



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



# CORRELAÇÃO ENTRE A PROPORÇÃO 2D:4D, CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL E ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Estomatopatologia

Orientador: Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior

Banca Examinadora

Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior

Prof. Dr. Eloi Dezan Júnior

Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

Suplentes

Prof. Dr. João Eduardo Gomes Filho

Prof. Dr. Ricardo Della Coletta

PIRACICABA

2010

RENATO NICOLÁS HOPP

CIRURGIÃO-DENTISTA

CORRELAÇÃO ENTRE A PROPORÇÃO 2D:4D,  
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL E  
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba, da  
Universidade Estadual de Campinas, para  
obtenção do Título de Mestre em  
Estomatopatologia

Orientador: Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior

PIRACICABA

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

H777c	<p>Hopp, Renato Nicolás. Correlação entre a proporção 2D:4D, carcinoma espinocelular oral e adenocarcinoma de próstata. / Renato Nicolás Hopp. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010.</p> <p>Orientador: Jacks Jorge Júnior. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Boca – Câncer. 2. Câncer de próstata. I. Jorge Júnior, Jacks. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p>(mg/fop)</p>
-------	--

Título em Inglês: Correlation between 2D:4D, oral squamous cell carcinoma and prostate adenocarcinoma

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Mouth – Cancer. 2. Prostatic cancer

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Jacks Jorge Júnior, Eloi Dezan Júnior, Pablo Agustin Vargas

Data da Defesa: 25-02-2010

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 25 de Fevereiro de 2010, considerou o candidato RENATO NICOLÁS HOPP aprovado.



---

Prof. Dr. JACKS JORGE JÚNIOR



---

Prof. Dr. ELOI DEZAN JÚNIOR



---

Prof. Dr. PABLO AGUSTIN VARGAS

## DEDICATÓRIA

É uma sorte muito grande não necessitar ir muito longe para obter os melhores exemplos de retidão, caráter e amor que se pode desejar. Estes exemplos me acompanham dia-a-dia, seja em pessoa ou à distância. É por essa razão que dedico este trabalho aos meus pais Antonio Jacó Hopp e Maria Aparecida Nicolás Lopes Hopp, que sempre estiveram presentes em todas as conquistas e sempre apoiaram cada um de meus passos, mesmo os mais ilógicos. A eles, o meu muito obrigado, e a minha eterna gratidão.

Ao meu tio, João Rodolfo Hopp, por ser exemplo de perseverança, caráter e luta. Por me apoiar sobremaneira na carreira universitária e, por estar presente sempre com importantes conselhos, direcionamento e muito carinho. A você dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor Francisco Haiter Neto, pela oportunidade e infra-estrutura para a realização deste trabalho e pela chance deste crescimento profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela bolsa de estudos concedida para a realização deste curso.

**Ao meu orientador, Prof. Jacks Jorge, por mostrar-me o caminho profissional, mas, também, por mostrar-me que devemos ser profissionais e humanos, pois sendo humanos nos tornaremos melhores profissionais. Grato por abrir o escopo de meu trabalho e meu pensamento, e, por dar-me exemplo de pensamento amplo e irrestrito.**

Ao Prof. Márcio Ajudarte Lopes, por todas as lições ensinadas durante o caminho.

Ao Prof. Pablo Agustin Vargas, pela paciência, compreensão e exemplo de conhecimento e profissionalismo.

Ao Prof. Edgard Graner, exemplo de sabedoria e humildade.

Ao Prof. Oslei Paes de Almeida, pessoa de sabedoria e experiência incalculáveis, porém, acima de tudo exemplo do bom uso destas duas qualidades.

Ao Dr. Marcelo Brum Corrêa, exemplo de humildade, conhecimento e didática, pela contribuição valiosa para a realização deste trabalho e para minha formação neste ciclo.

Ao Dr. Silvio Luiz Cordeiro, pela valiosa contribuição para a realização deste trabalho.

Aos residentes e professores da Oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Obrigado pela colaboração com este trabalho e pelo interesse demonstrado por esta pesquisa.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Deus, ó grande Amigo. Tens sido tão bom com este Teu filho durante todos estes anos. Porém, tens sido especialmente generoso nestes anos em Piracicaba. Guia-me sempre ao caminho mais certo e me coloca sempre nas companhias mais apropriadas e agradáveis. A Ti Senhor, meu muito obrigado.

