relação entre fatores ambientais e o desenvolvimento do Câncer de Próstata.....	62
6.2.1. O sistema Glutathione S-transferase	64
6.2.2. O gene p53	65
6.2.3. Polimorfismo do códon 72	68
7. Avaliação de risco para câncer de próstata nativos do extremo setentrional Amazônico..	69

8. Hipótese	71
9. Objetivo.....	72
9.1. Objetivo geral	72
9.2. Objetivo específico.....	72
10. Casuística e métodos.....	73
10.1. Casuística	74
10.1.2. Critérios de Inclusão	76
10.1.3. Critérios de Exclusão.....	76
10.4. Controles.....	76
10.2. Métodos.....	77
10.2.1. Visita a Casai.....	77
10.2.2. Coleta de Dados Demográficos /Antropométricos /Toque retal	78
11. Análise estatística.....	85
12. Resultados	87
12.1. Caracterização da população estudada.....	87
12.1.2. Controles	87
12.2. Relação entre PSA, idade e peso prostático.....	92
12.3. Perfil Genotípico de TP53 códon 72 e GSTP1 na população indígena..	98
13. Discussão.....	111
14. Conclusão	128
15. Apêndice 1.....	129
16. Referências Bibliográficas	131

17. Anexo.....	147
17.1. Protocolo do Projeto	147
17.2. Questionário Controles	148
17.3. Consentimento Chefe Indígena	149
17.4. Termo de Consentimento Livre e Informado	150
17.5. Autorização Casa Saúde Índio (CASAÍ) Roraima	151
17.6. Autorização Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) Roraima	152

1. INTRODUÇÃO

O estudo sobre qualquer temática a cerca da neoplasia que mais acomete os homens no Brasil, já seria, por si só, algo de notória relevância. Estudar populações nativas culturalmente distintas entre si, assim como o contato e influência dos não índios sobre seus costumes e a incorporação de novos hábitos considerados como fatores de risco para as doenças da próstata, torna-se no mínimo intrigante, tendo em vista o escasso conhecimento em saúde dos povos indígenas do Brasil e do mundo.

Inúmeros estudos, há muito denotam a grande diferença étnica existente na incidência do câncer de próstata (CaP), assim como nas concentrações de antígeno prostático específico (PSA) em diversas populações por todo o mundo (1). Interroga-se se as diferenças encontradas poderiam ser atribuídas à diversidade biológica das populações ou às distintas pressões ambientais às quais estariam submetidas, que agiriam como modificadores dos traços hereditários destas populações, destacando-se o componente alimentar e o estilo de vida (2). Idade avançada, raça negra e história de câncer na família são fatores bem estabelecidos para o risco do câncer da próstata (1). A maioria dos estudos sugere que a ingestão de alimentos gordurosos, cozidos, ingestão de selênio, exposições a pesticidas e fertilizantes, atividades físicas e condição sócio econômica são fatores que podem contribuir para as diferenças observadas entre os países, regiões e eventualmente as raças avaliadas (3).

Variações na frequência do CaP entre caucasianos, nativos do Alasca e indígenas estão bem documentadas nos Estados Unidos (4,5). Ao contrário, dados de incidência, prevalência e fatores de risco para a doença são escassos na população indígena brasileira, com apenas alguns pequenos estudos com descrição de dados clínicos e antropométricos nessa população (6,7).

Inicialmente, as doenças infectocontagiosas e carenciais constituíam a grande e única preocupação das autoridades em saúde indígena como agravos proporcionados pelo contato inter étnico estabelecido e intensificado nos últimos anos entre índios e não índios. Contudo, algumas etnias, ao incorporarem hábitos e costumes tipicamente ocidentais, principalmente alimentares, como fruto do contato progressivo e desorganizado, de cunho muitas vezes explorador, com a sociedade não indígena, modificaram sobremaneira ao longo dos anos o perfil epidemiológico da saúde indígena no Brasil, estabelecendo-se uma crescente incidência de doenças crônico-degenerativas (hipertensão, diabetes, neoplasias, obesidade, transtornos mentais, dentre outras) nesta população (8).

É com base nessas considerações que damos início ao nosso estudo avaliando o impacto que o contato inter étnico desenvolvido ao longo da história propiciou às populações nativas que adquiriram novos hábitos e fatores de risco para doenças da próstata anteriormente exclusivos da sociedade urbanizada.

2. JUSTIFICATIVA

Diante das escassas informações quanto ao perfil de saúde masculina da população indígena do extremo setentrional brasileiro, analisaremos o perfil de risco para CaP (polimorfismos de *GSTP1* e *TP53*; valores séricos de PSA e testosterona e toque retal), correlacionando-os com as suas características antropométricas, de estilo de vida e em particular de dieta para contribuir na elucidação da interação entre a bagagem genética e a exposição ambiental na determinação das doenças prostáticas.

3. EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o câncer como um problema de saúde pública mundial. De acordo com dados divulgados por este órgão, havia em 2003, 10 milhões de pessoas com câncer em todo o mundo e se nenhuma medida efetiva for adotada, serão 16 milhões de pessoas com câncer no ano de 2020 (OMS, 2011).

Para o ano de 2020, estima-se um incremento superior a 200% da população com idade superior a 65 anos. Somando-se esta previsão à tendência mundial ao envelhecimento populacional e à crescente e habitual exposição aos fatores de riscos para o câncer de próstata (ingestão excessiva de carnes vermelhas, gorduras, tabagismo, sobrepeso, sedentarismo) incorporado aos hábitos de vida tipicamente ocidentais, o câncer de próstata (CaP) provavelmente permanecerá sendo um dos maiores problemas de saúde pública mundial por muitos anos (9). No mundo, os casos esperados de CaP representam atualmente 15,3% de todos os cânceres (10).

A incidência do CaP, de uma maneira geral, é alta na Europa Setentrional e América do Norte, intermediária na América do Sul e Central e baixa na Ásia (11). Variações regionais e raciais vêm sendo atribuídas a condições genéticas e ambientais, principalmente a padrões alimentares distintos entre os indivíduos (2).

A taxa bruta mundial e brasileira de mortalidade por câncer entre os anos de 1979 e 2006 foi de 97,62/100.000 e 83,74/100.000, respectivamente, o que justifica a preocupação das autoridades mundiais em saúde pública com esta afecção que, apesar do grande avanço das pesquisas nesta área, ainda persiste dentre as principais causas de morte em todo o mundo (INCA, 2008).

No extremo norte do país, o estado de Roraima apresentou uma taxa bruta de incidência de câncer de próstata equivalente a 26,80/100.000 referente ao ano de 2008, correspondendo à maior incidência entre todas as neoplasias malignas em homens neste Estado para o referido ano, acompanhando a tendência nacional (INCA, 2008). A taxa de mortalidade para esta neoplasia no Estado de Roraima, para o ano de 2004, correspondeu a 6,86/100.000 (DATASUS, 2004). As projeções para o ano de 2012 são de 80 casos da neoplasia, representando uma taxa bruta de 34,17/100.000, sendo o CaP o câncer mais prevalente em Roraima nesse ano (INCA, 2012).

O aumento observado nas taxas de incidência do câncer de próstata de maneira geral, pode ser parcialmente atribuído à evolução dos métodos diagnósticos, à incorporação crescente dos fatores de risco aos costumes e hábitos de vida do homem moderno, tornando-o mais suscetível ao desenvolvimento desta neoplasia, à melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e à elevada expectativa de vida em muitos países desenvolvidos e crescentes nos países emergentes como o Brasil.

O estudo do câncer em povos indígenas ainda exige um maior aprofundamento. O comportamento das neoplasias em populações nativas possibilita verificar a presença de componentes genéticos assim como de fatores ambientais promotores ou protetores para diversos tipos de cânceres, dentre eles o CaP, além de verificar como a incorporação de novos hábitos, sobretudo alimentares, é capaz de modificar o perfil epidemiológico das neoplasia nestas populações.

Dunham et al. realizaram um dos primeiros trabalhos com o propósito de traçar o perfil epidemiológico do câncer em povos indígenas(5). Estudaram 693 índios norte-americanos e constataram uma incidência de câncer de estômago, intestino, reto, próstata e rins em taxas semelhantes às encontradas entre os brancos americanos, sendo o câncer de pulmão, mama e bexiga, comparativamente pouco frequentes entre os índios.

Gilliland et al. constataram uma incidência semelhante de CaP entre índios e os brancos norte-americanos do Novo México, fato este atribuído ao aumento na detecção, embora não excluísse uma real elevação da incidência desta neoplasia na população indígena, possivelmente como consequência da aproximação crescente dos nativos com a sociedade não indígena(1).

Em um dos raros trabalhos desenvolvidos com o propósito de verificar a incidência de CaP em povos indígenas do Brasil, Arruda et al. (2003), verificaram uma incidência de 9,1% em indivíduos de duas comunidades indígenas localizadas no estado do Pará.

4. O ESTADO DE RORAIMA

O presente estudo foi realizado no estado de Roraima, localizado no extremo norte do país. Possui uma população de 450.479 habitantes distribuídos em 15 municípios (IBGE, 2010), fazendo fronteira com a República Cooperativista da Guiana Inglesa (a Leste e Nordeste), a República Bolivariana de Venezuela (ao Norte e Noroeste) e, o estado do Amazonas (Sul e Sudoeste) e do Pará (Sudeste), como pode ser observado na Figura 1.



Figura 1 – Mapa geográfico do estado de Roraima e suas respectivas áreas de fronteiras nacionais e internacionais.

Fonte: www.voyagesphotosmanu.com/mapa_de_roraima.html (acesso 24/06/2012)

5. POPULAÇÃO INDÍGENA DE RORAIMA

O estado de Roraima abriga populações indígenas de especial interesse por serem populações isoladas, nas quais o fluxo gênico recente é bem menos intenso que em populações urbanas.

No Brasil, estima-se que havia mais de 1000 povos indígenas na época da chegada dos europeus. Hoje restam 225, totalizando cerca de 460 mil indivíduos (0,25% da população brasileira). No estado de Roraima, segundo dados do IBGE (2010), a população é de 49.637 indígenas autodeclarados que representam 11% da população do estado(<http://www.funai.gov.br> - último acesso 24/06/2012).

5.1 AS POPULAÇÕES INDÍGENAS MACUXI E YANOMAMI

Em Roraima existem 12.795 Yanomamis (censo da Fundação Nacional de Saúde de 1999) repartidos em 228 comunidades. Os Macuxis são considerados o maior grupo indígena de Roraima, representando mais de 15.000 mil indivíduos. A expressão *yanōmami thēpē* significa “seres humanos”. Os Yanomamis e Macuxis possuem língua e cultura distintas e residem em ambientes diferentes. Estão distribuídos em áreas geograficamente opostas no Estado de Roraima. Os primeiros são mais primitivos e silvícolas (ocupam o noroeste do Estado), ao passo que os Macuxis apresentam uma significativa interação com a vida urbana no Estado (ocupam a região nordeste).

Os Macuxis são um povo indígena pertencente à filiação linguística Karib, habitam a região das Guianas entre as cabeceiras do rio Branco e do rio Rupununi, território partilhado por Brasil e República Cooperativista da Guiana Inglesa, em uma distribuição espacial praticamente inalterada desde o século XVIII, segundo os primeiros registros historiográficos da região. Ocupam áreas de campos e serras localizadas no extremo norte do Estado de Roraima e o norte do distrito guianense de Rupununi. Estão distribuídos em seu extenso território organizados em aldeias e pequenas habitações isoladas.

Estima-se que no Brasil e na Guiana existam 140 e 50 aldeias indígenas Macuxis, respectivamente. No Brasil, tais aldeias estão distribuídas em três grandes blocos: Terra Indígena Raposa Serra do Sol (Figura 2), Terra Indígena São Marcos e oito pequenas áreas que circunscrevem aldeias isoladas no

extremo noroeste do território Macuxi, nos vales dos rios Uraricoera, Amajari e Cauamé.



Figura 2 – Terra Indígena Raposa Serra do Sol (em destaque). Área de predomínio de indígenas da etnia Macuxi.

Fonte: www.voyagesphotosmanu.com/mapa_de_roraima.html (acesso 24/06/2012)

Os Yanomamis estão situados ao norte da Amazônia, na região da fronteira Brasil-Venezuela, no interflúvio Orinoco-Amazonas. Constituem uma sociedade de caçadores e agricultores da floresta tropical amazônica, sendo o contato com os não-índios um fato recente em sua história milenar.

A Terra Indígena Yanomami (Figura 3) é caracterizada por ser uma vasta área de proteção da biodiversidade amazônica, homologada em 25 de maio de 1992 por decreto presidencial. A Serra Parima, entre o rio Orenoco e os afluentes da margem direita do rio Branco, compreende o centro histórico do habitat dos Yanomamis, segundo suas tradições e documentos mais antigos que relatam este grupo indígena. Ainda hoje, permanece como sendo a área mais densamente povoada do seu vasto território.

Os Yanomamis permaneceram até o final do século XIX, isolados em seus territórios, de tal forma que os únicos contatos que os mesmos mantiveram por vários séculos foram apenas com grupos indígenas vizinhos. Nas décadas de 1910 a 1940 foram registrados os primeiros contatos com não índios, representados por balateiros, piaçabeiros, caçadores e soldados da Comissão de Limites, além dos viajantes estrangeiros.

Entre 1940 e 1960 estabeleceram-se os primeiros pontos de contatos permanentes entre Yanomamis e os não índios, representados por comissões católicas, evangélicas e formação de postos militares que funcionavam como verdadeiras fontes de objetos manufaturados, de assistência sanitária, mas também de muitos e graves surtos epidêmicos, além de contribuírem como polos de sedentarização.

Geneticistas e linguistas, ao estudarem os Yanomamis, sugeriram que fatores antropométricos e linguísticos, contribuíram para o isolamento desta etnia desde tempos remotos, diante os seus vizinhos atuais; os Yekuanas (13).

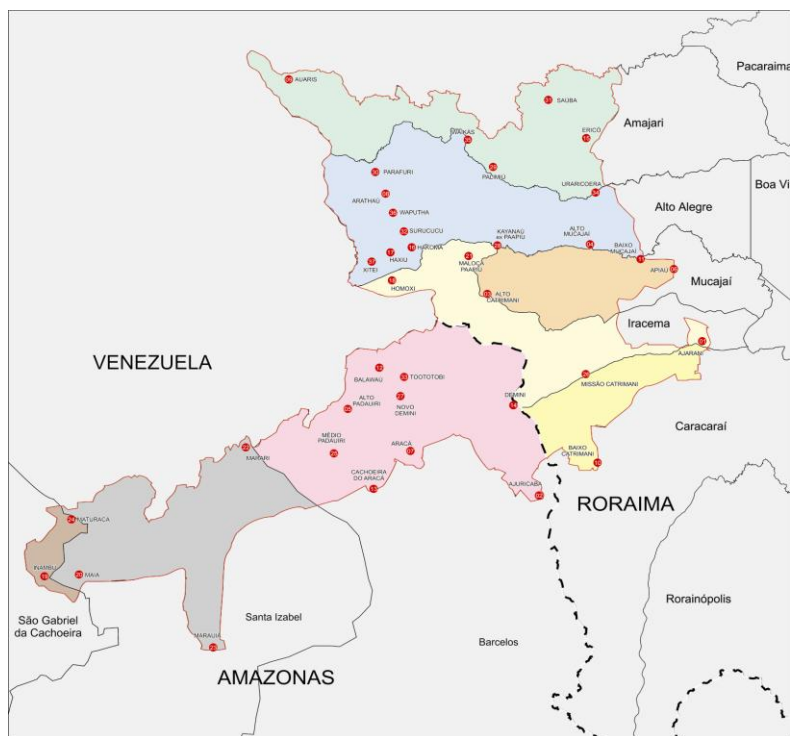


Figura 3 – Terra Indígena Yanomami (em destaque).

Fonte: Arquivo DSEI-Yanomami/Roraima (Junho 2012)

O mapa abaixo (Figura 4) demonstra as duas principais áreas indígenas (Yanomami e Macuxi – em destaque), representando aproximadamente 45% da área geográfica do estado de Roraima.

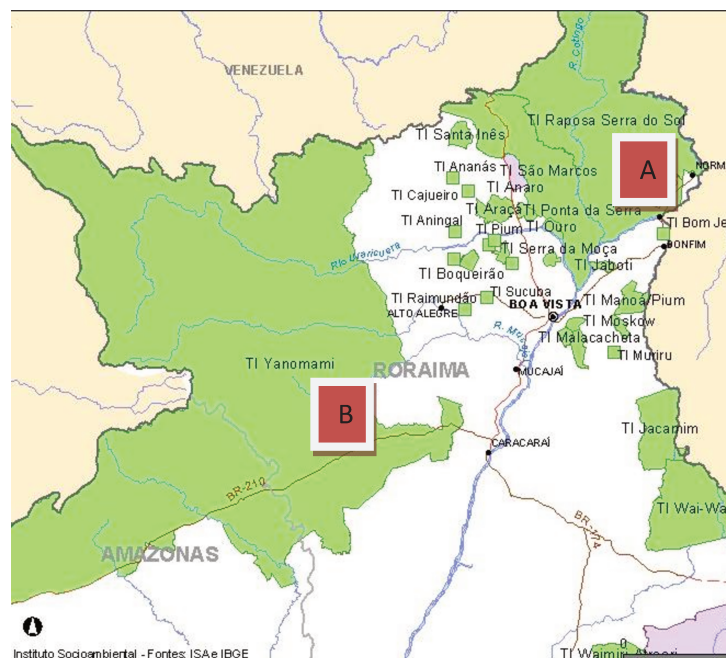


Figura 4 – Mapa físico do estado de Roraima, demonstrando em destaque a localização das áreas de reserva onde vivem as populações indígenas analisadas no presente estudo. Terra Indígena Raposa Serra do Sol (A) e Terra Indígena Yanomami (B).

Fonte: Arquivo DSEI-Yanomami/Roraima (Junho 2012)

A Tabela 1 sumariza as importantes diferenças dos aspectos ecológico-humanos entre as duas principais etnias investigadas.

Tabela 1 – Aspectos ecológico-humanos das etnias Yanomami e Macuxi.

Etnia	Localização	Língua	Área (x10 ³ km ²)	População (x10 ³)	Aldeias (n°)	Rios principais	Relevo	Altitude (m)	Rodovias
Yanomami	Noroeste de Roraima (Brasil - Venezuela)	Ianomami	96	12	228	Carimani, Uraricoera, Mucajaí, Auaris	Serra	500 - 1700	BR 203 BR 205 (parcial)
Macuxi	Nordeste de Roraima (Brasil - Guiana)	Macuxi	90	15	152	Tacutu Surumu	Savana	0 – 200	BR 174 BR 401 BR 171

Fonte: Dados obtidos no Atlas Geográfico Melhoramentos (<http://biblioteca.uol.com.br/atlas/mapa>) (Consulta 24/06/2012)

6. PREVALENCIA DE NEOPLASIAS NA POPULAÇÃO INDIGENA

Não temos, na atualidade, grandes conhecimentos sobre as condições gerais da saúde entre os povos indígenas brasileiros. Em especial, pouco se sabe em relação à prevalência de determinadas neoplasias.

Procuramos fontes oficiais na FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), CASAI (Casa de Saúde Indígena), DSEI-LESTE (Distrito Sanitário Especial Indígena-Leste), DSEI-YANOMAMI (Distrito Sanitário Especial Indígena-Yanomami), INCA (Instituto Nacional do Câncer) e SESAU (Secretaria de Saúde) no estado de Roraima, através de visitas presenciais e nos seus sites representativos e nos deparamos com grande dificuldade na obtenção desses dados. As respostas obtidas das autoridades competentes de cada núcleo visitado foram categóricas em não haver informações referentes às características epidemiológicas da distribuição de câncer nessa população.

Em seus territórios tradicionais, os povos indígenas já estão em contato permanente com os técnicos da Secretaria de Saúde Indígena (SESAI). Portanto, o subsistema de atenção à saúde indígena está inserido nos processos de saúde-doelecimento em nível local. Estes técnicos acompanham indígenas doentes na cidade de Boa Vista-RR, CASAI e hospitais.

Assim, obtivemos alguns dados, ainda que tímidos, do período de 2005-2009, gentilmente cedidos pela enfermeira responsável pela Saúde Indígena Hospitalar no Hospital Geral de Roraima (HGR), único hospital de referência em alta complexidade da região (Tabela 2).