Cheguei a Piracicaba em dezembro de 2007, enviado por dois “pais” de coração para os quais tenho um lugar especial em meu coração e que continuam presentes e sendo grande fonte de inspiração, conhecimento e admiração. Eloi Dezan Júnior, o qual interveio diretamente em minha decisão de tentar esta mudança, além de sempre dar-me conselhos sábios e verdadeiros, sendo sempre um grande professor e amigo e João Eduardo Gomes Filho, que me adotou mais como filho ou irmão do que como orientado, dando-me a chance de ingressar na vida acadêmica, provendo palavras de apoio e correção nos momentos chave e de suporte e reconhecimento quando apropriado.

Deixei uma família em Araçatuba, uma família construída ao longo dos vários anos de graduação e de estágio na Universidade Estadual Paulista. Agradeço aos amigos Eduardo Katsuragawa Louzada, Flávio Augusto Martins Gabas, Rafael Gonzales Camargo, Vinícius Marcato Fernandes Martins e Marcel Oliveira de Lima e a todos os colegas de turma. Tiago Augusto Becker, Aguinaldo Cândido da Silva Facundo, Diego Valentim, André Luis de Sousa, Adriano Takashi Kian, Claudiel Batista de Oliveira e Felipe Lino de Oliveira pelo apoio em todas as horas, mas especialmente na hora mais difícil de toda a minha estada em Araçatuba. Cabe aqui um agradecimento especial ao Professor Alvimar Lima de Castro, pelo mesmo motivo. Agradecimentos ainda a Maria Cecília Querido de Oliveira, Marília Mesquita Cury, Fernanda Catossi Trindade e Alexandre Rodrigues Freire, grandes amigos conquistados nesta jornada.

Aos grandes professores Roberto Holland, Valdir de Souza, Mauro Juvenal Nery, José Arlindo Otoboni Filho, Pedro Felício Estrada Bernabé, Ana Maria Pires Soubhia, Cícero Eleutério da Silva Filho e Daniela Atili Brandini que souberam entender-me e guiar-me sempre na melhor das direções. Aos funcionários Neuza, Nelci, Ermelinda, Sueli Murata, Magda e Isabel pela convivência. Ao professor Wilson Roberto Poi, por ensinar-me que cada um possui o seu lugar neste mundo.

Em Piracicaba, fui recebido por pessoas maravilhosas. A primeira pessoa à qual devo agradecer é Alan Roger dos Santos Silva, por todo o apoio durante o processo de seleção e também após. Tenho certeza que se tornará um grande professor. Porém, encontrei muitos outros irmãos nesta caminhada. Agradecimentos especiais se fazem necessários quando cito os nomes Andreia Bufalino, exemplo de esforço, dedicação e bom-humor, Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, meu amigo e companheiro nas mais diversas horas, Daniel Berretta Moreira Alves, um grande parceiro e amigo em todas as situações, Patrícia do Socorro Queiroz Feio, exemplo de maturidade, caráter e responsabilidade, Victor Hugo Toral Rizo, exemplo de abnegação e sacrifício pelo trabalho, sempre mantendo o bom humor e a disposição para ajudar ao próximo e a Camila Maria Beder Ribeiro, exemplo de coragem, perseverança e dedicação ao trabalho e à família. Tenho muito orgulho e sorte de pertencer a esta geração.

A todos os demais colegas de pós-graduação, Adriele Ferreira Gouvêa, Débora Campanela Bastos, Lays Martin Sobral, Marco Antonio Carvalho, Fabiana Seguin, Carolina Cavalcante Bitu, Marco Aurélio Andrade, Wilfredo Gonzalez, Luiz Alcino Monteiro Gueiros, Michelle Gassen Kellermann, Katya Pulido Diaz, Marisol Martinez Martinez, Rogério Gondak e a todos os demais, por sempre estender os limites da compreensão e do carinho, e principalmente pela paciência.

Encontrei mais uma família em Piracicaba, a família Orocentro, a qual amo e admiro cada dia mais. Débora Cristina Gazzola, Aparecida Conceição Campion, Rogério de Andrade Elias, Angela Maria Pierroti Souza, Valéria Totti, vocês estão em meu coração. A todos os outros funcionários, meu sincero muito obrigado.