Neoplasia \ Ano	2005	2006	2007	2008	2009
PRÓSTATA	4	10	16	12	8
COLO DO ÚTERO	5	9	17	32	67
PULMÃO	1	-	-	1	-
LARINGE	1	-	-	-	-
MAMA	-	2	3	3	8
LEUCEMIA	-	2	-	-	4
PELE	-	3	1	1	1
RIM	-	-	-	1	-
ESTÔMAGO	-	3	-	-	-

Tabela 2 – Número de casos de câncer registrados entre indígenas que procuraram o Hospital Geral de Roraima.

Fonte: Pesquisa de dados pertencente ao cadastro HGR-RR (Saúde Indígena Hospitalar) Junho – 2012.

Os dados estatísticos referentes à população indígena (cânceres) ainda não são organizados, nesses centros visitados. Talvez a preocupação com enfermidades infecto-contagiosas e mesmo as crônicas, fazem com que esses dados sejam “secundários” em seus registros. Avaliamos a maioria dos prontuários dos pacientes que foram “caracterizados” como portadores de câncer da próstata e nos chamou a atenção que o diagnóstico foi baseado na admissão de internação hospitalar, não por meio de um relatório sinóptico do exame anatomopatológico. Isso reforça a hipótese de uma subnotificação dos únicos dados obtidos referentes aos indígenas.

6.1 FATORES DE RISCO PARA O CaP

Inúmeros estudos relacionaram o desenvolvimento do CaP aos mais diversos fatores de riscos, dentre eles, fatores genéticos hereditários, hormonais, fatores de crescimento, exposição ambiental, ocupacional e comportamento dietético (14,15,16). Contudo, os principais fatores de risco comprovadamente associados ao desenvolvimento desta neoplasia são: idade avançada, etnia, predisposição familiar e alguns fatores ambientais, principalmente relacionados à dieta (17).

Idade. Em um aspecto, o câncer de próstata diferencia-se da grande maioria dos cânceres: o fato de não apresentar um pico de incidência, mas sim, uma elevação progressiva e contínua nas taxas de incidência com o avançar da idade. O envelhecimento é indiscutivelmente o fator isolado que está mais associado ao risco de desenvolvimento desta neoplasia (18). Considera-se o CaP uma lesão da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos em todo o mundo ocorrem a partir dos 65 anos de vida. Menos de 1% dos casos acomete indivíduos com idade inferior a 40 anos (<http://www.inca.gov.br>). A probabilidade de um homem com idade inferior a 40 anos desenvolver o CaP é de 1 em 10.000; em homens com idade entre 40 e 59 anos é de 1 em 103, e em homens na faixa etária de 60 a 79 anos é 1 em 8 (18). O CaP apresenta um amplo espectro de atividade biológica, explicado pelo fato de que o risco de um homem

com 50 anos de idade de desenvolver um CaP latente é de 40%; para um CaP clinicamente aparente é de 9,5% e para morte por esta neoplasia é de 2,9% (18).

Etnia. A incidência da neoplasia é variável entre as diferentes etnias, sendo mais rara entre os asiáticos, mais frequente e mais grave entre os negros e tem comportamento e incidência intermediária nos caucasianos (19). As concentrações séricas de PSA são distintas entre as raças (20).

Essas diferenças podem ser explicadas parcialmente pelo estilo de vida, mas existem peculiaridades genéticas que podem implicar em variações na incidência e comportamento do CaP (1).

O componente racial interfere de maneira significativa nas diferenças da prevalência do CaP observada nos diversos continentes. Os homens negros possuem maiores riscos de desenvolvimento se comparados aos homens brancos. Os afro-americanos têm incidência de 10 a 40 vezes superior àquela dos asiáticos, além de apresentarem, geralmente, estágios mais avançados da doença no momento do diagnóstico e maiores taxas de mortalidade (21).

História familiar. Os homens que possuem parentes de primeiro grau com CaP, apresentam risco adicional de duas a três vezes para o desenvolvimento desta neoplasia quando comparados com a população em geral (22). Histórico familiar de pai ou irmão com câncer de próstata antes dos 60 anos de idade aumenta o risco em 3 a 10 vezes em relação à população geral (17).

Dieta. A importância do componente genético na carcinogênese do CaP vem sendo estudada há muitos anos. Segundo um trabalho realizado por Albanes

(1987), indivíduos obesos apresentam um risco relativo de 1,25 vezes maior para o desenvolvimento desta neoplasia. Neste trabalho, também relatou uma incidência de CaP na população negra norte-americana 30 vezes superior a incidência desta neoplasia em Osaka (Japão) e 120 vezes superior à incidência em Shanghai (China), além de ter encontrado um aumento de 3 a 7 vezes na incidência desta enfermidade na primeira geração de japoneses e chineses nascidos nos Estados Unidos e, uma incidência de CaP superior em japoneses que habitam os centros urbanos do Japão, onde prevalece uma dieta tipicamente ocidental.

Mais recentemente, demonstrou-se que a taxa de incidência desta neoplasia na população japonesa que reside nos Estados Unidos é significativamente superior a dos japoneses que moram no Japão, sendo atribuída a este fato, a exposição a fatores de riscos próprios desta neoplasia típicos do mundo ocidental (ingestão excessiva de carne vermelha, alto consumo calórico associado à ingestão lipídica) e ainda não tão difundidos no oriente (23). Uma série de estudos de migração demonstraram a importância do estilo de vida e dos fatores ambientais no desenvolvimento do CaP (24,25). Na Índia e no Paquistão, o sítio primário mais comum de câncer é a cavidade oral (OMS, 2000). Contudo, Hossain *et. al* detectaram o CaP como sendo o mais comum (30%) entre os imigrantes indianos e paquistaneses que residem nos Estados Unidos(26). Esta sensível mudança no padrão epidemiológico do câncer nestas populações poderia ser associada aos fatores ambientais, principalmente dietéticos e distintos, aos quais estariam submetidos estes indivíduos.

Adlercreutz sugeriu uma relação protetora para o desenvolvimento do CaP de alguns componentes da dieta típica do homem mediterrâneo e asiático(27). Carências destes mesmos componentes na dieta dos ocidentais em geral, teriam contribuído de maneira relevante para uma maior incidência desta neoplasia nesta população. De fato, Fair *et al.* questionam se o CaP seria uma enfermidade nutricional (28). A evidente diferença geográfica na incidência do CaP em todo o mundo sugere que fatores dietéticos podem implicar de maneira significativa, corroborando de maneira a inibir ou ativar a complexa carcinogênese do CaP (29).

Sanchez *et al.* através de um estudo *postmortem*, constataram uma incidência semelhante de CaP microfocal ou latente em todo mundo, correspondendo a 3.58%, 8.82%, 14.28%, 23.80%, 31.7% e 33.3%, respectivamente para a terceira, quarta, quinta, sexta, sétima e oitava décadas de vida (30). Desta forma, provavelmente, os fatores ambientais, dentre eles talvez, o aspecto nutricional como o de maior influência, seriam os grandes responsáveis pela grande disparidade entre as incidências do CaP subclínico bem como a enfermidade clínica em todo o mundo.

Os lipídeos representam o componente dietético mais relacionado às grandes variações existentes na incidência mundial do CaP. Um fato indiscutível é a dieta do homem ocidental que, mesmo respeitando as particularidades regionais, tem nos lipídeos um componente fortemente presente, principalmente após a incorporação da cultura norte-americana do *fast food* (31).

Nguyen *et al.* relataram em estudos experimentais que os lipídeos isoladamente não influenciam na incidência mundial do CaP, entretanto, encontraram associação entre manifestação de CaP e a ingestão calórica total (32). Kolonel três anos antes, encontrou um incremento no risco relativo de mortalidade por CaP de 1,54 associado ao consumo *per capita* de lipídeos (33).

Os azeites vegetais não parecem incrementar o risco relativo para esta neoplasia e os cereais tendem a ter um efeito protetor (34). O consumo de frutas e vegetais ricos em carotenóides como tomates e cenouras e, leguminosas como feijão, ervilha e soja, vitaminas do tipo A, D e E, e minerais como o selênio diminuem o risco de desenvolvimento do CaP. A ingestão de grande quantidade de carne vermelha e derivados do leite são relacionados ao aumento da probabilidade de desenvolvimento do CaP. Aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, fator de crescimento análogo à insulina (*IGF-1*), consumo excessivo de álcool e tabagismo são tidos como responsáveis pelo aumento do risco (35).

6.2 Bases Moleculares para a Inter-Relação entre Fatores Ambientais e o Desenvolvimento do CaP

Uma susceptibilidade maior ou menor para o câncer advém da inter-relação entre os fatores ambientais de agressão às células prostáticas, chamados de fatores xenobióticos e fatores genéticos individuais capazes de neutralizar tais carcinógenos ambientais. O metabolismo desses xenobióticos ocorre graças à ação de uma série de enzimas oxidativas que podem ser didaticamente divididas em enzimas de fases I e II.

As enzimas de fase I inativam os carcinógenos ou, eventualmente, ativam alguns compostos de maneira a torná-los mais facilmente identificáveis pelas enzimas de fase II, consideradas principalmente protetoras uma vez que detoxificam estes agentes neutralizando-os ou eliminando-os (36). As figuras 7 e 8 ilustram as ações destas enzimas. Entretanto, uma série de polimorfismos existentes nos genes codificadores destas enzimas modificam a sua ação tornando-as mais ou menos ativas. Os polimorfismos genéticos das enzimas envolvidas na bio-transformação dos agentes carcinógenos são considerados como importantes fatores na gênese do CaP (37,38).

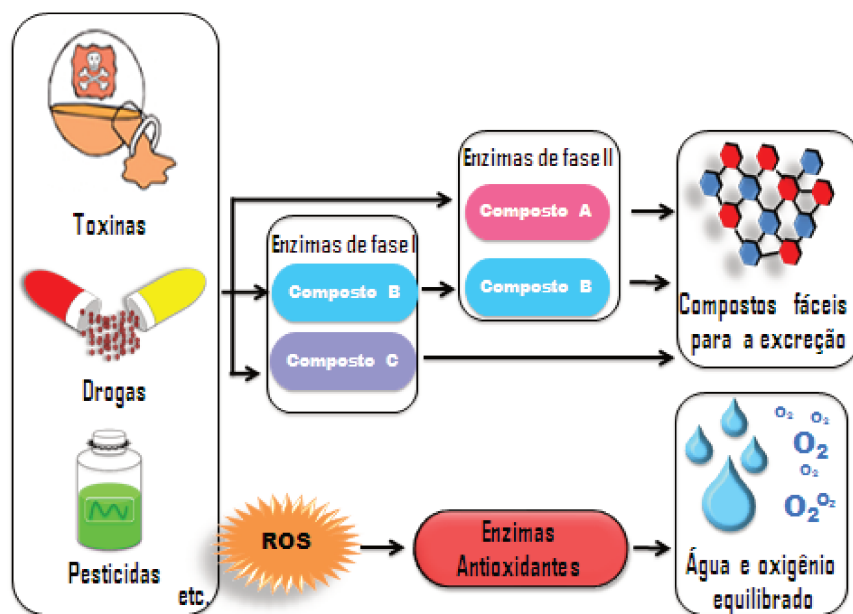


Figura 5 – Representação esquemática das enzimas de Fase I, II e antioxidante.

Fonte: Adaptado: http://lifecenter.sgst.cn/detoxiprot/enzyme_introduction.html (acesso 22/07/2012)

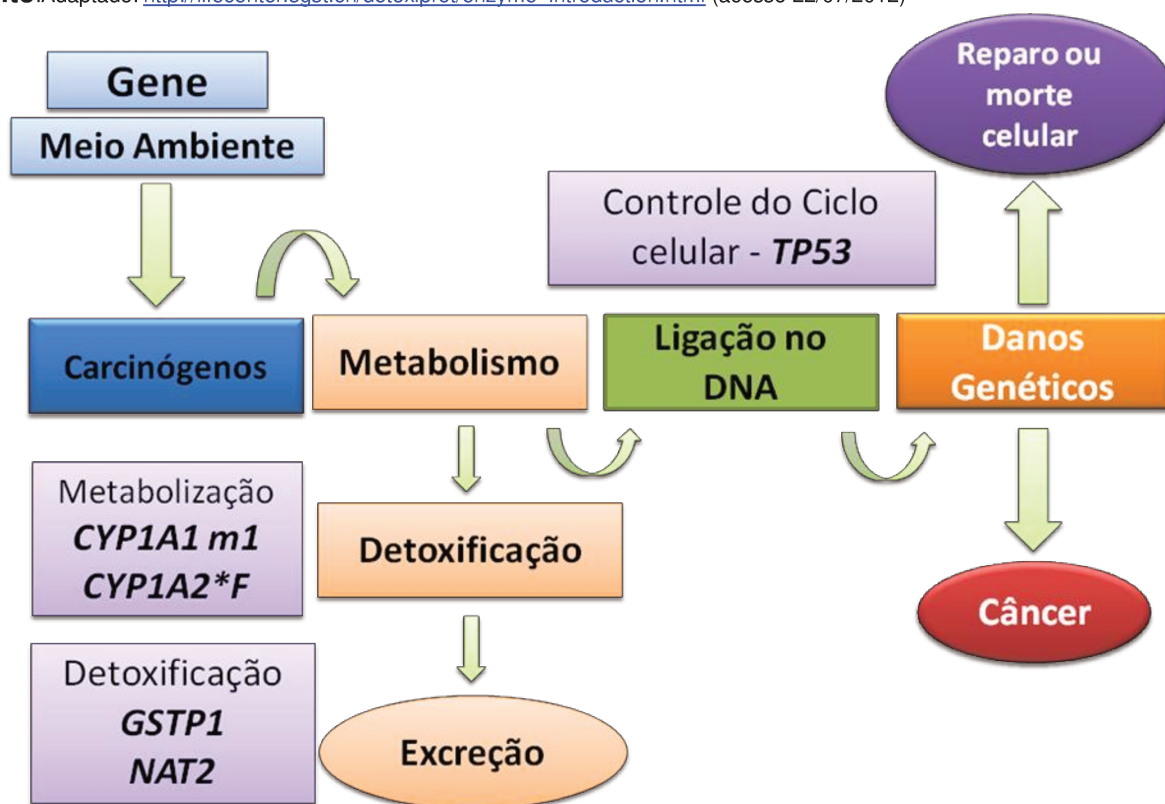


Figura 6 – Esquema do mecanismo de interação entre os diversos sistemas de detoxificação e de reparo do DNA.

Fonte: http://lifecenter.sgst.cn/detoxiprot/enzyme_introduction.html (acesso 22/07/2012)

6.2.1 O sistema Glutathione S-transferase

O sistema Glutathione S-Transferase (GST) consiste em um grande grupo multigênico de enzimas de detoxificação essencial para a proteção celular (39). Sua ação baseia-se na conjugação de xenobióticos com a glutathione. A conjugação com a glutathione, além de diminuir a reatividade, aumenta a solubilidade de xenobióticos hidrofóbicos e reduz a meia-vida desses compostos no organismo. Deste modo, o conjugado é transportado para fora da célula por uma bomba de efluxo de glutathione S-conjugada ATP-dependente e, a seguir, é eliminado através da urina e bile (39).

Estas enzimas catalisam e conjugam vários carcinógenos, drogas de ação terapêutica, toxinas ambientais e produtos de “stress” oxidativo que podem estar associados com a etiologia do CaP (40,41). Além disso, relacionam-se com a atividade catalítica de metabólitos endógenos e hormônios esteroides, importantes determinantes no desenvolvimento do CaP (42).

Atualmente, são conhecidas oito classes distintas de GST: *Alpha*, *Kappa*, *Mi*, *Omega*, *Pi*, *Sigma*, *Theta* e *Zeta*.

A expressão do gene *GSTP1* é associada ao desenvolvimento de uma série extensa de neoplasias, particularmente relacionadas ao tabagismo, incluindo tumores de cabeça e pescoço, mama, pulmão e próstata (43,44). Um polimorfismo envolvendo a troca de uma isoleucina por uma valina, resultando em uma substituição de aminoácido Ile/Val no exon 5 (I105V) produz 3 variantes alélicas,

as variantes em homozigose Ile/Ile e Val/Val e a variante em heterozigose Ile/Val. As variantes Ile/Val e Ile/Ile possuem estabilidade e atividade específicas menores do que as das enzimas que contém a isoforma Val/Val (45).

Estudos deste gene, em nosso centro de estudo (laboratório), mostram que este polimorfismo constitui um importante fator de risco para o câncer de tireoide (46).

Por outro lado, se prover proteção contra agentes carcinógenos é benéfico, a ação exagerada das GSTs pode conferir à célula resistência contra drogas e outros compostos que poderiam, eventualmente, ser utilizados no tratamento do câncer. Portanto, se por um lado, a atividade das GSTs pode beneficiar o organismo metabolizando substâncias nocivas e conferindo menor susceptibilidade às neoplasias, por outro, pode ser responsável pelo fracasso de um tratamento quimioterápico ao impedir a ação de drogas anti-neoplásicas.

Assim, a hiperexpressão de *GSTP1* causa resistência a diversas drogas anti-neoplásicas e a presença de polimorfismos no “locus” desse gene pode diminuir a eficácia terapêutica de quimioterápicos (47).

6.2.2 O Gene *TP53*

Carcinógenos que não são eliminados pelos sistemas de detoxificação podem danificar nosso material genético. A característica destes danos genéticos é que eles conferem uma vantagem de crescimento à célula danificada e lhe

permitem transmitir às suas células filhas esta vantagem, originando um clone de células que escapa dos controles normais de crescimento e diferenciação. No entanto, como regra geral, um único gene alterado, geralmente, não é capaz de conferir um fenótipo tumoral. São necessários vários danos genéticos que se adicionam e sobrepõem até levar a célula danificada a tornar-se independente dos controles do ciclo celular e capaz de escapar dos vários mecanismos de controle que detectam e reparam ou eliminam células danificadas, impedindo-as de passar para as células filhas tais danos (48). No ser humano, medidas indiretas baseadas na prevalência de tumores em diferentes faixas etárias permite inferir que são necessárias cerca de cinco a seis mutações sucessivas para que uma célula se torne maligna e agressiva (49).

De modo geral, considera-se que as anomalias genéticas ocorrem, ou são fixadas, durante a replicação do DNA ou mitose (50). Todos os dias milhões de células do organismo adulto normal se dividem. Uma mutação não detectada e/ou reparada adequadamente pode ser transmitida na divisão celular, iniciando a formação de um clone de células com vantagens sobre as demais. No entanto, possuímos uma série de mecanismos de detecção e defesa celulares contra estes danos. Uma extensa e ativa rede de genes é capaz de detectar mínimas anormalidades, como mutações em uma única base na sequência de DNA, corrigi-las ou, na impossibilidade de tal correção, impedir o prosseguimento do ciclo celular (48). As barreiras mais primárias ao desenvolvimento do clone e células tumorais são os próprios pontos de controle do ciclo de divisão celular. O gene

TP53 é um dos mais importantes componentes desta rede de mecanismos de defesa, por isso denominado de "guardião do genoma humano".

O gene *TP53* está localizado no cromossomo 17, na posição p13.1. Codifica a proteína p53 que é uma fosfoproteína nuclear com papel fundamental na regulação do ciclo celular, principalmente na transição de G0 para G1. Essa proteína é encontrada em concentrações muito baixas nas células normais, porém, em células danificadas, é expressa em grandes quantidades (51). Ele é um dos atores principais no controle da correta divisão celular, funcionando, em parte, como regulador da transcrição celular (52). O *TP53* é considerado um gene supressor de tumores, pois o tipo selvagem de *TP53* é capaz de inibir a transformação maligna de células e o crescimento de linhagens defeituosas, através de sua proteína normal (53,54).

O gene *TP53* também é importante na destruição de células que não podem ser reparadas. O próprio gene induz uma cascata de sinais que levam estas células a apoptose (55,56).

Mutações no gene *TP53* ou inadequado funcionamento da proteína p53 é observado em pacientes com vários tipos de malignidades, inclusive prostáticas (57). Nos casos de tumores avançados, observam-se mutações no *TP53* em 20-50% dos casos (58,59).

6.2.3 Polimorfismo do códon 72 de *TP53*

Estudos realizados por nosso grupo mostraram que indivíduos com o genótipo *Pro/Pro* têm uma maior chance de desenvolverem câncer de tireoide (46), enquanto que a presença de um genótipo *Arg/Pro* aumenta em 2,5 vezes o risco de câncer de ovário (60). Também se tem verificado uma associação do gene *TP53* com algumas doenças autoimunes, inclusive lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide (61,62). O gene está envolvido ainda na defesa do organismo contra agentes infecciosos ao impedir que células infectadas se dividam ou ao induzi-las a apoptose. Este mecanismo de ação pode ser particularmente importante em situações de imunossupressão, como demonstramos ao identificar maior risco de infecção viral em transplantados renais portadores deste polimorfismo (63).

Suzuki *et al.* (2003) reportaram que o genótipo *Pro/Pro* estava correlacionado com o risco para CaP em pacientes com história familiar no Japão (64). Ao contrário, Henner *et al.* (2001) sugeriram que o polimorfismo protegia do desenvolvimento de CaP (65).

Polimorfismos são descritos pela existência de pelo menos dois alelos em um loco em uma população, sendo que nenhum deles ocorre com frequência superior a 99%. Há vários tipos de polimorfismos, dentre os quais o número variável de repetições em tandem (VNTR) e os indel (inserção ou deleção de poucos pares de bases), porém os mais comuns são os SNPs (*single nucleotide*

polymorphism ou polimorfismo de nucleotídeo único), que consistem em troca, perda ou adição de um único par de nucleotídeos desde que a frequência na população seja superior a 1%.

No códon 72 de *TP53* foi reconhecido um polimorfismo de substituição do aminoácido arginina (*Arg*) pelo de prolina (*Pro*). Uma simples troca de base (de CGC para CCC) é responsável por tal mudança (66). O genótipo *Pro/Pro* possui até 15 vezes menos chance de provocar apoptose quando comparado ao *Arg/Arg* (67). A variante de *TP53* no códon 72 *Arg/Pro* é associada, às vezes de forma controversa, a vários tipos de malignidades humanas, como câncer de mama (58,68), cervical (69,70), pulmão (71) e em câncer esporádico de tireoide (72). A presença de variante *Arg/Arg* em homozigose é considerada um fator de risco para câncer cervical (73), enquanto os homozigotos *Pro/Pro* são relacionados ao aumento do risco de carcinomas nasofaríngeais (74), pulmonares (75) e hepatocelulares (76). O genótipo *Arg/Pro* está associado ao aumento da susceptibilidade em adenocarcinomas de pulmão induzidos pelo cigarro (77).

7. Avaliação de risco de câncer de próstata em nativos do extremo setentrional Amazônico

Os brasileiros formam uma das populações mais heterogêneas do mundo, que resulta de 500 anos de cruzamentos genéticos entre pessoas provenientes de três continentes: europeu (portugueses em sua maioria), africanos e ameríndios autóctones. Os índios contribuem de forma significativa para o perfil genético do

povo brasileiro. Uma análise feita para avaliar as origens genéticas dos brasileiros com amostras de diferentes regiões concluiu que os Ameríndios e Africanos contribuem com mais de 60% da linhagem matrilinear (análise de sítios específicos de DNA mitocondrial) (78).

A maioria dos estudos de prevalência do CaP no Brasil são em indivíduos das etnias branca e negra (79). Até o momento, ainda não foi conduzido nenhum estudo destinado a traçar um perfil genético de risco para CaP em populações indígenas da Amazônia brasileira. A homogeneidade de grupos indígenas nativos do extremo setentrional Amazônico, particularmente das populações mais isoladas, confere uma ótima oportunidade para avaliação da inter-relação entre variantes gênicas relacionadas com a gênese do CaP e a exposição a fatores de risco ambientais. Dentre esses fatores buscamos verificar a ocorrência do câncer da próstata em indígenas do Estado de Roraima e uma possível relação entre aculturação, alteração do peso corpóreo e o surgimento da enfermidade.

8. HIPÓTESES

Sabe-se que fatores ambientais interagem de forma importante com os fatores genéticos no aparecimento das doenças em geral. Entretanto, a base genética para o desenvolvimento do CaP e a forma como o ambiente pode participar, aumentando ou diminuindo a expressão de certos genes, ainda é obscura.

A população indígena pode possuir perfil genético diferente da população não-indígena e seu modo de vida peculiar pode atuar de forma a influenciar a susceptibilidade a doenças prostáticas ou atuar como fator protetor.

As evidências existentes sugerem que a incidência de CaP possa ser menor entre indígenas que mantêm hábitos de vida, particularmente dietéticos, mais saudáveis.

9. OBJETIVO

9.1. OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil prostático (peso ao toque retal) de grupos populacionais indígenas do estado de Roraima.

9.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar, comparativamente, o perfil prostático (peso ao toque retal, valor de PSA e testosterona sérico) entre as etnias indígenas estudadas.
2. Analisar o perfil genotípico de *GSTP1* e *TP53* códon 72 de grupos populacionais indígenas do estado de Roraima.
3. Analisar o risco de câncer de próstata nesse perfil populacional.

10. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Conduzimos um estudo prospectivo, de corte transversal, para analisarmos os polimorfismos do *TP53* códon 72 e *GSTP1* e sua possível relação com dados antropométricos e os hábitos de vida; avaliarmos a saúde prostática, através da concentração sérica de PSA e testosterona e, toque retal da população de índios do extremo setentrional brasileiro. Um grupo de não índios brasileiros habitantes da mesma região foi utilizado para comparação com a população indígena.

Todas as autoridades locais competentes foram comunicadas oficialmente (FUNASA e CASAI) a respeito do propósito desta pesquisa, atestando a sua ciência e autorização para execução do mesmo. Os indígenas foram incluídos no estudo após concordarem em participar do mesmo e assinarem o Termo de Consentimento Informado, conforme as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP.

10.1.1 CASUÍSTICA

Foram abordados, no período de março de 2010 a março 2011, um total de 228 indígenas admitidos na Casa de Saúde do Índio na cidade de Boa Vista (CASAI/RR) para tratamento ou acompanhamento de familiar do sexo masculino, com idade igual ou superior a 40 anos (Tabela 3).

Antecedendo-se a esta etapa, para a sensibilização dos participantes da pesquisa os indígenas assistiram a uma palestra ministrada pelo autor (MMLJR) acerca do câncer de próstata e a importância de sua detecção precoce, assim como, a grande relevância de se traçar o perfil antropométrico como um indicador de saúde dos povos indígenas. Nesta ocasião, os indígenas também foram esclarecidos sobre todas as etapas do projeto, assim como dos meios que seriam utilizados para a execução do mesmo. Todos os diálogos assim como o conteúdo dos termos de consentimento informado foram cuidadosamente traduzidos para o dialeto de cada etnia por voluntários e/ou funcionários da CASAI/RR.

Os indígenas foram submetidos a um questionário estruturado (Anexo1) para avaliação de condições de vida e de exposições ambientais. Neste questionário, os participantes expressavam sua etnia (auto-identificação) e respondiam perguntas quanto aos hábitos alimentares, rotina de vida e antecedentes pessoais (doenças mórvidas, perfil miccional, distúrbio androgênico, condições prostáticas, fumo, consumo de álcool e drogas). Em relação ao tabagismo (cigarro de palha, papel ou fumo de mascar), os participantes foram agrupados apenas em não fumantes e fumantes, para fins estatísticos, uma vez

que, os dados relativos ao número de cigarros fumados ou fumo mascado e tempo de uso de cigarro foram considerados pouco confiáveis.

Em seguida, os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica e foi realizada a coleta de material biológico (sangue) para análise dos polimorfismos de *GSTP1*, *TP53 códon 72*, dosagem sérica do PSA e testosterona. Finalmente, os indígenas foram submetidos a exame físico completo e ao exame retal digital.

Com finalidade de obter maior precisão dos dados, todos os questionários, a avaliação antropométrica e o exame retal digital foram coletados exclusivamente pelo autor da pesquisa (MMLJR).

Todos os participantes do projeto que tiveram contato com a comunidade indígena foram acompanhados por integrantes das comunidades e/ou pessoas relacionadas (enfermeiros, técnicos e tradutores) e aderiram a um comportamento respeitoso dos costumes e folclore local, conforme as resoluções do comitê de ética e respeitando a visão de mundo, os costumes, atitudes estéticas, crenças religiosas, organização social, filosofias peculiares, diferenças linguísticas e estrutura política, para não admitir exploração física, mental, psicológica, intelectual e social dos indígenas ou situações que coloquem em risco sua integridade e o bem estar físico, mental e social das comunidades.

10.1.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste trabalho apenas indivíduos do sexo masculino, com idade igual ou superior a 40 anos, admitidos ou acompanhantes dos indígenas admitidos na CASAI/RR, que espontaneamente concordaram com o propósito da pesquisa explicitada no Termo de Consentimento Informado.

Somente participaram indígenas cujos chefes de suas respectivas comunidades permitiram e atestaram com a assinatura de um termo de consentimento específico, o envolvimento no projeto, respeitando-se desta forma a hierarquia e as tradições de cada etnia.

No caso dos controles, os mesmos, assinaram o Termo de Consentimento Informado concordando com os propósitos da pesquisa previamente detalhada.

10.1.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos não indígenas e indígenas que possuíam história pregressa de CaP pessoal.

10.1.4. Controles

Obtivemos um grupo controle composto por 87 voluntários, sendo todos homens saudáveis, selecionados da população da região de Boa Vista - RR (Tabela 3), após assinarem o Termo de Consentimento Informado.

Tabela 3 – Características dos grupos estudados

Grupo	Idade (anos)				Raça		Tabagismo	
	Mín.	Máx.	Média	Mediana	Branca	Não branca	Sim	Não
Índios (n = 228)	40	91	54±12	52,5	-	-	78	150
Não Índios (n = 87)	18	86	41±15,3	39	66	21	9	78

Todos os controles foram classificados em brancos e não brancos. Dados das condições de saúde e história médica foram obtidos por entrevista usando um questionário padrão (Anexo 2).

10.2. MÉTODOS

10.2.1 Visitas a CASAI

O autor da pesquisa (MMLJR) juntamente com a coordenação da CASAI programavam as visitas no local de comum acordo. Tais visitas eram realizadas aos finais de semana, no período diurno, procurando respeitar os horários de rotina da instituição no intuito de não prejudicar o bom andamento de seus trabalhos.

A equipe de trabalho era composta por 1 médico urologista, 2 auxiliares de enfermagem, 1 enfermeiro e 1 acadêmico de medicina.

10.2.2 Coleta de Dados Demográficos /Antropométricos /Toque retal

Idade – As idades foram calculadas com base nos registros de nascimento fornecidos pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) por meio dos seus polos bases DSEI-Leste e DSEI-Yanomami.

Peso – Para as determinações de peso e estatura todos os indivíduos usavam roupas leves e permaneciam descalços. Todos foram pesados em balança tipo vertical, calibrada em gramas, digital (Filizola ®), com base de borracha antiderrapante, com capacidade para 150 Kg e precisão para 0,1 Kg certificada pelo Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro). A estatura de cada indivíduo foi medida em estadiômetro com precisão de 0,5 cm, com capacidade de aferição mínima de 0,80 cm e máxima de 2,20 m, afixado na própria balança.

O índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quételet foi obtido através da fórmula: $IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$.

Os indivíduos foram classificados segundo o IMC utilizando-se os pontos de corte recomendados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1985), com a finalidade de avaliar o estado nutricional de adultos, uma vez que, apresenta alta correlação com percentual de gordura corporal (80).

Foram utilizados os seguintes pontos de corte para a classificação dos indivíduos quanto ao IMC (WHO, 1995):

Baixo peso: $\text{IMC} < 18,5$

Normal: $\text{IMC } 18,5 - 24,99$

Sobrepeso: $\text{IMC } 25 - 29,99$

Obesidade: $\text{IMC } 30 - 34,99$

Obesidade Grave: $\text{IMC} \geq 40$

Circunferência Abdominal – Foi utilizada fita métrica inextensível de 1 cm de largura em dupla medição para todas as circunferências abdominais avaliadas. Para a tomada da circunferência, o paciente permanecia de pé, ereto, sem camisa, com os braços estendidos ao longo do corpo e os pés unidos. A fita era posicionada na cintura natural ou na menor curvatura entre o último arco costal e a crista ilíaca. O limite adotado para a normalidade corresponde ao intervalo de 94 - 102 cm no sexo masculino (81).

Tendo em vista as variações existentes entre os limites de normalidade estabelecidos em diversos trabalhos e a carência de parâmetros para a circunferência abdominal adequada à população indígena, foi estabelecido, no presente estudo, como o limite superior de normalidade para esta variável o valor de 90 cm. Esse é o valor adotado pela Federação Internacional de Diabetes para as populações sul-americanas, chinesas e do sul da Ásia (82) Tomando como pressuposto que os indígenas das Américas tiveram origem em povos asiáticos

que cruzaram o estreito de Behring, reforça-se a utilização desses valores para a população indígena estudada (82).

Tabagismo – As informações sobre o hábito de tabagismo foram obtidas através de questionário (Anexo 1). Foram feitas perguntas sobre o atual uso do cigarro ou não, bem como o tipo do mesmo (papel, corda ou fumo de mascar). Foram considerados fumantes aqueles indígenas que, na ocasião, adotavam diariamente o uso do fumo, em qualquer quantidade. Os que declararam ter abandonado o hábito de fumar há pelo menos dez anos, foram considerados como não fumantes.

Etilismo – As informações sobre o alcoolismo foram obtidas através do questionário (Anexo 1), a partir do conhecimento desse hábito nas culturas de cada etnia. Na população indígena a bebida alcoólica habitualmente ingerida é um preparado artesanal da fermentação da mandioca ou batata, conhecida como caxiri (um tipo de cachaça).

Toque Retal - O toque retal (TR) foi executado por um único examinador (MMLJR), a fim de aumentar sua acurácia na estimativa do peso glandular. O toque retal foi realizado em 98,2% dos casos (4 indivíduos não concordaram com a realização do exame).

Coleta das amostras

Para análise das concentrações séricas de testosterona e determinação do antígeno específico da próstata (PSA) total, assim como para a extração de DNA,

uma amostra de 10 mL sangue venoso periférico foi coletada no período da manhã (entre 8 e 9 horas) em tubos com EDTA e mantida sob refrigeração até o momento de serem transportadas para o Laboratório de Genética Molecular do Câncer (FCM-UNICAMP), por transporte aéreo, seguindo os critérios de acondicionamento de material biológico (embalagem tríplice rígida/primária, secundária e externa), preconizados pela UN 3373 (Agência Nacional de Aviação Civil - ANAC), local onde foram processadas.

Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído utilizando-se um protocolo padrão de fenol-clorofórmio, adaptado pelo Laboratório de Genética Molecular do Câncer (FCM-UNICAMP). Para verificar a pureza do DNA e a qualidade da extração feita, as amostras foram quantificadas pelo espectrofotômetro UV-Visível, marca *Picodrop Limited* (Cambridgeshire, UK). As amostras foram armazenadas em freezer -20°C até o momento do uso.

Técnica *TaqMan®* SNP Genotyping

A genotipagem dos dois polimorfismos propostos *GSTP1 codon 105* (rs1695) e *TP53 codon 72* (rs1042522), foi realizada através de ensaios *TaqMan®* SNP Genotyping (7500 Real Time PCR Systems). Tal técnica tem como base a estabilidade térmica do DNA de dupla fita. Em condições de alta estringência, essa estabilidade é suficiente para distinguir o DNA-alvo entre os pares de sonda. A hibridação só acontece quando ocorre o pareamento perfeito

entre sonda e DNA-alvo. Assim, podem ser construídas sondas específicas para cada alelo. O ensaio para genotipagem TaqMan® SNP Genotyping (Applied Biosystems, CA) constitui uma combinação da hibridação e da atividade exonucleásica 5' da DNA-polimerase, acoplada à detecção de fluorescência (83).

Os iniciadores e sondas foram obtidos pela TaqMan® SNP Genotyping. As sequências específicas das sondas foram: *GSTP1 codon 105* (C___3237198_20) e *TP53 codon 72* (C___2403545_10).

Os ensaios foram realizados em placa para 96 casos incluindo amostras (branco) como controles negativos, de acordo com as instruções do fabricante. Para a reação de amplificação foram utilizados: 2 µL de DNA genômico (10ng/µL); 2,5µL de TaqMan® Genotyping Master Mix (concentração final 1x); 0,25µL do ensaio (sonda e iniciadores) para concentração de 20x ou 0,125µL para concentração de 40x; e 0,25µL de H₂O milli-q para concentração de 20x ou 0,375µL para concentração de 40x, em um volume final de 5µL. Os seguintes ciclos foram utilizados na PCR: 2 minutos a 60°C, uma fase inicial de desnaturação de 10 minutos a 95°C, seguida por 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto. O *software* utilizado para análise foi “Sequence Detection Software”, versão 1.3 (Applied Biosystems, CA). As figuras 7 a 9 ilustram as variantes homozigóticas selvagens, homozigóticas polimórfico e heterozigotas, respectivamente, para o gene *GSTP1*; para os polimorfismos de TP53 códon 72 as apresentações dos dados são semelhantes. A figura 10 resume como são apresentados as discriminações alélicas da técnica TaqMan® SNP Genotyping.

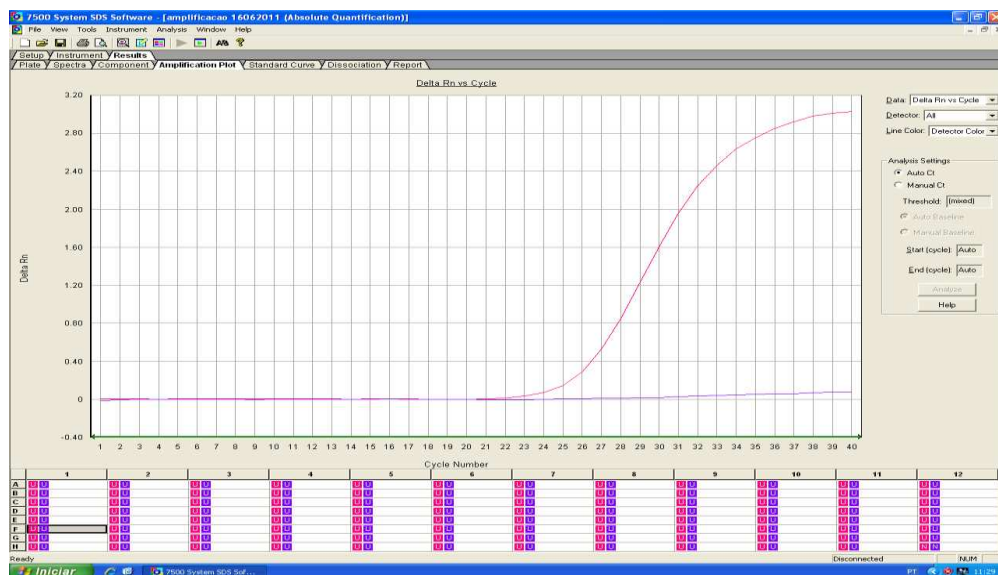


Figura 7: Resultado da técnica TaqMan® SNP Genotyping para o gene *GSTP1*. A curva em destaque indica que o indivíduo apresenta o genótipo homozigoto selvagem.