Ao meu grande amigo Douglas Cardoso Siqueira, que superou as dificuldades e deu uma reviravolta em sua vida acadêmica, tornando-se um grande irmão. Boa sorte meu amigo. Aos amigos da graduação da FOP, em especial a Gustavo Tallieri Alves, Rodrigo Lessa Ferreira, Guilherme Ishi, Enzo Rozetti, Flávia Gouvêa da Costa, Nathalia Pereira Censi, Juliana Mayumi, Cláudia Brilhante, Karina Giovanetti, Ingrid Belapetravicius, Tiago Dias, Roberto Dinelli, Luciana de Lima, Juliana Stecke e a tantos outros. Meu sincero muito obrigado pelo apoio e amizade.

Aos bons amigos e pessoas importantes conquistados durante esta caminhada, Jonatas Henrique Vasconcelos, Lucas Alves Moura, Fabíola Lopes Desidério, Juliana Pucci de Moraes, Alessandra

Cury Machado, Simone Watanabe, Natália Marlena Cancian, Henrique Schultz Lacerda Guimarães, Filipe Trotta, Tânia Knapp da Silva, André Luis de Oliveira Bressan, Frederico Di Bruno da Fonseca, Telmo Oliveira Bittar, Karen Mendes Graner, Nádia Cristina Fávaro Moreira e Letícia Fernanda Haas. Obrigado pela convivência e pelas lições ensinadas no caminho.

Ao paciente Alessio Donizete Cezarino (in memoriam), por entrar em minha vida para mostrar-me que algo deveria ser mudado no caminho.

“O universo vai além do que os olhos podem ver”

Henry David Thoreau (1817-1862)

## RESUMO

A relação entre o dedo indicador e o dedo anelar também chamada 2D:4D tem sido utilizada por pesquisadores como possível marcador de comportamento humano, de características psicológicas e até mesmo de doenças influenciadas pelo gênero. A diferença entre o segundo e o quarto dedo das mãos é estabelecida ainda no útero, parece não ser afetada pela puberdade e reflete um fator importante – a exposição intra-uterina a hormônios sexuais, estrógeno, progesterona e testosterona. A ligação entre a formação dos dedos e a exposição à testosterona ou ao estrógeno parece estar associada à ação dos genes da família Homeobox ou Hox que são essenciais para a diferenciação tanto dos dedos quanto do sistema urogenital. Também é postulado que o comprimento dos dedos das mãos pode estar ligado a seqüências de nucleotídeos do gene receptor de andrógenos. Este estudo objetivou avaliar a possível associação entre a relação 2D:4D e a prevalência do carcinoma espinocelular oral e do adenocarcinoma de próstata, bem como estabelecer um padrão de normalidade para esta relação em uma população da cidade de Piracicaba - SP. Ao todo, 265 indivíduos entre 18 e 80 anos tiveram a palma da mão direita fotografada por câmera digital acoplada a um dispositivo padronizador desenvolvido para este estudo, além de responder a perguntas sobre hábitos como etilismo e tabagismo, frequência de exames para a prevenção de câncer e incidência de distúrbios hormonais. Todas as fotos foram feitas por um único examinador. Os indivíduos foram divididos em cinco grupos, carcinoma espinocelular (CEC, n=50), lesão pré-maligna (PM, n=50), sem lesão (NOR, n=50), hiperplasia prostática benigna (HPB, n=49) e câncer de próstata (PRO, n=27), subdivididos por gênero. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando teste t de Student e ANOVA no software Microsoft Excel<sup>®</sup>. Neste estudo, homens apresentaram 2D:4D significativamente mais baixo do que mulheres ( $p=0,03$ ). Foi encontrada correlação significativamente negativa entre 2D:4D e o aparecimento do carcinoma espinocelular oral em mulheres quando comparado a pacientes sem lesão e

correlação positiva quando comparados a lesões pré-malignas ( $p=0,04$  e  $p=0,02$  respectivamente). Homens sem lesão oral tiveram 2D:4D mais alto em comparação com homens com lesões pré-malignas e mais baixo em comparação com homens que tinham lesões orais malignas, no entanto este dado não foi significativo. Homens com 2D:4D baixo apresentaram maior prevalência de câncer de próstata quando comparados com portadores de hiperplasia prostática benigna e a pacientes sem lesão, porém este dado não foi significativo. O método digital de análise da proporção 2D:4D apresentou facilidade de uso, reprodutibilidade significativa e baixo custo. Ainda são precoces as correlações que podem ser estabelecidas entre o 2D:4D e as lesões orais e prostáticas malignas e pré-malignas. Esta proporção poderia contribuir, em acréscimo, à pesquisa dos fatores de risco classicamente descritos e como fator adicional na orientação de pacientes sob risco de desenvolver tais lesões. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a validade desta correlação.