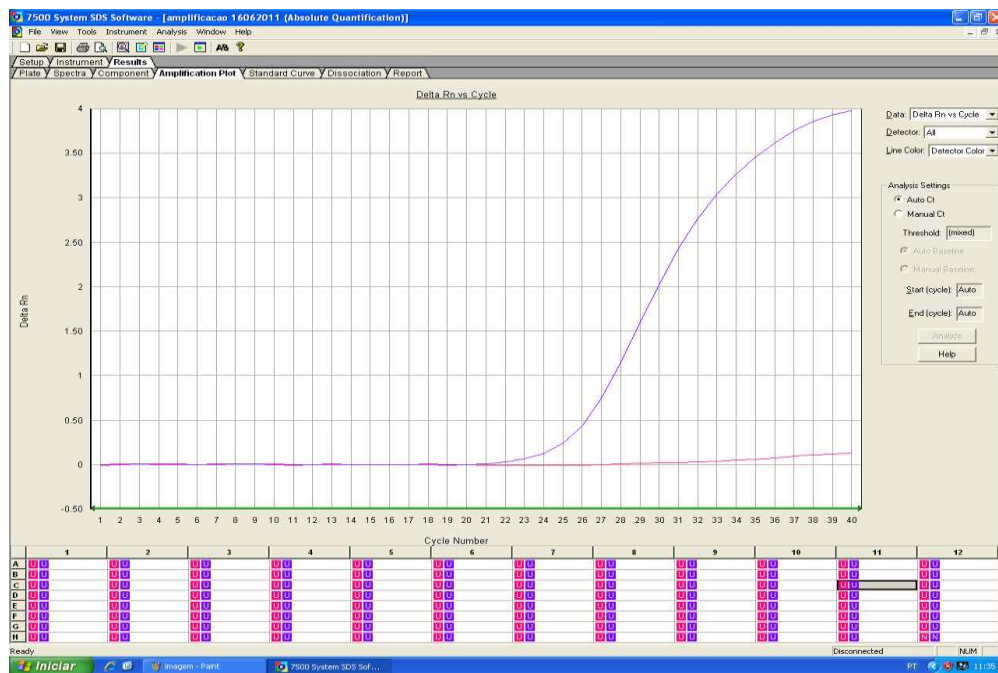


Figura 8: Resultado da técnica TaqMan® SNP Genotyping para o gene *GSTP1*. A curva em destaque indica que o indivíduo apresenta o genótipo homozigoto polimórfico

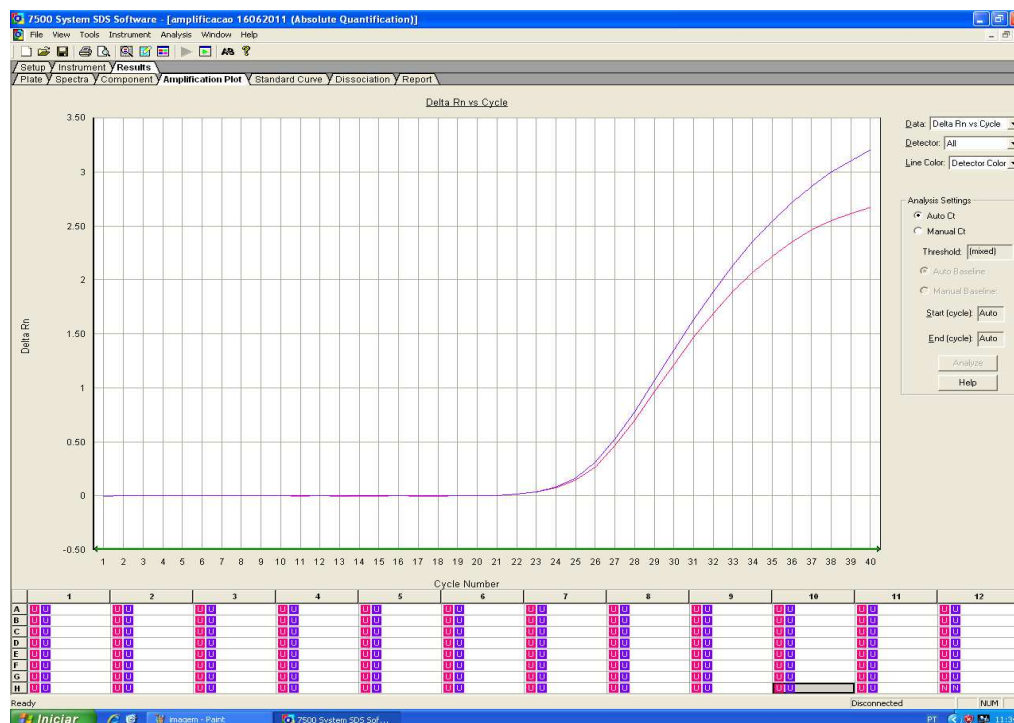


Figura 9: Resultado da técnica TaqMan® SNP Genotyping para o gene *GSTP1*. As curvas em destaque indicam que o indivíduo apresenta o genótipo heterozigoto.

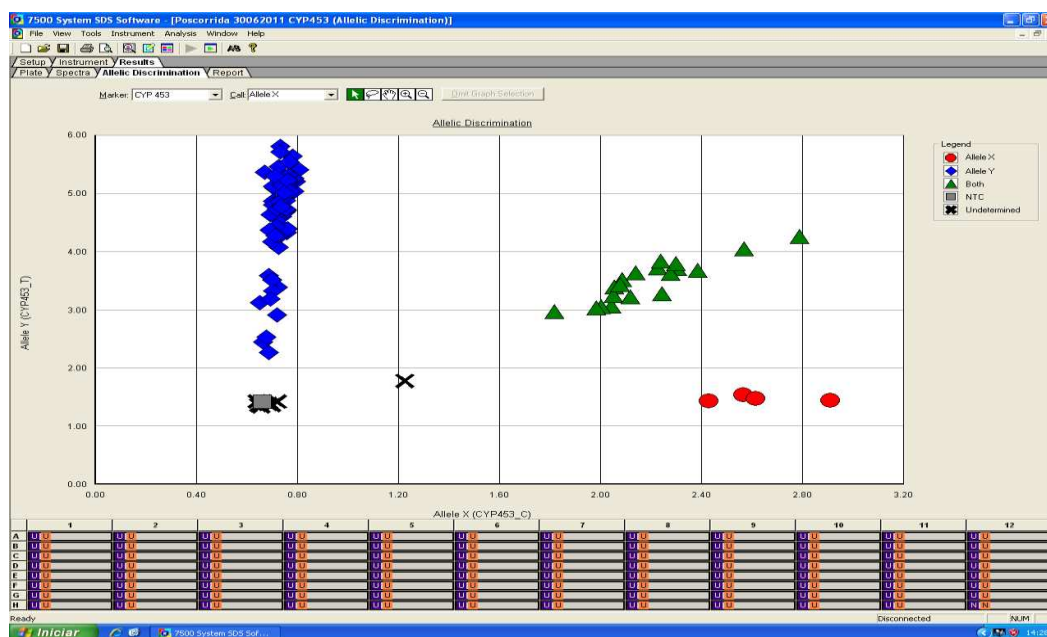


Figura 10: Esta figura representa a junção completa dos dados das amostras realizadas durante um ensaio. Em azul, observa-se as amostras homozigotas para o alelo T; em verde, as amostras heterozigotas; em vermelho, as amostras homozigotas para o alelo C, em preto, as amostras que não foram identificadas.

11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o registro e análise estatística das informações coletadas em fichas individuais, foi criado um banco de dados utilizando-se o programa Microsoft Excel 2000. Todas as variáveis de interesse foram categorizadas e estudou-se a presença de associação entre estas variáveis. Para isso foi feito o cruzamento das variáveis apresentadas em tabelas de dupla entrada. Os dados coletados e analisados foram incluídos em grupos étnicos, idade, peso, altura, IMC, circunferência abdominal, história de consumo de álcool e tabagismo, PSA, testosterona, e peso prostático (TR). Análises descritivas foram utilizadas para as variáveis clínicas e demográficas.

Foram elaboradas tabelas de frequência absoluta e relativa, juntamente com resultados de medidas de tendência central (média e mediana), medidas de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil) e intervalo (MedCalc, versão 11.3.3.0, Mariakerke, Bélgica). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do Qui-quadrado, conforme apropriado. Comparações de variáveis numéricas não normalmente distribuídas foram feitas pelo teste de Mann-Whitney, para comparações entre dois grupos, ou pelo teste de Kruskal-Wallis, utilizado para comparações entre três ou mais grupos.

Análise descritiva foi conduzida para as comparações entre os grupos de acordo com os dados de nosso interesse, tais como idade e grupo étnico (Macuxi vs. Yanomami). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para análise das variáveis

contínuas sem distribuição normal entre três ou mais grupos. Valores de $P < 0,05$ foram estatisticamente significantes.

Também analisamos os dados segundo as leis de Equilíbrio de Hardy-Weinberg para observarmos as frequências alélicas e genotípicas nos dados obtidos com a finalidade de caracterizar a dinâmica dos genes na população, buscando assim possíveis mecanismos que alteram a sua frequência gênica.

12. RESULTADOS

12.1. Caracterização da população estudada

12.1.2. Controles

Dados da Pnad (Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios), divulgados pelo IBGE em 2009 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), demonstram que o cenário em Roraima é de 53,7% de imigrantes. O Estado, mesmo localizado no extremo norte do país, possui como característica populacional uma grande miscigenação (Tabela 4), o que torna esta população controle interessante para a comparação genotípica com os indígenas estudados.

Tabela 4 – Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios – IBGE 2009. Modificada para demonstrar apenas dados do Estado de Roraima.

Unidades da Federação	População residente				
	Total	Naturalidade em relação ao município		Naturalidade em relação à Unidade da Federação	
		Naturais	Não naturais	Naturais	Não naturais
Brasil	191 796	116 003	75 792	161 526	30 270
Rondônia	1 531	631	899	818	713
Acre	705	499	205	618	87
Amazonas	3 455	2 336	1 118	2 979	476
Roraima	430	181	249	218	213
Pará	7 479	4 333	3 145	6 183	1 296
Amapá	640	414	226	477	163
Tocantins	1 316	620	696	905	411

Foram avaliados um total de 228 indígenas residentes no Estado de Roraima ou nos países com os quais o mesmo tem fronteiras (República Bolivariana de Venezuela e República Cooperativista da Guiana Inglesa). Os participantes pertenciam a 14 diferentes grupos étnicos, sendo o Macuxi e Yanomami os mais frequentes, representando 43,6 % e 14,5% da amostragem, respectivamente. A tabela 5 sumariza as etnias dos indivíduos avaliados.

Tabela 5. Etnia dos sujeitos avaliados.

Etnia	n (%)
Macuxi	99 (43,6)
Yanomami	33 (14,5)
Wapichana	21 (9,3)
Ingaricó	14 (6,2)
Patamona	12 (5,3)
Xirixana	12 (5,3)
Sanuma	10 (4,4)
Yekuana	13 (5,7)
Xiriana	4 (1,8)
Taurepang	3 (1,3)
Wai-Wai	3 (1,3)
Palimitheri	1 (0,4)
Sapará	1 (0,4)
Morari	1 (0,4)

*A informação sobre a etnia não estava disponível para 1 indivíduo da amostra.

A tabela 6 apresenta os dados demográficos, antropométricos e características clínicas de todos os indígenas incluídos no estudo.

Tabela 6. Características demográficas e clínicas dos 228 indígenas avaliados.

Característica	Valor ou n (%)
Idade, anos	
Intervalo	40 a 91
Média ± DP	54,69 ± 12,06
Mediana	52,5
Peso, kg	
Intervalo	36,35 a 89
Média ± DP	58,86 ± 9,29
Mediana	58,2
Altura	
Intervalo	1,40 a 1,75
Média ± DP	1,56 ± 0,06
Mediana	1,57
IMC, Kg/m²	
Intervalo	17,3 a 33,8
Média ± DP	23,94 ± 3,11
Mediana	23,9
Circunferência abdominal, cm	
Intervalo	62 a 110
Média ± DP	86,64 ± 8,25
Mediana	86
Tabagismo	
Sim	78 (34,2)
Não	150 (65,8)
Etilismo	
Sim	95 (41,7)
Não	133 (58,3)

Quando os parâmetros foram analisados de acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), observamos que 64,8% dos casos tiveram um valor de IMC considerado normal, variando de 18,5 a 25,0 kg/m², mas 29,5% tiveram sobrepeso (25,0 a 30 kg/m²). Valores correspondentes a obesidade ($\geq 30,0$ kg/m²) e baixo peso ($25,0 < 30,0$ kg/m²) foram observados em 3,5% e 2,2% da população estudada, respectivamente.

História de tabagismo foi reportada por 34,2% dos participantes, enquanto história de consumo de álcool foi referida em 42% dos indígenas.

No que diz respeito aos hábitos alimentares, observamos que mandioca (98,7%), peixes (95,2%) e caça animal (86,4%) foram os itens mais frequentemente reportados como consumidos pelos indígenas em suas refeições básicas, seguidos de farinha (41,7%), frutas, exceto banana (28,9%) e vegetais (27,2%). Carne bovina, frango e porco foram frequentemente reportados, porém o seu consumo não passou de 17,1%, 16,7% e 5,7% dos casos, respectivamente, enquanto 15,8% dos indígenas referiram ingerirem habitualmente bananas (Tabela 7).

Tabela 7. Dados referentes aos hábitos alimentares dos 228 indígenas avaliados

Hábito alimentar	n (%)
Caça	
Sim	197 (86,4)
Não	31 (13,6)
Peixe	
Sim	217 (95,2)
Não	11 (4,8)
Frutas	
Sim	66 (28,9)
Não	162 (71,1)
Banana	
Sim	36 (15,8)
Não	192 (84,2)
Farinha	
Sim	95 (41,7)
Não	133 (58,3)
Suíno	
Sim	13 (5,7)
Não	215 (94,3)
Vegetais	
Sim	62 (27,2)
Não	166 (72,8)
Mandioca	
Sim	225 (98,7)
Não	3 (1,3)
Frango	
Sim	38 (16,7)
Não	190 (83,3)
Gado	
Sim	39 (17,1)
Não	189 (82,9)

Devemos destacar que o termo “caça animal” aqui referido e adotado em nosso questionário refere-se à perseguição de um animal com o objetivo de abatê-lo. Os animais preponderantemente mais referidos pelos indivíduos do estudo (Yanomamis) foram: macaco, mutum (ave), anta, queixada (porco do mato), veado e aves em geral. Sendo que entre os Macuxis as caças são restritas a aves de pequeno porte (pombos, rolinhas e codornas), uma vez que os mesmos possuem seus animais de criação para subsistência (suinocultura, piscicultura, bovinocultura e avicultura).

12.2. Relação entre PSA, idade e peso prostático

A tabela 8 apresenta os dados referentes ao PSA e ao peso prostático da população indígena. Dois valores (*corte*) de PSA (2,5 ng/mL - valor padrão adotado e 0,52 ng/mL mediana encontrada na amostra) foram utilizados para ilustrar esses achados.

Tabela 8. PSA e peso prostático ao toque retal, de acordo com a faixa etária.

Fatores	Idade <50 anos	Idade ≥50 anos	P*
	Valor ou n (%)	Valor ou n (%)	
PSA	<i>N</i> =42	<i>N</i> =61	
≤2,5 ng/ml	42 (68,8)	52 (85,2)	0,00996*
>2,5 ng/ml	0	9 (14,8)	
PSA, ng/mL			
<0,52	26 (61,9)	25 (41,0)	0,0592**
≥0,52	16 (38,1)	36 (59,0)	
Peso prostático ao TR	<i>N</i> =92	<i>N</i> =132	
≤20	70 (76,1)	66 (50)	0,0001**
>20	22 (23,9)	66 (50)	

*Teste exato de Fisher

**Qui-quadrado

Ao toque retal, o peso prostático estimado variou de 10 g a 80 g, com a mediana de 20 g. Em 65 indígenas (28,5% da amostra total) foi possível analisar as concentrações séricas de testosterona, as quais demonstraram uma variação de 14.0 ng/dL a 889.0 ng/dL. Nenhuma associação significativa foi notada entre a idade, IMC, distribuição étnica, peso prostático ao toque retal com PSA ou níveis séricos de testosterona. Nenhum índio queixou-se de sintomas prostáticos.

As concentrações séricas de PSA foram avaliadas em 103 indígenas (45,2% da amostra total) e apresentaram uma mediana de 0.52 ng/mL, variando de 0.02 ng/mL a 14.0 ng/mL (Tabela 9). A maioria dos indivíduos (94,2%) apresentou valores do PSA abaixo de 4,0 ng/mL, com apenas 5,8 % dos casos

demonstrando PSA ≥ 4 ng/mL. Valores de PSA ≤ 2.5 ng/mL foram observados em 91,3% dos casos, enquanto concentrações acima de 2,5 ng/mL foram encontradas em 9 casos (8,7%).

Somente um indígena possuía PSA acima de 10 ng/mL (14 ng/mL). Esse caso merece comentário especial, pois o paciente era portador de sonda vesical de demora devido ao quadro de retenção urinária aguda. Após cirurgia (vídeo ressecção transuretral da próstata), o exame anatomopatológico demonstrou tratar-se de hiperplasia prostática benigna. Não tivemos o controle, subsequentemente, para nova dosagem de PSA.

No intuito de investigar as mudanças dos valores de PSA de acordo com a idade, como demonstrado na Tabela 9, os indígenas foram classificados em cinco grupos etários: 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80-89 anos.

Tabela 9. Níveis de PSA total de acordo com o grupo etário.

	Grupo etário (anos)				
	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79	80 a 89
	(N=42)	(N=24)	(N=20)	(N=11)	(N=6)
Nível PSA, ng/mL					
Intervalo	0.03 a 2.38	0.10 a 6.20	0.05 a 13.95	0.34 a 5.10	0.02 ta 4.91
Mediana	0.40	0.59	0.70	0.85	0.34
Média($\pm$ SD)	0.56 $\pm$ 0.53	0.93 $\pm$ 1.30	2.17 $\pm$ 3.54	1.38 $\pm$ 1.42	1.41 $\pm$ 1.99

*P=0.047 Teste de Kruskal-Wallis .

Não encontramos associação entre diferentes faixas etárias e as concentrações de PSA ($p=0.047$), possivelmente devido à amostra ser relativamente pequena.

Uma análise exploratória detalhada foi conduzida no sentido de avaliar diferenças entre as etnias mais prevalentes: Macuxi e Yanomami. Os resultados estão representados na Tabela 10.

Os Yanomamis apresentavam 81,8 % da sua população com IMC dentro da normalidade, 6 % com baixo peso ($IMC < 18,5$) e 12% de sobrepeso, não obtivemos indivíduos com obesidade. Enquanto os Macuxis apresentaram 54 % da sua população com IMC dentro da normalidade, 2% com baixo peso ($IMC < 18,5$), 39% de sobrepeso e 4% apresentavam obesidade (Qui- quadrado; $p<0.001$). Observamos ainda que quando comparados com os Yanomamis, os Macuxis eram mais velhos (média de idade de 57,7 vs. 50.0 anos; $P=0.002$), tiveram maiores valores de IMC (média IMC 24.8 vs. 21.4 kg/m^2 ; $P<0.001$) e maiores pesos prostáticos ao toque retal (mediana 20.0 vs. 15.0 g; $P<0.001$). Nenhuma diferença foi observada nos valores de testosterona ($P=0.207$) e PSA ($P=0.349$) entre as duas etnias.

Tabela 10. Comparação entre o Grupo étnico Macuxi e Yanomami.

Característica	Macuxi Valor ou n (%)	Yanomami Valor ou n (%)	Valor de P
Idade, anos	<i>n</i> =99	<i>n</i> =33	
Intervalo	40.0 a 91.0	40 a 73	
Média ± DP	57.7 ± 13.1	50.0 ± 9.7	0.002*
IMC, kg/m ²	<i>n</i> =99	<i>n</i> =33	
Intervalo	17.4 a 33.8	17.3 a 26.9	
Média ± DP	24.8 ± 3.2	21.4 ± 2.3	<0.001*
Peso Prostático – TR (g)	<i>n</i> =99	<i>n</i> =32	
Intervalo	10 a 45	10 a 30	
Mediana (IQR)	20.0 (15.0 – 30.0)	15.0 (15.0 – 20.0)	<0.001**
Testosterona total, ng/dL	<i>n</i> =34	<i>n</i> =8	
Intervalo	99.0 a 826.0	66.0 a 550.0	
Média ± DP	502.2 ± 177.7	414.4 ± 155.6	0.207*
PSA, ng/mL	<i>n</i> =54	<i>n</i> =11	
Intervalo	0.1 a 13.9	0.03 a 6.2	
Mediana (IQR)	0.6 (0.4 – 1.0)	0.48 (0.11 – 1.02)	0.349**

n= número de indivíduos com dados disponíveis. TR: toque retal; IQR: intervalo interquartile; PSA: antígeno prostático específico; DP: desvio padrão.

*T-test para amostras independentes

** Teste de Mann-Whitney

A Tabela 11 apresenta os resultados das dosagens de testosterona e PSA total, o resultado do exame de toque retal e a análise de polimorfismos de *TP53* códon 72 e em *GSTP1*. Dos 228 indivíduos da amostra, foi possível genotipar 204 (89,5%) para *TP53* códon 72 e 207 para *GSTP1* (90,8%), tendo o restante das amostra se deteriorado irremediavelmente no transporte de Boa Vista a Campinas.

Tabela 11. Características clínicas, laboratoriais e genotípicas dos sujeitos avaliados.

Característica	Valor ou n (%)
Testosterona, ng/dL (n=65)	
Intervalo	0,14 a 8,89
Média ± DP	4,95 ± 1,78
Mediana	4,72
Toque retal, gramas (n=224)	
Intervalo	10 a 80
Média ± DP	21,56 ± 8,74
Mediana	20
<i>TP53</i>, códon 72 (n=204)	
Arg/Arg (GG)	152 (74,5%)
Arg/Pro (GC)	42 (20,6%)
Pro/Pro (CC)	10 (4,9%)
<i>GSTP1</i> (n=207)	
Ile/Ile (A/A)	73 (35,3%)
Ile/Val (A/G)	95 (45,9%)
Val/Val (G/G)	39 (18,8%)
PSA, ng/mL (n=103)	
Intervalo	0,02 a 13,95
Média ± DP	1,10 ± 1,89
Mediana	0,52

O total de sujeitos para as variáveis é inferior a 228, pois essas informações não estavam disponíveis para alguns indivíduos. A: Adenina; Arg: Arginina; C: Citosina; DP: desvio padrão; G: Guanina; Ile: Isoleucina; Pro: Prolina; Val: Valina.

12.3. Perfil Genotípico de *TP53* códon 72 e *GSTP1* na população indígena

As Tabelas 12 a 15 mostram as comparações de algumas variáveis demográficas e clínicas com os polimorfismos de *TP53* códon 72 (Tabelas 12 e 13) e de *GSTP1* (Tabelas 14 e 15).

A tabela 12 apresenta as variantes de *TP53* códon 72 comparadas a algumas características clínicas. A etnia Yanomami não apresentou o genótipo homozigoto polimórfico Pro/Pro em nenhum de seus indivíduos, enquanto que a etnia Macuxi apresentou 2 indivíduos com esse genótipo.

Tabela 12. Características demográficas e clínicas, de acordo com a variante de *TP53*.

Fatores	Arg/Arg Valor ou n (%)	Arg/Pro Valor ou n (%)	Pro/Pro Valor ou n(%)	P
Etnia	<i>n</i> =151	<i>n</i> =42	<i>n</i> =10	
Macuxi	70 (46,4)	13 (30,9)	2 (20)	0,0637*
Yanomami	21 (13,9)	7 (16,7)	0	
Outras etnias	60 (39,7)	22 (52,4)	8 (80)	
Tabagismo	<i>n</i> =152	<i>n</i> =42	<i>n</i> =10	
Não	55 (38,7)	15 (35,7)	4 (40,0)	0,9674*
Sim	97 (63,8)	27 (64,3)	6 (60,0)	
Etilismo	<i>n</i> =152	<i>n</i> =42	<i>n</i> =10	
Não	65 (42,8)	16 (38,1)	7 (70)	0,1840*
Sim	87 (57,2)	26 (61,9)	3 (30)	
Idade, anos	<i>n</i> =152	<i>n</i> =42	<i>n</i> =10	
Intervalo	40,0 a 91,0	40,0 a 81,0	40,0 a 78,0	0,7303**
Mediana (IIQ)	52,0 (44,0 a 63,0)	54,5 (45,0 a 61,0)	56,0 (47,0 a 68,0)	

*Qui-quadrado; ***Kruskal-Wallis*. IIQ: intervalo interquartil; Arg: Arginina; Pro: Prolina.

A população com o genótipo Pro/Pro também demonstrou ser a que possui os valores mais baixos de PSA, como observado na tabela 13.

Tabela 13. Toque retal e PSA, de acordo com a variante de *TP53*.

Fatores	Arg/Arg Valor ou n (%)	Arg/Pro Valor ou n (%)	Pro/Pro Valor ou n (%)	P*
Toque retal (g)	<i>n</i> =148	<i>n</i> =42	<i>n</i> =10	
Mediana (IIQ)	20,0 (15,0 a 25,0)	20,0 (15,0 a 25,0)	25,0 (20,0 a 25,0)	0,3507
PSA, ng/mL	<i>n</i> =67	<i>n</i> =16	<i>n</i> =4**	
Mediana (IIQ)	0,53 (0,32 a 1,15)	0,45 (0,13 a 0,78)	0,32 (0,25 a 0,40)	0,0902

**Kruskal-Wallis*. Arg: Arginina; Pro: Prolina; IIQ: intervalo interquartil.

** a amostra pequena não permitiu a realização do teste de normalidade nesse grupo.

A tabela 14, onde apresenta as características clínicas em relação com as variantes de *GSTP1*, apesar de não haver significância estatística, a população estudada da etnia Yanomami apresenta 3 indivíduos com o genótipo Val/Val em comparação com os Macuxi e com os controles não indígenas nos quais tal genótipo aparece em 41% e 10,3%, respectivamente.

Tabela 14. Características demográficas e clínicas, de acordo com a variante de *GSTP1*.

Fatores	Ile/Ile Valor ou n (%)	Ile/Val Valor ou n (%)	Val/Val Valor ou n (%)	P
Etnia	<i>n</i> =73	<i>n</i> =94	<i>n</i> =39	
Macuxi	29 (39,7)	42 (44,7)	16 (41,0)	0,6513*
Yanomami	12 (16,4)	14 (14,9)	3 (7,7)	
Outras etnias	32 (43,8)	38 (40,4)	20 (51,3)	
Tabagismo	<i>n</i> =73	<i>n</i> =95	<i>n</i> =39	
Não	27 (37,0)	33 (34,7)	14 (35,9)	0,9553*
Sim	46 (63,0)	62 (65,3)	25 (64,1)	
Etilismo	<i>n</i> =73	<i>n</i> =95	<i>n</i> =39	
Não	37 (50,7)	38 (40,0)	15 (38,5)	0,2997*
Sim	36 (49,3)	57 (60,0)	24 (61,5)	
Idade, anos				
Intervalo	40,0 a 88,0	40,0 a 91,0	40,0 a 84,0	0,3975**
Mediana (IIQ)	50,0 (44,0-63,0)	53,0 (45,0-62,0)	55,0 (45,2-64,7)	

*Qui-quadrado; ***Kruskal-Wallis*. IIQ: intervalo interquartil; Ile: Isoleucina; Val: Valina.

Em relação ao perfil genotípico para *GSTP1*, os indivíduos com o genótipo Val/Val possuíam os valores mais baixos de PSA como observado na tabela 15.

Tabela 15. Toque retal e PSA, de acordo com a variante de *GSTP1*.

Fatores	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val	P*
	Valor ou n (%)	Valor ou n (%)	Valor ou n (%)	
Toque retal (g)	<i>n</i> =73	<i>n</i> =91	<i>n</i> =39	
Mediana (IIQ)	20,0 (15,0 a 25,0)	20,0 (15,0 a 25,0)	20,0 (15,0 a 30,0)	0,3490
PSA, ng/mL	<i>n</i> =33	<i>n</i> =41	<i>n</i> =16	
Mediana (IIQ)	0,41 (0,21 a 0,81)	0,60 (0,41 a 1,22)	0,35 (0,26 a 0,60)	0,0588

**Kruskal-Wallis*. Arg: Arginina; Pro: Prolina; IIQ: intervalo interquartil.

A Tabela 16 apresenta os resultados das comparações entre as etnias Macuxi, Yanomami e os “outros” grupos formados pelas etnias observadas na amostra. Os valores de PSA e peso prostático ao toque retal foram também analisados de forma categórica utilizando-se as medianas como valor de corte (0,52 para PSA; 20 g para peso prostático). Houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, IMC, e peso prostático. Não houve diferença significativa em relação às concentrações séricas de PSA e testosterona total.

Tabela 16. Características demográficas e clínicas dos participantes das etnias Macuxi, Yanomamis, e “Outras etnias”.

Característica	Macuxi Valor ou n (%)	Yanomami Valor ou n (%)	Outras etnias	P (Macuxi x Yanomami)	P (Macuxi x Yanomami x Outras etnias)
Idade, anos	<i>n</i> =99	<i>n</i> =33	<i>n</i> =95		
Intervalo	40,0 a 91,0	40 a 73	40,0 a 81,0		
Média ± DP	57,7 ± 13,1	50,0 ± 9,7	53,3 ± 11,0	0,002*	0,0034 [#]
Mediana (IIQ)	56,0 (47,0 – 65,0)	48,0 (42,5 – 55,7)	52,0 (44 - 60)		
IMC, kg/m²	<i>n</i> =99	<i>n</i> =33	<i>n</i> =95		
Intervalo	17,4 a 33,8	17,3 a 26,9	18,3 a 31,0	<0,001*	< 0,001 ^{&}
Média ± DP	24,8 ± 3,2	21,4 ± 2,3	23,3 ± 2,9		
Peso prostático TR (g)	<i>n</i> =99	<i>n</i> =32	<i>n</i> =93		
Intervalo	10 a 45	10 a 30	10 a 80,0		
Mediana (IIQ)	20,0 (15,0 – 30,0)	15,0 (15,0 – 20,0)	20,0 (15,0 – 25,0)	<0,001**	0,0014 [#]
Peso prostático TR (g)	<i>n</i> =99	<i>n</i> =32	<i>n</i> =93		
≤20	52 (52,5)	27 (84,4)	57 (61,3)		0,0058
>20	47 (47,5)	5 (15,6)	36 (38,7)		
Testosterona total(ng/dL)	<i>n</i> =34	<i>n</i> =8	<i>n</i> =23		
Intervalo	99,0 a 826,0	66,0 a 550,0	14,0 a 889,0	0,207*	0,390 ^{&}
Média ± DP	502,2 ± 177,7	414,4 ± 155,6	512,2 ± 185,0		
PSA (ng/mL)	<i>n</i> =54	<i>n</i> =11	<i>n</i> =38		
Intervalo	0,1 a 13,9	0,03 a 6,2	0,02 a 5,1	0,349**	0,3573 [#]
Mediana (IIQ)	0,6 (0,4 – 1,0)	0,48 (0,11 – 1,02)	0,41 (0,23 – 0,96)		
PSA (ng/mL)	<i>n</i> =54	<i>n</i> =11	<i>n</i> =38		
≤2,5	49 (90,7)	10 (90,9)	35 (92,1)		0,9734
>2,5	5 (9,3)	1 (9,1)	3 (7,9)		
PSA (ng/mL)	<i>n</i> =54	<i>n</i> =11	<i>n</i> =38		
<0,52	23 (42,6)	6 (54,5)	22 (57,9)		0,3306
≥0,52	31 (57,4)	5 (45,4)	16 (42,1)		

A Tabela 17 apresenta o resultado das análises univariadas considerando-se algumas características clínicas e demográficas e as categorias de PSA. Observamos uma associação entre o genótipo de GSTP1 e as concentrações séricas de PSA, predominando o genótipo homozigoto polimórfico em indivíduos com valores de PSA mais baixos ($p=0,0361$).

Tabela 17. Análises univariadas, de acordo com as categorias de PSA.

Característica	PSA <0,52 ng/mL Valor ou n (%)	PSA ≥0,52 ng/mL Valor ou n (%)	P
Idade, anos	n=51	n=52	
<50	26 (51,0)	16 (30,8)	0,0592*
≥50	25 (49,0)	36 (69,2)	
Idade, anos			
Intervalo	40,0 a 88,0	40,0 a 86,0	0,1401**
Média ± DP	53,7 ±13,2	57,4 ± 11,8	
IMC			
Intervalo	18,4 a 33,8	17,4 a 29,8	0,4265**
Média ± DP	24,2 ± 3,1	23,7 ± 2,9	
Etnia			
Yanomami	6 (11,8)	5 (9,6)	0,9728*
Macuxi + Outras etnias	45 (88,2)	47 (90,4)	
Peso prostático ao TR	51	52	
Intervalo	10 a 40	10 a 80	0,1049**
Mediana (IIQ)	20 (15,0- 25,0)	20 (15,0 – 30,0)	
Peso prostático ao TR			
≤20	37 (72,5)	30 (57,7)	0,1693*
>20	14 (27,5)	22 (42,3)	
TP53, códon 72	n=44	n=43	
Arg/Arg (GG)	31 (70,4)	36 (83,7)	0,0996*
Arg/Pro (GC)	9 (20,5)	7 (16,3)	
Pro/Pro (CC)	4 (9,1)	0	
GSTP1	n=46	n=44	
Ile/Ile (A/A)	20 (43,5)	13 (29,5)	0,0361*
Ile/Val (A/G)	15 (32,6)	26 (59,1)	
Val/Val (G/G)	11 (23,9)	5 (11,4)	

*Qui-quadrado

**teste-t

***Mann-Whitney

A Tabela 18 apresenta o resultado das análises univariadas considerando-se algumas características clínicas e demográficas e as categorias de peso prostático ao toque retal. Como esperado, observamos que indivíduos de faixa etária acima dos 50 anos possuíam peso prostático maior. Também notamos que as maiores médias de IMC relacionavam-se com os maiores pesos prostáticos. Encontramos nos Yanomami os pesos menores ao toque retal, bem como menores valores séricos de PSA comparados com Macuxi e outras etnias.

Tabela 18. Análises univariadas, de acordo com as categorias de peso prostático ao toque retal.

Característica	Peso ≤20 g	Peso >20 g	P
	Valor ou n (%)	Valor ou n (%)	
Idade, anos	<i>n=136</i>	<i>n=88</i>	
<50	70 (51,5)	22 (25,0)	0,0001*
≥50	66 (48,5)	66 (75,0)	
Idade, anos			
Intervalo	40 a 91,0	40,0 a 88,0	0,0015**
Média ± DP	52,8 ± 11,9	58,0 ± 11,8	
IMC	<i>n=136</i>	<i>n=88</i>	
Intervalo	17,3 a 33,8	17,4 a 33,5	0,0163**
Média ± DP	23,6 ± 3,1	24,6 ± 3,0	
Etnia	<i>n=136</i>	<i>n=88</i>	
Yanomami	27 (19,9)	5 (5,7)	0,0057*
Macuxi + Outras etnias	109 (80,1)	83 (94,3)	
PSA	<i>n=67</i>	<i>n=36</i>	
<0,52	37 (55,2)	14 (38,9)	0,1693*
≥0,52	30 (44,8)	22 (61,1)	
TP53, códon 72	<i>n=120</i>	<i>n=80</i>	
Arg/Arg (GG)	90 (75,0)	58 (72,5)	0,1280*
Arg/Pro (GC)	27 (22,5)	15 (18,8)	
Pro/Pro (CC)	3 (2,5)	7 (8,7)	
GSTP1	<i>n=126</i>	<i>n=81</i>	
Ile/Ile (A/A)	45 (35,7)	28 (34,6)	0,6746*
Ile/Val (A/G)	56 (44,4)	35 (43,2)	
Val/Val (G/G)	21 (16,7)	18 (22,2)	

*Qui-quadrado

**teste-t

A Tabela 19 apresenta as características da população de não-índios controles como idade, etnia, e hábitos tabagistas incluindo a análise de polimorfismos de *TP53* códon 72 e *GSTP1* dos indivíduos. A população controle apresenta a variante Pro/Pro em 12,6% dos casos e Val/Val em apenas 10,3%.

Esses dados foram utilizados para análise comparativa com os indígenas como demonstra a tabela 20.

Tabela 19. Características demográficas,clínicas e genotípicas dos indivíduos não-índigenas avaliados (controles).

Característica	Valor ou n (%)
Idade, anos (n=87)	
Intervalo	18,0 a 86,0
Média ± DP	41,1 ± 15,3
Mediana	39,0 (30,0 – 51,0)
Etnia (n=87)	
Branco (1)	66 (75,9%)
Não Branco (2)	21 (24,1%)
Tabagismo (n=45)	
Sim (1)	9 (20,0%)
Não (2)	36 (80,0%)
TP53 (n=87)	
Arg/Arg (GG)	37 (42,5%)
Arg/Pro (GC)	39 (44,8%)
Pro/Pro (CC)	11 (12,6%)
GSTP1 (n=87)	
Ile/Ile (A/A)	53 (60,9%)
Ile/Val (A/G)	25 (28,7%)
Val/Val (G/G)	9 (10,3%)

A Tabela 20 mostra a frequência das variantes de *TP53* códon 72 e *GSTP1* nas amostras de não-índios e índios analisadas. A comparação sugere que há uma diferença na frequência das variantes entre índios e não-índios com predomínio Arg/Arg (74,5%), Arg/Pro (44,8%); Ile/Val(45,9%), Ile/Ile (60,9%); respectivamente.

Tabela 20. Frequência das variantes de *TP53* e *GSTP1* em não-índios e índios.

Característica	Não-índios	Índios	P*
TP53			
Arg/Arg (GG)	37 (42,5%)	152 (74,5%)	<0,0001
Arg/Pro (GC)	39 (44,8%)	42 (20,6%)	
Pro/Pro (CC)	11 (12,6%)	10 (4,9%)	
GSTP1			
Ile/Ile (A/A)	53 (60,9%)	73 (35,3%)	0,0003
Ile/Val (A/G)	25 (28,7%)	95 (45,9%)	
Val/Val (G/G)	9 (10,3%)	39 (18,8%)	

*Qui-quadrado

A seguir representamos esses dados graficamente (Gráficos 1 e 2).

Os gráficos 1 e 2 ilustramos dados de *TP53* códon 72 e *GSTP1*, respectivamente, entre índios e não índios.

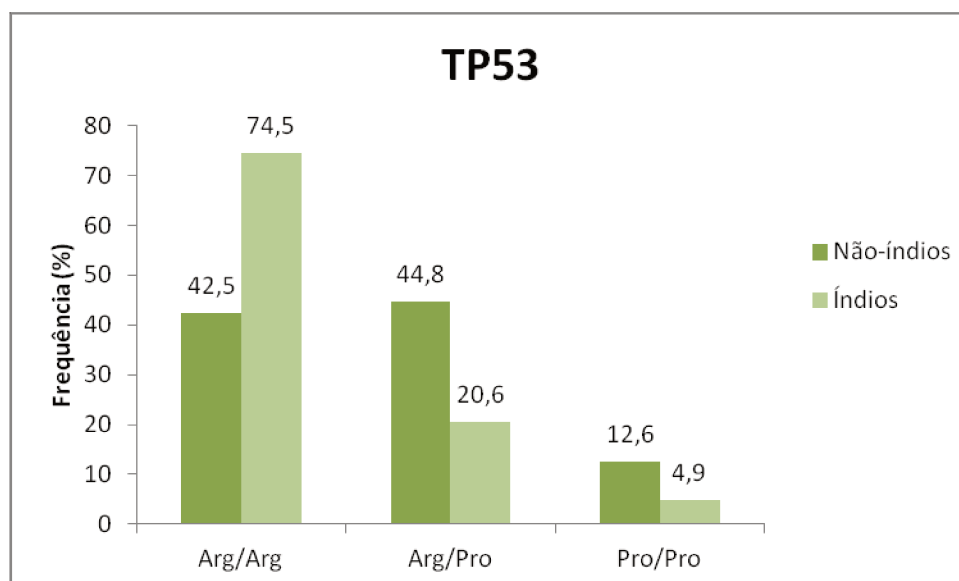


Gráfico 1. Análise da frequência das variantes de *TP53* (códon 72) nas amostras de não-índios e índios analisadas.