Palavras-chave: Proporção 2D:4D, carcinoma espinocelular oral, câncer de próstata.

## ABSTRACT

The ratio between the index and ring finger, also called 2D:4D, has been attributed by researchers as a possible marker for a plethora of conditions involving human behavior, psychological traits and gender-linked diseases. The difference between these fingers is established *in utero*, seems not to be affected by puberty and reflects an important factor – intra-uterine exposure to sex hormones estrogen, testosterone and progesterone. The link between finger development and exposure to testosterone or estrogen seems to be connected in the action of the Homeobox gene family, which is crucial for the development of both fingers and urogenital system. It is also postulated that finger length may be connected to nucleotide sequences of the androgen receptor gene. This study aimed to evaluate the possible association between 2D:4D and the incidence of squamous cell carcinoma and prostate cancer, as well as to establish a normal pattern for this ratio in a population of Piracicaba – SP. A sum of 265 subjects between 18 and 80 years of age had photographs of their right hands taken by a digital camera using a standardizing device. They also responded to a questionnaire regarding habits as tobacco and alcohol consumption, frequency of preventive cancer examination, and incidence of hormonal disturbances. All photographs were taken by a single examiner. Individuals were assigned to five groups, squamous cell carcinoma (SCC, n=50), pre-malignant lesions (PML, n=50), no lesion (NOL, n=50), benign prostatic hyperplasia (BPH, n=49) and prostate cancer (PCA, n=27), subdivided by gender. Statistical analysis was performed by means of Student's t test and ANOVA on Microsoft Excel®. Finger length ratio was significantly lower for males ( $p=0,03$ ). We found a significantly negative correlation between 2D:4D and the prevalence of squamous cell carcinoma and a significantly positive correlation between 2D:4D and pre-malignant lesions in women ( $p=0.04$  and  $p=0.02$  respectively). Male patients with prostate cancer presented higher prevalence of prostate cancer when compared to patients with benign prostatic hyperplasia and patients without prostatic lesions, but this was not significant. Finger length ratio

and its relation to oral and prostatic lesions is still in early development. Research may contribute in the future as an additional factor regarding the influence of classically known etiological factors and as an educational factor for patients under risk of developing such diseases. Additional research is still necessary to confirm the validity of this correlation.

Keywords: 2D:4D, oral squamous cell carcinoma, prostate cancer.

## SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 – Etiologia do carcinoma espinocelular	3
2.2 – Etiologia do câncer de próstata	8
2.3 – Proporção 2D:4D ou comprimento digital	15
3 – PROPOSIÇÃO	23
4 – MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 – Sujeitos de pesquisa	24
4.2 – Metodologia	25
4.3 – Análise dos dados	29
5 – RESULTADOS	30
5.1 – Grupo CEC	30
5.2 – Grupo PM	31
5.3 – Grupo NOR	32
5.4 – Grupo HPB	32
5.5 – Grupo PRO	33
5.6 – Comparações inter-grupos	33
6 – DISCUSSÃO	36
6.1 – Proporção 2D:4D	37
6.2 – Lesões orais	37
6.3 – Lesões de próstata	38
6.4 – Metodologia	40
6.5 – Futuro das pesquisas 2D:4D	41
7 – Conclusões	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	65

## 1- INTRODUÇÃO

Da susceptibilidade a doenças (Manning & Bundred, 2003) ao sucesso na bolsa de valores (Coates *et al.*, 2008), da influência no desenvolvimento de cânceres (Brabin *et al.*, 2008) ao sucesso nos esportes (Voracek *et al.*, 2006), pesquisadores têm redescoberto um marcador putativo para estudar tanto características comportamentais quanto psicológicas e até mesmo doenças influenciadas pelo gênero masculino e pelo gênero feminino – a proporção entre os dedos anelar e indicador, também chamada 2D:4D, ou comprimento digital (*finger length*).

Este marcador putativo tem recebido bastante atenção nos últimos anos e tem sido correlacionado a uma série de condições que estariam ligadas à atividade dos hormônios sexuais - testosterona, estrógeno e hormônio luteinizante (Manning *et al.*, 1998). Resultados positivos quanto a esta correlação têm sido obtidos nos campos da psicologia (Nelson & Shultz, 2009) e medicina (Voracek, 2008), correlacionando o 2D:4D a diversos traços de personalidade (Bailey, 2005), orientação sexual (Kraemer, 2009) e ao aparecimento de doenças nos sistemas reprodutivo (Brabin *et al.*, 2008), circulatório (Ozdogmus *et al.*, 2009) e locomotor (Manning, 2002).