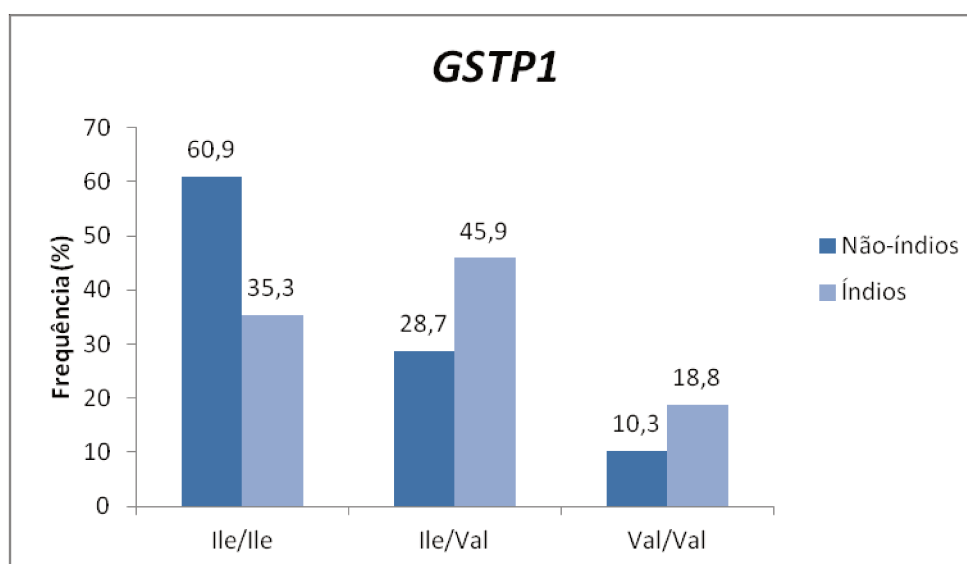


Gráfico 2. Análise da frequência das variantes *GSTP1* nas amostras de não-índios e índios analisadas.

Apresentamos abaixo os gráficos (3 e 4) que resumem os achados dos polimorfismos entre as etnias Macuxi, Yanomami e controles.

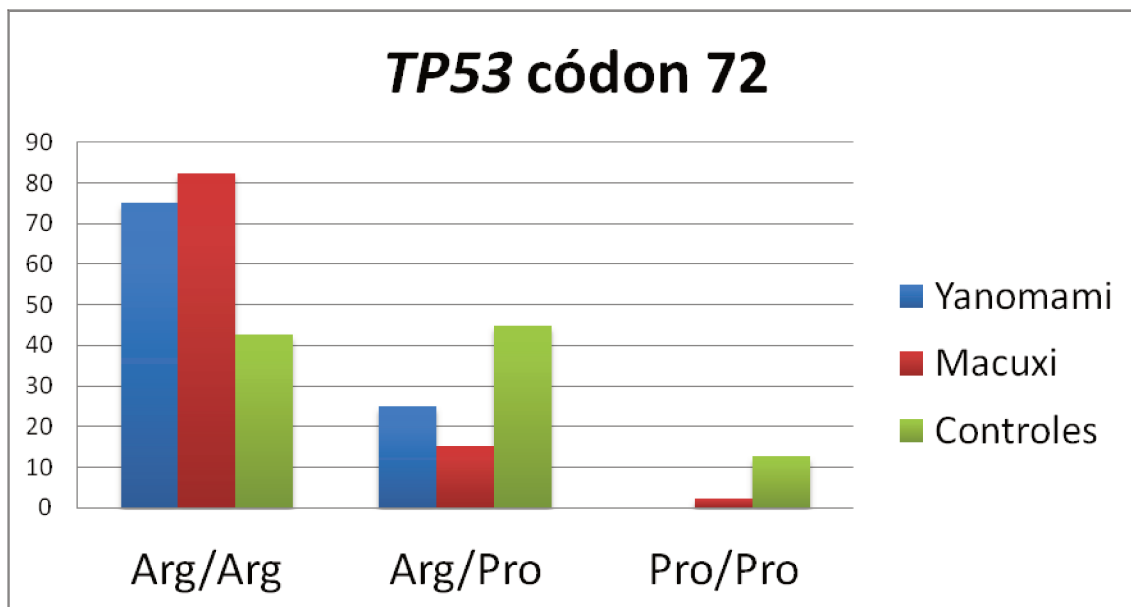


Gráfico 3. Análise da frequência das variantes de *TP53* (códon 72) nas amostras de índios Macuxi, Yanomami e controles.

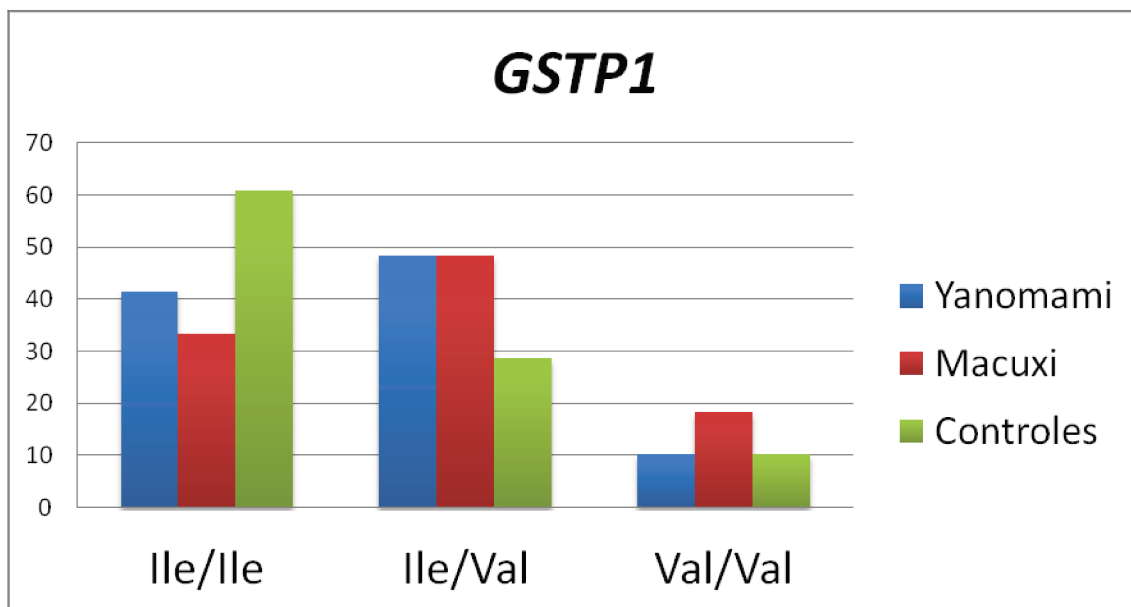


Gráfico 4. Análise da frequência das variantes de *GSTP1* nas amostras de índios Macuxi, Yanomami e controles.

13. DISCUSSÃO

No presente estudo, nós descrevemos o perfil prostático e antropométrico de 228 indígenas do extremo setentrional brasileiro. Esse estudo, portanto, oferece a oportunidade de avaliar atributos essenciais ou aspectos causais de conhecidos fatores de risco para o CaP, em um grupo étnico com baixa prevalência para câncer (84,85,86).

O estudo do padrão epidemiológico em habitantes de comunidades peculiares, como os da floresta Amazônica, difere daqueles de habitantes urbanos, tornando esta uma população atrativa para estudo da história natural do câncer prostático. É um grupo étnico bastante homogêneo quanto à distribuição de fatores de risco como padrão alimentar e atividade laborativa mais tradicionalista (pescadores, lavradores para subsistência e caçadores). Nossos dados demonstram que a população estudada apresentam pesos prostáticos pequenos, IMC mais próximos da normalidade e possuem hábitos alimentares distintos dos descritos para a população brasileira. Assim, quando comparamos também as populações entre si observamos que os indígenas da etnia Macuxis, apresentam maiores valores de IMC e maiores pesos prostáticos ao toque retal, quando comparados aos Yanomamis, mas possuem valores de PSA total e testosterona séricos semelhantes.

Diferenças raciais/étnicas influem na predisposição para o câncer de próstata, como demonstrado em vários estudos conduzidos no mundo, muitos deles explorando comparações com índios americanos (12,87,88). Dados de

prevalência e fatores de risco para neoplasia são atualmente escassos na população indígena brasileira. O nosso país é constituído de uma população com diversidade étnica e possui uma população indígena estimada em 818.000 indivíduos, representando 0,5% da população total (IBGE, 2010). Metade da população indígena é composta por homens e desses 22,3% estão acima de 40 anos de idade. Com aproximadamente 230 etnias distintas, 37,4% das comunidades indígenas estão localizadas na região norte brasileira sendo o estado de Roraima o líder do “ranking” já que 11% de sua população considera-se indígena (IBGE, 2010).

Vários estudos sugerem que ao longo das últimas décadas houve um aumento da prevalência de doenças crônicas na população indígena (89). Entre as doenças crônicas, o câncer possui um interesse particular. A incidência do câncer de próstata aumentou no Brasil nos últimos anos, o que pode ser atribuído ao aumento da expectativa de vida, melhoria dos métodos diagnósticos e registros nacionais, bem como o acesso ao sistema de saúde (INCA, 2012). No atual ano de 2012, estima-se que ocorrerão mais de sessenta mil casos novos de câncer prostático, representando 31% de todos os cânceres não cutâneos, diagnosticados nos homens no Brasil (INCA, 2012). A incidência do câncer de próstata é variável nas regiões brasileiras, sendo a região sudeste a que apresenta as mais altas taxas (78 caso/100.000), enquanto a região norte demonstra a taxa mais baixa (30 casos/100.000) (INCA, 2012). É de se especular se essa disparidade na estimativa do câncer prostático reflete as diferenças

raciais, biológicas, fatores socioeconômicos, aspectos ambientais ou o acesso aos serviços de saúde tanto para detecção como para o tratamento.

Muitos estudos têm demonstrado variações na incidência do câncer de próstata entre diversos países e etnias. Assim, por exemplo, os negros são os mais afetados, mesmo quando os dados são ajustados para o estilo de vida e fatores dietéticos de risco (90,91). A incidência para o CaP, ajustada para idade, foi demonstrada como sendo menor entre os homens brancos do que entre os nativos americanos/nativos do Alasca, hispânicos e asiáticos/ilhas do pacífico (90), já o norte da África e a Ásia possuem as menores incidências dessa enfermidade (92).

Os índios americanos possuem baixo risco para o desenvolvimento do CaP, mas a incidência e a própria mortalidade tem aumentado nessa população nas últimas décadas (1,12). Comparados com as taxas de incidência, as taxas de mortalidade são especialmente altas, o que parece estar associado ao diagnóstico tardio nesta população. Em um dos trabalhos pioneiros que descrevem o perfil epidemiológico dos índios americanos comparados com os brancos americanos, Dunham *et al.* (1973) identificaram que as neoplasias uterinas, de via excretora, vesícula biliar e glândula salivar foram mais prevalentes nos índios, enquanto tumores de pulmão e bexiga foram menos frequentes nessa população e o CaP, estômago, fígado, cólon e reto tinham uma prevalência similar entre os grupos. Em contraste com esse dados, Gilliland *et al.* (1998) encontraram diferentes padrões da incidência e mortalidade do CaP quando comparou índios americanos, negros, hispânicos do Novo México e não hispânicos brancos, tendo os índios a

menor taxa de incidência de todos os grupos. Como sugerido pelos autores, tendências distintas na incidência no CaP observada nos diferentes grupos étnicos podem refletir diferenças no rastreamento populacional do CaP e no acesso aos serviços de saúde(12). Muito embora essa explicação pareça plausível, não é possível garantir que a mortalidade e incidência aumentadas observadas em diferentes estudos são causadas pelo aumento da detecção da doença e não por um aumento real na prevalência (6).

Múltiplos fatores exógenos de risco podem contribuir para as disparidades de risco-relacionado, incluindo as diferenças alimentares, exposição e detecção da doença (93). O papel da dieta, atividade física, IMC e os padrões de migração tem sido o foco de muitos estudos que tentam explicar as disparidades encontradas entre países e grupos étnicos no desenvolvimento do câncer de próstata. A associação de risco significativa entre a ingestão de gordura saturada, mas não com o IMC ou atividade física e câncer de próstata, foi sugerido por Whittemore *et al.* (87) em um estudo de base populacional de caso-controle desta neoplasia entre os asiático-americanos (perfil de baixo risco), brancos (de alto perfil de risco) e Africano-Americanos (perfil de muito alto risco) que vivem nos Estados Unidos e Canadá. Uma associação entre câncer de próstata, ingestão de gordura saturada, IMC e atividade física foi encontrada em todos os grupos étnicos (87). Mais tarde, uma associação entre o tamanho do corpo, especialmente da relação cintura-quadril e o câncer de próstata foi demonstrado em indivíduos chineses (94). Neste estudo, os homens no quartil maior na distribuição de índices de relação cintura-

quadril ($> 0,92$) tiveram um risco quase três vezes maior em comparação com os homens no quartil mais baixo dos índices de relação cintura-quadril ($<0,86$) (94).

Nos homens, a testosterona é o principal andrógeno circulante e exerce um amplo papel na fisiologia masculina. No entanto, o seu produto de conversão, a dihidrotestosterona (DHT), parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento do CaP, alterando o crescimento do câncer e sua progressão (90,93). As concentrações elevadas de testosterona e DHT são sugeridos como fatores causais para o aumento de risco para o CaP, mas dados para suportar tal hipótese ainda são inconsistentes (93). Em nosso estudo, descobrimos que cinco dos 65 índios (7,7%) tinham concentrações séricas de testosterona muito baixas, definidos como <300 ng/dL e compatíveis com hipogonadismo (95). Teriam os indígenas brasileiros maior incidência de hipogonadismo e, portanto, menores concentrações de PSA e menores pesos prostáticos? Esta hipótese só poderá ser confirmada com ampliação do número de indivíduos estudados. Notamos que a média dos casos confirmados laboratorialmente, para os Yanomamis, foi mais baixa (414 ng/dL) em relação aos Macuxis (502 ng/dL), porém ainda dentro dos níveis da normalidade (350-1000 ng/dL). Os indígenas estudados não apresentavam sintomas clínicos (distúrbio androgênico do envelhecimento masculino - DAEM) e características sexuais secundárias de déficit hormonal (pilificação genital e corpórea diminuídos, sensibilidade peniana alterada à palpação, bem como alteração do volume testicular ao exame físico).

O diagnóstico precoce do câncer de próstata também é baseado no toque retal, que é realizado para verificar se há anormalidades quer seja no tamanho,

forma e consistência da glândula. Em nossa amostra, a mediana do peso prostático foi de 20,0 g, e 10,3% tinham um valor maior que 30 g; obtivemos um único caso de valor superior a 50 g (80 g). Observamos uma diferença, peculiar; no tamanho e consistência da glândula prostática ao toque retal dos índios comparados com os não índios. Nota-se uma glândula diminuída e de consistência mais fibroelástica, às vezes quase “imperceptível” ao toque retal na população silvícola. Na visão dos médicos especialistas em doenças da próstata é uma característica que não possui uma resposta única. Ao nosso entendimento, muito mais do que fatores hormonais isolados, os genéticos e acima de tudo a biodiversidade das espécies vegetais utilizadas pelos indígenas, como parte de sua dieta habitual, seriam os fatores preponderantes para essa característica, muito própria, dos nativos ao exame físico.

O exame de PSA é um instrumento importante para o diagnóstico precoce do CaP, embora a sua eficácia na redução da mortalidade ainda seja controversa (96). Além disso, ainda não há consenso sobre os limites do PSA a serem utilizados em diferentes populações (97). Nas últimas décadas, tem aumentado o interesse em investigar diferenças entre os grupos étnicos em relação às concentrações séricas de PSA, incidência de CaP e seus determinantes. Limiares nos valores de PSA de 4,0 ng/mL e 2,5 ng/mL foram utilizados para o rastreamento em homens e vários dados têm demonstrado o impacto desses dois valores na taxa de encaminhamento de pacientes para rastreamento no CaP (98,99). O PSA total e livre aumentaram com a idade em não hispânicos brancos, não hispânicos negros e mexicanos americanos (100). No presente estudo, a

análise das concentrações de PSA utilizando diferentes limites revelou que 5,8% dos participantes apresentaram valores de PSA total $\geq 4,0$ ng/mL e 8,7% tinham concentrações $> 2,5$ ng/mL. Apenas um participante tinha um valor de PSA > 10 ng/mL, valor esse em que a biópsia é altamente recomendável. Em concordância com outros estudos (101,102,103,104,105), um aumento nas concentrações de PSA com a idade foi observado em nossa população, indicando que a evolução do perfil do PSA entre os grupos etários é seguida pelos índios brasileiros. Sabe-se que a proporção da população afetada pela utilização de diferentes limiares varia com a idade (97), e que a incidência do CaP aumenta com o envelhecimento (90).

Em uma amostra de homens americanos sem história de CaP, concentrações de PSA acima de 4,0 ng/mL e 2,5 ng/mL foram encontradas em 5,7% e 17% dos casos, respectivamente, para os homens sexagenários e, em 1,5% e 2,4 %, respectivamente, para os homens na quarta década de vida (97). Concentrações aumentadas de PSA também foram relatados em 5 dos 22 nativos (23%) das comunidades Parkatejê e Kikatêjê observados por Arruda et al., uma prevalência semelhante à observada para os brancos americanos (6). Arruda et al. descreveram PSA e medidas antropométricas em 22 homens da comunidade indígena Parkatejê do estado brasileiro do Pará, cuja idade se presumia ser de maior de 50 anos. As concentrações de PSA total nesse estudo, variaram de 0,35 a 25,8 ng/mL, e PSA acima de 4,0 ng/mL foram detectados em três casos (13,6%), enquanto os valores entre 2,5 e 4,0 ng/mL foram encontrados em outros dois casos. Aproximadamente 70% dos indivíduos estudados por Arruda e colaboradores tinham um IMC ≥ 25 kg/m² e os autores postularam que a alta

prevalência de sobrepeso entre os indivíduos desta comunidade poderia resultar de mudanças em hábitos alimentares que ocorreram com o aumento do contato da comunidade com a civilização (ocidentalização). Contrastando com estas conclusões, o IMC apresentou um valor médio de $23,9 \text{ kg/m}^2$ em nossa amostra e, menos de 35% dos participantes apresentaram valores dentro dos intervalos de sobrepeso e obesidade ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Valores de IMC também foram reportados para os índios pertencentes a tribos Xavantes e Guaraní Mbya (106). Em índios da tribo Xavante, um valor de IMC médio de $27,1 \text{ kg/m}^2$ foi observado em 41,6% dos indivíduos com IMC correspondente a sobrepeso, enquanto 24,6% estavam dentro da faixa de obesidade (107). Análise do grupo Guaraní Mbya, que incluiu indivíduos mais jovens, revela um valor médio de IMC de $23,2\%$ e as prevalências de sobrepeso e obesidade de 15,6% e 3,9%, respectivamente (106). Questiona-se se os pontos de corte do IMC pode ser aplicado a diferentes etnias. Na presente análise, utilizamos as categorias recomendadas pela OMS, mas não podemos descartar o fato de que os limiares de IMC poderiam ser diferentes para os índios, como já foi demonstrado para os nativos da Polinésia, de acordo com Gugelmin *et al.* (107).

Com relação a análise da adiposidade abdominal expressa pela circunferência abdominal (C.A.) tem sido associado um risco três vezes maior para o câncer prostático e hiperplasia prostática benigna. Ressaltamos que o nível de corte adotado para essa análise nos estudos apresentados é de 102 cm (108,109). Em nossa casuística adotamos 90 cm como valor limite e não

obtivemos quaisquer relações com sintomas do trato urinário inferior (obstrutivos e/ou irritativos), bem como o câncer prostático.

Nossos dados, na população indígena estudada, corroboram com os resultados apresentados nos trabalhos europeus. Estudo de coorte holandês (110) avaliou 58.000 homens com seguimento de seis anos e não encontrou associação de IMC e câncer de próstata. Outro estudo conduzido com 87 homens portadores de câncer da próstata, em Portugal, demonstrou que 89% tinham sobrepeso e a metade dos pacientes possuía obesidade central (circunferência abdominal); muito embora as análises univariadas não demonstraram quaisquer associações entre IMC, obesidade central e escore de Gleason (111).

É também sugerido que os fatores genéticos podem desempenhar papel significativo no desenvolvimento do CaP (112,113). A frequência de polimorfismos em cinco genes distintos (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1* e *P53*) foi comparada em 257 índios de sete tribos indígenas sul-americanas que vivem no Brasil e no Paraguai. Os resultados deste estudo demonstraram que os indígenas sul-americanos, à semelhança da população chinesa, apresentavam haplotipo raro de *p53* (114). Nossos dados mostram que nenhum dos indivíduos da etnia Yanomami apresentou o genótipo Pro/Pro de *p53*, enquanto que, na etnia Macuxi somente dois indivíduos (2,02%) tinham o mesmo genótipo e oito indígenas de outras etnias (8,3%) o apresentavam. Estes valores contrastam com a frequência de Pro/Pro no gene *p53* observada na população controle do presente estudo (12,6%). Em relação aos dados de Granja e colaboradores (2004) podemos

observar uma semelhança entre a baixa frequência do genótipo Pro/Pro na população controle e uma frequência maior nos casos de câncer de tireoide, levando a concluir que nossa população indígena estudada apresenta pouco desse genótipo sem a frequência de câncer. Henner *et al.* reportaram que o genótipo Pro/Pro poderia estar relacionado à proteção contra o desenvolvimento do CaP nos caucasianos (65). Porém os dados ainda são controversos, pois Wu *et al.* Demonstraram que os genótipos Arg/Pro e Pro/Pro estavam relacionados com a susceptibilidade ao CaP em chineses (115), sendo o mesmo encontrado por Quiñones *et al.* em pacientes chilenos (116).