Os primeiros estudos sobre a proporção 2D:4D datam do século XIX e, naquela época, os pesquisadores acreditavam que este fosse um traço predominantemente hereditário (Phelps, 1952). Sabe-se hoje que a proporção entre estes dois dedos é estabelecida ainda no útero (Manning *et al.*, 2003), sofre pouca ou nenhuma alteração após o nascimento (Manning & Bundred, 2000), é negativamente correlacionada aos níveis pré-natais de testosterona e positivamente correlacionada aos níveis pré-natais de estradiol (Lutchmaya *et al.*, 2004). Homens tendem a apresentar baixa proporção 2D:4D (dedo indicador menor do que o dedo anelar) e mulheres tendem a apresentar proporção aproximadamente igual entre os dois dedos (Manning *et al.*, 1998)

Acredita-se que o comprimento digital seja também influenciado pelos genes da família *HOX* (Manning *et al.*, 2003), que é responsável pelo desenvolvimento e diferenciação dos dedos e do sistema urogenital (Kondo *et al.*, 1997). Também postula-se que esta proporção aja como marcador putativo para a atividade do gene receptor de andrógenos (Manning *et al.*, 2002). Estas duas inferências poderiam correlacionar o 2D:4D a duas lesões importantes no escopo médico-odontológico, o carcinoma espinocelular e o adenocarcinoma de próstata - lesões que estão correlacionadas à desregulação de genes da família *HOX* (Souza Setúbal *et al.*, 2010) e a polimorfismos do gene receptor de andrógeno (Santos *et al.*, 2004; Rodríguez-Gonzalez *et al.*, 2009).

Há ainda vasto campo a ser explorado pelas pesquisas envolvendo a proporção 2D:4D. Além disso, não existem pesquisas correlacionando o comprimento digital ao aparecimento do carcinoma espinocelular e do adenocarcinoma de próstata. Tendo em vista estes fatores, este estudo objetivou correlacionar a proporção 2D:4D a estas duas entidades, por meio da análise de fotografias digitais da mão direita de pacientes diagnosticados com estas duas lesões.

## 2 - REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Etiologia do carcinoma espinocelular

Esta lesão compreende o câncer oral mais comum, atingindo principalmente homens, 90% deles tendo mais de 45 anos de idade ao diagnóstico (Scully & Bagan, 2009). Atinge principalmente língua, palato mole e gengiva e extra-orais, principalmente o lábio inferior (Neville *et al.*, 2008). O carcinoma espinocelular oral ocupa o oitavo lugar dentre as malignidades no mundo todo, porém é mais prevalente em determinadas regiões como França, Hungria, América do Sul e Sudeste asiático (Moore *et al.*, 1999). No Brasil, são estimados 14.120 casos novos para o ano de 2010 (INCA, 2009).

Acredita-se que o carcinoma espinocelular seja precedido por lesões de cavidade oral consideradas pré-malignas, ou potencialmente malignizáveis. Destas, as lesões com a maior prevalência são a leucoplasia, a eritroplasia e a eritroleucoplasia. Outras lesões como a fibrose submucosa oral, a estomatite nicotínica e a ceratose do tabaco sem fumaça são mais prevalentes em populações da Índia e do sudoeste da Ásia (Neville, 2008).

A leucoplasia e a eritroplasia compartilham fatores de risco com o carcinoma espinocelular, principalmente o tabaco e o álcool. Mais de 80% dos pacientes portadores de leucoplasia são fumantes e a incidência desta lesão parece diretamente relacionada à quantidade de cigarros consumidos (Napier & Speight, 2008). O álcool parece ter efeito no aparecimento das leucoplasias, porém não tão acentuado quanto para o aparecimento do câncer oral (Reichart, 2001). Outros fatores como infecções fúngicas (Neville *et al.*, 2008), virais – principalmente o HPV, HHV8 e EBV e principalmente em pacientes imunocomprometidos (Hille *et al.*, 2002) – e polimorfismos gênicos, principalmente no gene p53 (Misra *et al.*, 2009) têm sido descritos. Estes fatores etiológicos levariam a mucosa normal a desenvolver displasias epiteliais, que, em curso

natural poderiam ser eliminadas pelo organismo, ou progredir para o carcinoma espinocelular.