A baixa frequência do genótipo Pro/Pro nos índios ou a ausência deste genótipo na população Yanomami estudada pode ser explicada por alguns fatores que causam o aumento de homozigose que incluem o endocruzamento ou, como nos referimos na espécie humana, casamentos consanguíneos, aumentando assim a frequência de homozigose, pois os genes herdados podem ser oriundos de dois ancestrais e não de um único (117). Outro fator que pode estar influenciando nos dados desta população é a subdivisão da população em grupos isolados. O termo isolado é comumente empregado em genética para definir um conjunto humano que está separado dos outros por alguma barreira, seja ela geográfica, política, socioeconômica, religiosa ou cultural, que impede ou dificulta a troca de genes com outro conjunto, por intermédio do casamento de seus elementos (117). Nessa definição está implícito que na espécie humana também existem mecanismos de isolamento que impedem o intercâmbio de genes entre populações que vivem na mesma área geográfica. Nesse caso, portanto, somente

há alteração das frequências fenotípicas, mas não das gênicas (118). Segundo Wahlund (1928), se uma população for dividida em isolados grandes, o efeito do isolamento é semelhante ao dos casamentos consanguíneos, isto é, há aumento da frequência de homozigotos na população, chamado de efeito Wahlund. As populações de pequenos grupamentos isolados não conseguem manter um equilíbrio estável da distribuição genotípica, segundo a lei de Hardy e Weinberg. Nessas pequenas subpopulações, a variação aleatória das frequências gênicas ao longo das gerações pode provocar a eliminação ou, ao contrário, a fixação casual de um gene, independentemente de seu coeficiente seletivo. Em outras palavras, nos pequenos isolados, um gene com alto valor adaptativo pode desaparecer, enquanto outro, com baixo valor adaptativo pode ser fixado. Tal fenômeno é denominado por Freire-Maia (1974), de deriva genética.

Outra consideração que deve ser lembrada é o sistema de casamentos da população. Isto é, a frequência de casamentos monogâmicos ou poligâmicos. A população estudada em particular os Yanomami e Macuxi consideram-se autônomos nos planos políticos e econômicos e, seus membros preferem se casar entre si, desde que a demografia e as relações de parentesco o permitam. Além disso, deve-se levar em consideração a existência ou não de fatores que favoreçam o aumento da consanguinidade entre os cônjuges. Tanto a poligamia quanto o aumento da consanguinidade entre os cônjuges favorecem a queda da variabilidade genética (117).

Quando avaliamos os resultados do perfil genotípico de *GSTP1*, observamos novamente uma diferença entre a população indígena e a não indígena. As frequências dos genótipos variantes, Ile/Val e Val/Val, são superiores entre os indígenas, novamente levantando a hipótese dos fatores acima mencionados para p53 estarem relacionados a tal perfil genotípico. Destacamos ainda que entre os Yanomamis estudados, o genótipo homozigoto Val/Val só apareceu em três casos (7,7%) do total dos indivíduos estudados.

Um estudo de meta-análise que incluiu 11 trabalhos com análise genotípicas de *GSTM1*, *GSTT* e *GSTP1* (2.528 casos e 3.076 controles) concluiu que esses três polimorfismos não devem ser fatores importantes de susceptibilidade no CaP (119). Esse estudo não incluiu quaisquer referências, bem como citações de polimorfismos em populações indígenas.

Estudos realizados pelo nosso grupo, com relação aos polimorfismos de *GSTP1*, demonstram não haver correlação das variantes com a incidência para HPB e CaP (120). Em populações indígenas, apesar das múltiplas funções desse gene (*GSTP1*) notamos que há poucas informações sobre o seu papel no risco de CaP.

Os fatores ambientais e estilo de vida, especialmente mudanças na dieta, hábitos alimentares, são apontados como os contribuintes mais prováveis para as disparidades no risco de desenvolvimento do câncer de próstata entre diferentes regiões do Brasil e no mundo. As mudanças no estilo de vida e nos hábitos nutricionais têm um impacto importante, com um aumento de três a sete vezes na

incidência de CaP na primeira geração de japoneses e chineses americanos cujos pais migraram para os Estados Unidos (121). Estudos sugerem que as taxas de CaP se deslocam para as taxas encontradas no país visitado (91). No entanto, o impacto da dieta ainda é controverso. Dados relativos à situação nutricional indígena são particularmente escassos, mas sabemos que esta situação é influenciada em larga medida por transformações econômicas, sociais e culturais, assim como por alterações nas estratégias de subsistência, consumo de alimentos e padrão de atividade física às quais estas populações estão sujeitas. Ingestão de gordura animal e de carne vermelha tem sido associada ao aumento do risco para o câncer da próstata (122).

Em nossa amostra, o número de participantes por grupo étnico é relativamente pequeno, de forma que as estimativas de raça, etnia e comparações entre os grupos foram restritas a Macuxis e Yanomamis, grupos étnicos que tiveram os maiores números de participantes. Quando os grupos Macuxi e Yanomami foram comparados em análise exploratória, uma diferença significativa foi observada em termos de idade, IMC e peso da próstata. Macuxis eram mais velhos e tinham IMC e peso da próstata maiores comparado com os Yanomamis. Por outro lado, não foram detectadas diferenças entre PSA e as concentrações de testosterona, embora o número de participantes com os dados disponíveis para estes parâmetros, no grupo Yanomami, fosse pequeno. Diferenças observadas no peso da próstata e IMC podem estar relacionadas a diferenças de idade, mas também podem resultar de diferenças nos hábitos comportamentais e alimentares das duas etnias. O maior contato da comunidade Macuxi com a civilização não

indígena pode ter levado a mudanças nos padrões nutricionais, com a introdução de novos hábitos alimentares e comportamentos. Aqui vale destacar a sedentarização ligada à infraestrutura criada pelo próprio estado brasileiro que proporcionou para determinados grupos indígenas, incluindo os Macuxis, luz elétrica, gás de cozinha, água encanada, escola, postos de saúde e meios de transporte motorizados (barcos e motocicletas, por exemplo). Com isso, o estilo de vida destes indivíduos sofreu grandes transformações e houve a perda de suas tradições. Em especial, estes indivíduos experimentaram importante redução do esforço físico rotineiro.

Contrastando com isso, a distância geográfica dos centros urbanos pode ter contribuído para a preservação de hábitos alimentares e estilo de vida no grupo dos Yanomamis. Nessa etnia, todos os participantes comiam carne de caça e peixe, nenhum relatou comer carne de gado e apenas dois relataram o consumo de galináceo.

As diferenças encontradas no âmbito antropométrico entre as duas comunidades relacionam-se, em larga medida, a distintas trajetórias de interação com a sociedade civilizada envolvente, manifestas por amplas implicações potenciais no perfil de saúde/doença desses indígenas. Essa diferença do que diz respeito à ecologia-humana e nutrição é bem entendida quando avaliamos o mapa geográfico do Estado de Roraima com as suas estradas, relevo e proximidade de centros urbanos de cada área indígena aqui destacada. Há um pronunciado favorecimento desses pontos às áreas pertencentes aos Macuxis.

Esse estudo tem algumas limitações que podem ter afetado os resultados. Primeiro, considerando as diferenças culturais e as limitações de recursos, alguns exames foram realizados apenas em parte dos participantes. Embora isto possa ser uma limitação importante, as comparações entre os participantes com dados disponíveis para testosterona e PSA e aqueles sem dados para esses parâmetros não apresentaram diferenças significantes em idade, IMC, grupo étnico e peso da próstata, assim, sugerindo que os participantes com os dados disponíveis podem ser representativos de toda a população estudada.

Em segundo lugar, não foram avaliadas as concentrações de PSA livre, o que é recomendado como um teste complementar em casos selecionados. O que em nosso estudo não interferiu na interpretação dos resultados obtidos.

Como um terceiro ponto, a história familiar para o câncer de próstata é um dos fatores de risco para esta neoplasia, mas devido a razões socioculturais, informações relacionadas ao histórico familiar não puderam ser obtidas em grande parte da população do estudo, em especial entre os Yanomamis.

Também vale destacar a desproporção dos participantes de diversas etnias. Assim, analisamos 33 membros da etnia Yanomami, índios silvícolas e mais isolados, em contraste com a etnia Macuxi (n=99), índios aculturados em sua grande maioria. Outro fator interessante em nossos dados é a inclusão de um grupo composto por indivíduos de outras etnias (n=96) que habitam a área brasileira ou de fronteira, porém com pouco acesso ao sistema de saúde, como observado pelo número escasso dos mesmos, no censo da casa de apoio

referenciada. Este é um grupo heterogêneo e extremamente difícil de analisar, que merece melhor caracterização.

Também chamamos atenção para possíveis vieses nas interpretações das respostas às perguntas do questionário, traduzido por intérpretes da própria comunidade das etnias avaliadas.

Finalmente, é necessário lembrar que os testes laboratoriais empregados, bem como os valores antropométricos utilizados como referência nesse estudo são validados para não índios. De nosso conhecimento, intervalos da normalidade para os exames por nós realizados não existem para a população indígena.

Apesar de todas as limitações acima detalhadas, devido à escassez de estudos em populações indígenas do extremo brasileiro, o número de participantes do presente estudo foi superior ao trabalho de Arruda e colaboradores (2003), o único já conduzido em indígenas na região amazônica. Obtivemos um alto índice de participação, principalmente dos índios nativos (Yanomamis) sendo um importante e consistente cabedal de informações relativos a essas comunidades e que poderão servir de alicerce para implementação futura de medidas de saúde pública nestas populações.

Finalmente, não podemos nos furtar a algumas anotações pessoais. Notamos durante esse estudo a escassez de recursos econômicos direcionados a essas populações. As diferenças socioeconômicas e culturais entre as etnias estudadas implicam em alterações nos parâmetros antropométricos e até mesmo morfológicos. Essa impressão à ectoscopia poderá ser respondida com mais propriedade através de estudos direcionados para isso.

Talvez devido aos problemas de terra (conflitos territoriais, contaminação de rios com mercúrio devido ao garimpo ilegal) constantemente enfrentados pelos índios nessa região, nota-se uma mudança socioeconômica e comportamental do seu padrão alimentar, provavelmente imposto pela escassez de recursos em sua área nativa de subsistência. Por outro lado, esta população vem experimentando a introdução de vários insumos, como o açúcar, sal de cozinha, biscoitos recheados, refrigerantes, sucos artificiais, enlatados etc., por parte dos “invasores” de seus espaços, causando assim uma significativa mudança dietético-comportamental de algumas etnias, como os Macuxis.

Este estudo representa uma das maiores casuísticas de índios da Amazônia avaliados quanto aos aspectos urológicos, antropométricos e perfil genético de *P53* códon 72 e *GSTP1* até o momento. Apesar do nosso número restrito de controles (n=87), os resultados encontrados sugerem diferenças em relação ao perfil gênico dos índios, o qual, embora com amostra relativamente pequena, pode estar relacionado a padrões de risco/proteção que expliquem o peso prostático pequeno e a incidência relativamente baixa de doenças da próstata nestas populações. Novos estudos populacionais indígenas são necessários para que se possa mensurar e acompanhar as modificações epidemiológicas decorrentes do contato entre índios e não índios, a fim de traçar metas e ações em saúde, principalmente de cunho preventivo, direcionadas às novas realidades vivenciadas por esta população. Estes novos estudos poderão ainda revelar o impacto da herança de genes de detoxificação e de reconhecimento e eliminação de fatores tóxicos e de polimorfismos celulares, como *GSTP1* e *TP53*, no aparecimento das afecções prostáticas.

14. CONCLUSÃO

A população indígena estudada possui exame prostático preservado

Em resumo, concluímos que:

1. A próstata dos Yanomamis é mais saudável que as demais etnias avaliadas.
2. O perfil genético estudado mostra que os índios possuem apresentação distinta dos controles.
3. As baixas evidências de risco para o câncer de próstata nos indígenas estudados sugere que esta enfermidade possa ser menor nessa população.

15. APÊNDICE 1

Os indígenas de Roraima: do contato interétnico à mudança de paradigmas do médico pesquisador

O presente estudo evidenciou a peculiaridade da população indígena do norte do Brasil. Trata-se de uma população que apresenta peso prostático pequeno e hábitos alimentares, de vida, assim como perfil genético para genes que podem estar envolvidos no aparecimento de condições prostáticas singulares. Embora o número relativamente pequeno de indivíduos não tenha permitido o estabelecimento de associações estatísticas sólidas, ficou evidente a diferença entre populações mais e menos aculturadas.

A experiência adquirida através do contato com a saúde indígena, nesse período da pesquisa provocou o despertar do “médico social” que não havia sido previamente reconhecido no autor deste estudo. Pude sentir na prática a relação hierarquizada entre índios e brancos, não só no contexto do conhecimento geral como na “hegemonia”, da dominação da biomedicina nessa relação interétnica. O não respeito aos saberes e práticas da “medicina indígena” dificulta a plena relação de interação entre os dois universos complementares das ciências biológicas – a medicina mecânica, por nós adotada e a xamânica dos indígenas.

Ficou claro para este pesquisador, a partir da vivência adquirida nesse estudo, que a resolução dos problemas de saúde indígena, seja ela concernente às epidemias, ao alcoolismo, às doenças carenciais, à precária saúde bucal, às doenças tropicais, ou ainda à caracterização das doenças prostáticas ou de

outras condições mórbidas, foi deslocada do campo da biomedicina para um campo político, mais áspero e conflituoso. Resta assim a impressão de uma situação melindrosa no que diz respeito às condições de saúde indígena no extremo setentrional Amazônico, de difícil mudança por parte das autoridades competentes no panorama atual de nosso país.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gilliland, FD, Key,CR :Prostate cancer in American Indians,New Mexico 1969 to 1994.1998;J Urol, 159:893.
2. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. NEJM. 2003;349: 366-81.
3. Schulman CC, Ekane S, Zlotta RA: Nutrition and cancer prostate: Evidence or Suspicion? Urology.2001;58: 318-34.
4. Byers, T.: Nutrition and cancer among American Indians and Alaska Natives. Cancer.1996;78: 1612 1996.
5. Dunham, LJ, Bailar JC, 3rd Laguer, GL:Histologically diagnosed cancers in 693 Indians of the United States, 1950-65.J Natl Cancer Inst.1973;50:1119.
6. Arruda, HO, Vieira Filho, JPB, Ortiz, V *et al.*: PSA and anthropometric measurements among Amazon Indians: na evaluation of the Parkatejê community.Rev Saúde Pública.2003;37:624.
7. Ana Karina Silva da Rocha, Ângelo José Gonçalves Bós, Édison Huttner e Denise Cantarelli Machado. Prevalência da síndrome metabólica em Indígenas com mais de 40 anos no Rio Grande do Sul, Brasil.Rev. Panam. Salud Publica.2011;29 (1).

8. Cardoso, AM, Mattos, IE, Koifman, RJ: Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Guaraní-Mbyá population of the State of Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*. 2001;17: 345.
9. Romero Cagigal I, Ferruelo Alonso A, Berenguer Sánchez A. Diet and prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2003;27(6):399-409.
10. Gomes, R. Sexualidade Masculina e Saúde do Homem. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2003;n.3,v.8.
11. VanCleave TT, Moore JH, Benford ML, Brock GN, Kalbfleisch T, Baumgartner RN, et al. Interaction among variant vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor in relation to prostate cancer risk. *Prostate*. 2010;1;70(4):341-52.
12. Gilliland FD, Becker TM, Key CR et al. Contrasting trends of prostate cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, non-Hispanic whites, American Indians and blacks. *Cancer*. 1994;73: 2192.
13. Smole WJ. The Yanoama Indians: A Cultural Geography. Vol. 2. The Texas Pan American Series. 1976; 1st edn. University of Texas Press, 7-17.
14. Brawley OW, Knopf K, Thompson, I. The epidemiology of prostate cancer part II: the risk factors. *Semin Urol Oncol*. 1998;16:193.
15. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(3):340-7.

16. Grönberg H, Xu J, Smith JR, Carpten JD, Isaacs SD, Freije D et al. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. Cancer Res.1997;1;57(21):4707-9. Erratum in: Cancer Res.1998;Jul 15;58(14):3191.
17. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology.2003;62: 3.
18. Smith and Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition (Smith's General Urology). 2012. Edition: 18.
19. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, et al. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8(1):25–34.
20. William R. Carpenter, Daniel L. Howard, Yhenneko J. Taylor, Louie E. Ross, Sara E. Wobker, and Paul A. Godley. Racial differences in PSA screening interval and stage at diagnosis. Cancer Causes Control.2010;21(7): 1071–1080.
21. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA et al. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2000;9: 1335.
22. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis cancer: formulation of guidelines. Urology.1999;54:780-6.
23. De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. Tumori.1995;81(5):315-20.

- 24.Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? Epidemiol Rev. 2001;23(1):3-13.
- 25.Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA. 1997;15;278(15):1251-5.
- 26.Hossain A, Sehbai A, Abraham R, Abraham J. Cancer health disparities among Indian and Pakistani immigrants in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-based study from 1988 to 2003. Cancer. 2008; 15;113(6):1423-30.
- 27.Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1990;201:3-23.
- 28.Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? Urology.1997;50(6):840-8.
- 29.Morton MS, Turkes A, Denis L, Griffiths K. Can dietary factors influence prostatic disease? BJU Int. 1999;84(5):549-54.
- 30.Fu YM, Yu ZX, Li YQ, Ge X, Sanchez PJ, Fu X et al.Specific amino acid dependency regulates invasiveness and viability of androgen-independent prostate cancer cells. Nutr Cancer. 2003;45(1):60-73.
- 31.Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. Nutr Cancer. 1987;9(4):199-217.

32. Nguyen JY, Major JM, Knott CJ, Freeman KM, Downs TM, Saxe GA.
Adoption of a plant-based diet by patients with recurrent prostate cancer.
Integr Cancer Ther.2006;5(3):214-23.
33. Kolonel LN.Nutrition and prostate cancer.Cancer Causes Control.1996;
7(1):83-44.
34. Giovannucci E. Insulin like growth factor – 1 and binding protein – 3 and risk of
cancer. Horm Res. 1999;;51:34-41.
35. Schulman CC, Ekane S, Zlotta RA. Nutrition and cancer prostate: Evidence
or Suspicion? Urology.2001;58: 318-34.
36. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions.
Adv. Pharmacol.1997;43, 7-35.
37. Reszka E, Wasowicz W. Genetic polymorphism of N-acetyltransferase and
glutathione S-transferase related to neoplasm genitourinary system.
Minireview. Neoplasma.2002; 49:209-216.
38. Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms-potential risk
factors for breast and prostate cancer: a huge review. Am J
Epidemiol.2004;160:825-841.
39. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family:
regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer
chemoprotection and drug resistance. Crit Rev Biochem Mol
Biol.1995;30(6):445-600.

40. Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. IARC Sci Publ.1999;148: 231-249.
41. Thier R, Bruning T, Roos PH, Golka K, Ko Y, Bolt HM. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. Int J Hyg Environ Health.2003; 206:149-171.
42. Gsur A, Haidinger G, Hinteregger G, Bernhofer G, Schatzl G, Madersbacher S, Marberger M, Vutuc C, Micksche M. Polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTP1, GSTM1 and GSTT1) and prostate-cancer risk. Int. J. Cancer.2001;95: 152-155.
43. Stoker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves`disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. Thyroid.2002;12:305-311.
44. Oude Ophuis MB, Roelofs HMJ, Brandt PA, Peters WHM, Manni JJ. Polymorphisms of the glutathione S-transferase P1 gene and head and neck cancer susceptibility. Head Neck.2003;25:37-43.
45. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. J Biol Chem. 1997; 11;272(15):10004-12.

46. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpcao LV, Ward LS. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. *Cancer Lett.* 2004;16;210 (2):151-7.
47. Henderson CJ, McLaren A W, Moffat GJ, Bacon EJ, Wolf CR. Pi-class glutathione S-transferase: regulation and function. *Chem. Biol. Interact.* 1998, 111-112, 69-82.
48. Ward LS, Fagin JA. Molecular genetics of thyroid cancer: evidence that inactivation of tumor suppressor genes occurs at late stages of tumor progression. In: *Molecular and cellular pediatric endocrinology*. Humana Press Inc. 1998;201-211.
49. Weinberg R. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Research.* 1989;49: 3713-21.
50. Buyry N, Tigli H, Dalay H. P53 codon 72 polymorphism in breast cancer. *Oncol Rep.* 2003;10:711-714.
51. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Baranov E, Hoffman RM, Lowe SW. Dissecting p53 tumor suppressor functions in vivo. Cancer Cell. 2002; Apr;1(3):289-98.
52. Mendoza-Rodriguez CA, Cerbon MA. Tumor suppressor gene p53: mechanisms of action in cell proliferation and death. *Rev Invest Cl.* 2001; 53: 266-273.
53. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The P53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell.* 1989;57(7):1083-93.

54. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type P53. *Science*.1990; 249(4971):912-5.
55. Attardi LD. The role p53-mediated apoptosis as a crucial anti-tumor response to genomic instability lessons from mouse models. *Mutat Res*.2005;6;569(1-2):145-57.
56. Brown JM, Attardi LD. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nat Rev Cancer*.2005;5(3):231-7.
57. Henner WD, Evans AJ, Hough KM, Harris EL, et al. Association of codon 72 polymorphism of p53 with lower prostate cancer risk. *Prostat*.2001;49:263-266.
58. Buyry N, Tigli H, Dalay H. P53 codon 72 polymorphism in breast cancer. *Oncol Rep*.2003;10:711-714.
59. Booksteins R. Tumor suppressor genes in prostatic oncogenesis. *J Cell Biochem Suppl*.1994;19:217-223.
60. Morari EC, Lima AB, Bufalo NE, Leite JL, Granja F, Ward LS. Role of glutathione-S-transferase and codon 72 of P53 genotypes in epithelial ovarian cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2006;132(8):521-8.
61. Gagarina V, Gabay O, Dvir-Ginzberg M, Lee EJ, Brady JK, Quon MJ, Hall DJ SirT1 enhances survival of human osteoarthritic chondrocytes by repressing protein tyrosine phosphatase 1B and activating the insulin-like growth factor receptor pathway. *Arthritis Rheum*.2010;62(5):1383-92.

62. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between the p53 codon 72 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Lupus*. 2012;21(4):430-7.
63. Leite JL, Manfrinatto JA, Mazzali M, Ward LS. Polymorphisms at exon 4 of p53 and the susceptibility to herpesvirus types 6 and 1 infection in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2006;19(9):732-7.
64. Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Nakazato H et al. A p53 codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese. *J Biomed Sci*. 2003; 10:430-435.
65. Henner WD, Evans AJ, Hough KM, Harris EL, et al. Association of codon 72 polymorphism of p53 with lower prostate cancer risk. *Prostat*. 2001; 49:263-266.
66. Ara S, Lee PSY, Hansen MF, Saya H. Codon 72 polymorphism of the P53 gene. *Nucleic Acids Res*. 1990;18(16):4961.
67. Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC 3rd, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of P53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet*. 2003;33(3):357-65.
68. Langerød A, Bukholm IR, Bregård A, Lønning PE, Andersen TI, Rognum TO et al. The TP53 codon 72 polymorphism may affect the function of TP53 mutations in breast carcinomas but not in colorectal carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1684-8.

- 69.Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F et al.Role of p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer. Nature.1998;21:229-234.
- 70.Arbel-Alon S, Menczer J, Feldman N, Glezerman M, Yeremin L, Friedman E. Codon 72 polymorphism of p53 in Israeli Jewish cervical cancer patients and healthy women. Int J Gynecol Cancer. 2002;12(6):741-4.
- 71.Papadakis ED, Soutiltzis N, Spandidos DA. Association of p53 codon 72 polymorphismo with advanced ling câncer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes. Br J Cancer.2002;87:1013-1018.
- 72.Granja F, Morari EC, Morari J, Correia LAC, Assumpcao LVM, Ward LS. Proline homozygosity in codon 72 of P53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. Cancer Lett. 2004;210(2):151-7.
- 73.Qie M, Zhang Y, Wu J. Study on the relationship between cervical cancer and p53 codon 72 polymorphism. Hua Xi Ke Da Xue Xue Bao. 2002;33:274-275.
- 74.Tsai MH, Lin CD, Hsieh YY, Chang FC, Tasi FJ, Chen WC et al.Prognostic significance of the proline form of the p53 codon 72 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope.2002;112:116-119.
- 75.Wang YC, Lee HS, Chen SK, Chang YY , Chen CY. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism in lung carcinomas. Eur J Cancer.1999;35:226-230.

76. Yu MW, Yang SY, Chiu YH, Chinag YC, Liaw YF, Chen CJ. A p53 genetic polymorphism as a modulator of hepatocellular carcinoma risk in relation to chronic liver disease, familial tendency, and cigarette smoking in hepatitis B carriers. *Hepatology*.1999;29:697-702.
77. Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2000; 9:1037-1042.
78. Alves-Silva J, Santos MS, Guimarães EM, Ferreira ACS, Bandelt HJ, Pena S et al. The Ancestry of Brazilian mt DNA Lineages. *American Journal of Human Genetics*.2000;67: 444-461.
79. Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008; n.13,v.4,p.1337-1342.
80. Anjos LA. Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão de literatura. *Revista de Saúde Pública*.1992;26:431-436.
81. Lakka HM. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*.2002.
82. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em: www.idf.org/webdata/docs. A origem dos povos americanos. Disponível em: <http://www.funai.gov.br>.
83. De la Vega FM. Assessment of two flexible and compatible SNP genotyping platforms: TaqMan SNP Genotyping Assays and the SNPLex Genotyping System. *Mutat Res*.2005;573(1-2): p. 111-35.

- 84.Taborda WC, Ferreira SC, Rodrigues D, Stávale JN, Baruzzi RG.Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central.Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.2000; 7(2).
- 85.Fonseca AG, Silva de Araújo JA, Marques MC, Drosdoski FS, Fonseca Neto LO. Estudo epidemiológico do câncer de pênis no Estado do Pará, Brasil Rev Pan-Amaz Saude. 2010; 1(2):85-90.
- 86.Lima MG, Koifman S, Scapulatempo IL, Peixoto M, Naomi S,Amara MC. Fatores de risco para câncer de mama em mulheres indígenas Teréna de área rural,Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública.2001;17(5):1537-1544.
- 87.Whitmore AS,Kolonel LN,Wu AH et al. Prostate cancer in relation to diet,physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada.JNatl Cancer Inst.1995;87:652.
- 88.Henderson JA,Espery DK, Jim MA et al. Prostate cancer incidence among American Indian and Alaska Native men 1999-2004.Cancer.2008;113:1203.
- 89.Coimbra CE Jr, Chor D, Santos RV, Salzano FM. Blood pressure levels in xavante adults from the Pimentel Barbosa Indian reservation, Mato Grosso, Brazil. Ethn Dis.2001;11(2): 232-240.
- 90.Crawford ED.Understanding the epidemiology, natural history and key pathways involved in prostate cancer.Urology.2009;73:S4.
- 91.Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D. et al.: Human prostate cancer risk factors. Cancer.2004;101: 2371.

92. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers Bulletin of the World Health Organization.1984; 62 (2): 163-182.
93. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J et al. Human prostate cancer risk factors.Cancer.2004;15;101/:2371-490.
94. Hsing A W, Deng J, Sesterhenn IA. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2000;9: 1335.
95. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJL. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab,2006; 91:1995.
96. Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer. N Engl J Med.2011;365:2013.
97. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. J Natl Cancer Inst.2005;97:1132.
98. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA.1997;277:1452 – 5.
99. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate.1999;38:83– 91.

100. Lacher D A, Thompson T D, Hughes JP. Total, free, and percent free prostate-specific antigen levels among U.S. men. 2001-04. Adv Data. 2006;1.
101. Adelman M, Alan D, Mel P. In: Geriatria. 2004. Rio de Janeiro. Editor Revinter.
102. Collis GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. Br J Urol. 1993;71(4):445-50.
103. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. J Urol. 1993;150(6):1837-9.
104. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. J Urol. 1994;152(5 Pt 2):1737-40.
105. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. J Urol. 1995;153(4):1160-3.
106. Cardoso AM, Mattos IE, Koifman RJ. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na população Guarani-Mbyá do Estado do Rio de Janeiro. Cadernos de Saúde Pública. 2001;17: 345-354.
107. Gugelmin AS, Santos RV. Use of Body Mass Index to evaluate the nutritional status of Xavante Indigenous adults, Sangradouro-Volta

Grande,Mato Grosso State, Central Brazil.Cad.Saúde Pública.2006;22:1865.

- 108.Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1335-41.
- 109.Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity* 2006; 14: 172-9.
- 110.Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study.*Am J Epidemiol.* 2000; 151: 541-9.
- 111.Mehdad A, McBride E, Monteiro Grillo I, Camilo M, and Ravasco P. Nutritional status and eating pattern in prostate cancer patients. *Nutr Hosp.* 2010;25(3):422-427.
- 112.Li H, Tai BC. RNASEL gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis Clin Cancer Res. 2006;1;12(19):5713-9.
- 113.Akbari MR, Trachtenberg J, Lee J, Tam S, Bristow R, Loblaw A et al. Association Between Germline *HOXB13* G84E Mutation and Risk of Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.*2012;18,104 (14).
- 114.Gaspar PA, Hutz MH, Salzano FM. Polymorphisms of CYP1A1,CYP2e1, GSTM1, GSTT1 and *TP53* genes in Amerindians.*Am J Phys Antropol.*2002;119:249.
- 115.Wu HC, Chang CH, Chen HY, Tsai FJ, Tsai JJ, Chen WC.p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer. *Urol Int.*2004; 73:41-46.

116. Quiñones LA, Irarrázabal CE, Rojas CR, Orellana CE, Acevedo C, Huidobro C et al. Joint effect among p53, CYP1A1, GSTM1 polymorphism combinations and smoking on prostate cancer risk: an exploratory genotype-environment interaction study. *Asian J Androl*. 2006; 8:349-355.
117. Beiguelman B. In: *Genética de populações humanas*. / Bernardo Beiguelman. Ribeirão Preto: SBG, 2008. 235p.
118. Wahlund S. Zusammensetzung V. Populationen und Korrelationenscheinungen von Standpunkt der Vererbungslehre aus betrachtet. *Hereditas* 11: 65-106, 1928, cf. Li, C.C. *Population genetics*. 1972; Univ. Chicago Press, Chicago, 7a.
119. Ntasis SC, Polycarpou A, Ioannidis JP. Association of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:176-181.
120. Lima-Jr MM, Oliveira MNL, Granja F, Trindade ACG, Castro Santos LEM, Ward LS. Lack of Association of *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTO1*, *GSTP1* and *CYP1A1* Polymorphisms for Susceptibility and Outcome in Brazilian Prostate Cancer Patients, *Folia Biologica (Praha)*. 2008; 54, 102-108.
121. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol*. 1991; 30: 133.
122. Kolonel LN. Fat, Meat and Prostate Cancer. In: Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health Vol. 23, No. 1; USA; 2001.

17. ANEXO

17.1.PROTOCOLO DO PROJETO

PROTOCOLO

No.: _____

NOME: _____ IDADE: _____

ETNIA: ☐ YANOMAMI ☐ MACUXI ☐ OUTROS _____

ANTECEDENTES: ☐ HAS ☐ M
☐ TABAGISMO (FUMO/PALHA/PAPEL)
☐ TEMPO _____ CÂNCER _____
☐ ALCOOLISMO (PINGA/"ARTESANAL")
FREQUÊNCIA : _____
☐ CÂNCER FAMILIAR

SINTOMAS URINÁRIOS : ☐ SSINTOMATICO ☐ LUS (LEVE/ MOD./SEVERO)

DAEM : ☐ SIM ☐ ÃO

HÁBITO ALIMENTAR: ☐ PEIXE ☐ CAÇA _____ ☐ VERDURAS
☐ OUTROS _____

PESO: _____ Kg ALTURA: _____ cm IMC: _____ Kg/m²

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: _____ cm

PILIFICAÇÃO GENITAL/CUTÂNEA : ☐ PRMAL A ☐ ERADA

TESTÍCULOS (DIR.ESQ.) : ☐ MÉTRICOS A ☐ TERADOS (CONSIST./NOD.) _____

TR: _____ PSA T: _____ ng/ml

BIÓPSIA: _____ No. FRAGMENTOS POSITIVOS: _____

GLEASON: _____

PROPOSTA DE TRATAMENTO: _____

17.2. QUESTIONÁRIO DOS CONTROLES

QUESTIONÁRIO - CONTROLES

NOME: _____ IDADE: _____

Etnia: _____ Estado civil: _____ Grau de escolaridade: _____

Profissão: _____

HISTÓRICO MÉDICO

Você teve/tem histórico de alguma doença? Trata?

ANTECEDENTES FAMILIARES

Algum familiar próximo possui alguma doença da próstata? tireoidianas:

() Câncer da próstata

() Hiperplasia prostática

() Prostatite

Se alguém tem doença prostática, faz tratamento (toma remédio, faz acompanhamento, fez cirurgia, etc)?

Você tem algum parente próximo que apresentou câncer?

HISTÓRICO SOCIAL E HÁBITOS DE VIDA

Ingere bebidas alcoólicas?

() sim () não () atualmente não, já parei há (tempo em anos).

Que tipo de bebidas (destilado, cerveja)? Frequência:

É fumante? () sim. Fuma _____ cigarros por dia.

() nunca () atualmente não, já parei há(tempo em anos).

Quantas horas por dia você faz atividades físicas (como caminhar, correr, nadar, musculação, ou outras)? _____. Quantas vezes por semana? _____.

Patologia associada : HAS, DM, Colesterol, triglicérides, _____

17.3. CONSENTIMENTO CHEFE INDÍGENA

_____ (*nome do cacique*), chefe da tribo,
_____ (*aqui nome da tribo*), venho por meio desta consentir a realização do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DA INFLUENCIA GENÉTICO-AMBIENTAL NO RISCO PARA CÂNCER DE PRÓSTATA EM ÍNDIOS DA AMAZÔNIA RORAIMENSE” a ser realizada no Laboratório de Genética Molecular do Câncer – GEMOCA da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP com índios de minha comunidade. Acrescento ainda que o sangue coletado tenha apenas finalidade para o estudo em questão, não sendo, portanto utilizado para eventuais pesquisas futuras.

Desde que todas as pessoas que atuarem diretamente no projeto em contato com a comunidade indígena esteja acompanhado de integrantes das comunidades ou pessoas relacionadas e adotarem comportamento respeitoso dos costumes e folclore local, respeitando a visão de mundo, os costumes, atitudes estéticas, crenças religiosas, organização social, filosofias peculiares, diferenças linguísticas e estrutura política, e não admitir exploração física, mental, psicológica ou intelectual e social dos indígenas; ou situações que coloquem em risco sua integridade e o bem estar físico, mental e social das comunidades.

(Testemunha)

17.4. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

TERMO DE CONSENTIMENTO

Projeto de Pesquisa: Avaliação antropométrica, prostática e polimorfismos de TP53 e *GSTP1* em populações do extremo setentrional amazônico.

Pesquisador responsável: Dr. Mário Maciel de Lima Junior

Paciente ou Responsável pelo paciente

Sr (a) _____
_____ anos RG: _____ Prontuário: _____
Endereço: _____
Telefone: _____

Concordo em doar sangue para pesquisa de ácidos nucleicos e proteínas que podem estar envolvidas em doenças malignas e benignas da próstata. Fui informado pelo pesquisador responsável que o sangue será avaliado apenas para esse propósito da pesquisa; e o mesmo não será armazenado para futuras pesquisas. Sei que se trata de uma pesquisa científica e concordo em que os dados de meu caso, sejam registrados no meu prontuário médico, utilizados na pesquisa, sabendo que meu nome assim como meus dados clínicos e de laboratório não serão individualmente citados e que em nenhum momento meu diagnóstico ou tratamento serão prejudicados por tal doação. Também sei que esta pesquisa pode trazer benefícios para a cura ou tratamento das doenças prostáticas no futuro, mesmo que eu não me beneficie disso agora. Não terei nenhum gasto com a doação do meu material para esta pesquisa e sei que poderei cancelar minha decisão e deixar de participar em qualquer momento. Também não serei submetido a qualquer procedimento que não faça parte da rotina de meu tratamento normal, sob a orientação de meu médico habitual. Fui orientado ainda que terei todas as informações necessárias, sobre o meu quadro clínico, bem como as orientações para minha família e comunidade (aconselhamento genético).

Estou consciente da importância de minha participação da qual posso desistir em qualquer momento. Fui informado de que este projeto está aprovado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e Casa de Saúde do Índio de Roraima (CASAI-RR) sei que poderei obter todas as informações que desejar e necessitar no seguinte fone: (95) 3623-0174.

(NOME / IMPRESSÃO DIGITAL)

Mário Maciel de Lima Junior – Pesquisador Responsável.

Rua Levindo Inácio de Oliveira / Paraviana Boa Vista – RR / CEP:69307-272

e-mail: mmljr@uol.com.br/ FONE: (95)3623-0174

17.5. AUTORIZAÇÃO CASA DE SAÚDE DO ÍNDIO – CASAI (RR)

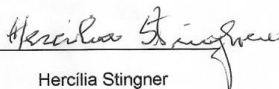
Boa Vista, 01 de março de 2010.

AUTORIZAÇÃO

Eu, Hercília Stingner, chefe CASAI-RR; venho por meio desta, autorizar a realização do projeto de pesquisa "Avaliação da influência genético-ambiental no risco para câncer de próstata em índios da Amazônia roraimense" a ser realizada na Faculdade de Ciências Médicas / UNICAMP, cujo pesquisador responsável é o médico urologista Dr. Mário Maciel de Lima Junior (CRM 97765 – SP / CRM 1094 – RR).

Acrescento ainda que todos os pesquisadores (pesquisador responsável e co-pesquisadores) que atuarem no projeto em contato com a comunidade indígena, estejam acompanhados de integrantes das comunidades ou pessoas relacionadas; e ainda adotem comportamento respeitoso dos costumes e folclore local, respeitando a visão de mundo, os costumes, atitudes estéticas, crenças religiosas, organização social, filosofias peculiares, diferenças linguísticas e estrutura política, e não admitir exploração física, mental, psicológica ou intelectual e social dos indígenas, ou situações que coloquem em risco, sua integridade e o bem estar físico mental e social das comunidades.

Sem mais para o momento.



Hercília Stingner

Chefe CASAI - RR

17.6. AUTORIZAÇÃO FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE- FUNASA

Boa Vista, 01 de março de 2010.

AUTORIZAÇÃO

Eu, Marcelo de Lima Lopes, coordenador regional da FUNASA (RR); venho por meio desta, autorizar a realização do projeto de pesquisa **"Avaliação da influência genético-ambiental no risco para câncer de próstata em índios da Amazônia roraimense"** a ser realizada na Faculdade de Ciências Médicas / UNICAMP, cujo pesquisador responsável é o médico urologista Dr. Mário Maciel de Lima Junior (CRM 97765 – SP / CRM 1094 – RR).

Acrescento ainda que todos os pesquisadores (pesquisador responsável e co-pesquisadores) que atuarem no projeto em contato com a comunidade indígena, estejam acompanhados de integrantes das comunidades ou pessoas relacionadas; e ainda adotem comportamento respeitoso dos costumes e folclore local, respeitando a visão de mundo, os costumes, atitudes estéticas, crenças religiosas, organização social, filosofias peculiares, diferenças lingüísticas e estrutura política, e não admitir exploração física, mental, psicológica ou intelectual e social dos indígenas, ou situações que coloquem em risco, sua integridade e o bem estar físico mental e social das comunidades.

Sem mais para o momento.



Marcelo de Lima Lopes
Coordenador regional FUNASA-RR