O carcinoma espinocelular, por sua vez, é uma lesão multifatorial e seus diversos fatores etiológicos parecem agir de forma a aumentar o número de mutações nos queratinócitos orais (Scully & Bagan, 2009). Dentre os principais fatores, encontram-se fortemente correlacionados ao aparecimento desta neoplasia o tabagismo e o etilismo. Porém, outros fatores etiológicos também têm sido identificados, como o papilomavírus humano, infecções como sífilis e *candida* (Neville *et al.*, 2008) e fatores genéticos, como a desregulação do gene p53 (Scully & Moles, 2008). Para o carcinoma espinocelular de lábio, os principais fatores etiológicos são a exposição a radiações solares e a radiações ionizantes. Esta afecção, em razão de seus fatores etiológicos será excluída do escopo deste trabalho.

O tabagismo é o principal fator etiológico para o aparecimento do carcinoma espinocelular intra-oral (Hirota *et al.*, 2008). O uso do tabaco é responsável por 40 a 45% de todas as mortes por câncer entre homens, chegando a 85% das mortes por câncer oral (Johnson *et al.*, 1996). Os sítios mais afetados em pacientes fumantes são o soalho de boca e a área retromolar (Jovanovic *et al.*, 1993). Outra série com 359 casos mostrou associação mais forte do tabagismo a carcinomas orais acometendo o palato mole (Bofetta *et al.*, 1992).

Mais de 300 carcinógenos estão presentes no cigarro. Os principais são as nitrosaminas específicas de tabaco, Nitroso-nor-nicotina, nitrosopirrolidina, nitroso-dimetilamina e o 4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanona (IARC,1986). Diversos estudos investigaram o papel destes carcinógenos no aparecimento do carcinoma espinocelular. Estes carcinógenos agem localmente nas células-tronco e basais dos queratinócitos, produzindo falhas na seqüência do DNA que interferem com a replicação. O dano não atinge somente estas células, mas também o sistema imune. Estudos estão em andamento para esclarecer o papel

dos carcinógenos presentes no tabaco e seus efeitos nas enzimas do citocromo p450 e na enzima Glutathione S transferase, bem como a relação deste sistema com os tumores orais (Lafuente *et al.*, 1998).

Não somente o tabagismo baseado no consumo de cigarros de papel, mas também outras formas de tabagismo têm sido associadas à incidência do carcinoma espinocelular oral. Pesquisas têm atribuído esta doença ao uso de tabaco sem fumaça (Boffetta *et al.*, 2008; Muwonge *et al.*, 2008), narguilé (Dar-Odeh & Abu-Hammad, 2009), masca de betel (Reichart & Nguyen, 2008; Tsai *et al.*, 2009). Estes trabalhos têm relacionado o consumo destas formas de tabaco ao aparecimento de lesões pré-malignas e malignas de cavidade oral, assim como à transformação maligna de lesões pré-malignas.

A relação entre carcinomas espinocelulares e o etilismo também é bem documentada e parece ser independente do tipo de bebida alcoólica consumida, estando mais fortemente associada à quantidade ingerida e à duração do hábito. Esta associação parece ser mais deletéria quando o etilismo está associado a deficiências nutricionais, especialmente quando existe baixo consumo de vitaminas, fibras, frutas e vegetais (Macfarlane *et al.*, 1995; McDowell *et al.*, 2006). É sabido que o risco de desenvolver câncer oral está relacionado à intensidade e duração da exposição ao álcool e ao tabaco (McCullough & Farah, 2008). Neste caso, o etilismo parece ter efeito sinérgico na etiologia do câncer oral (Maserejian *et al.*, 2006). O risco estimado de desenvolvimento de carcinomas espinocelulares parece ser aproximadamente 50 vezes maior para os etilistas e tabagistas pesados em comparação a pessoas que nunca fumaram ou ingeriram bebidas alcoólicas (Castellsagué *et al.*, 2004). Este estudo foi corroborado por outro que, avaliando 197 pacientes, registrou que portadores de carcinomas espinocelulares orais tinham maior chance de ter consumido bebidas alcoólicas do que pacientes saudáveis (Tachezy *et al.*, 2009). Outro estudo encontrou correlação positiva entre o etilismo pesado e a chance de desenvolver neoplasias orais malignas, com risco dose-dependente que pode chegar a cinco vezes (Pelucchi *et al.*, 2008).

Um estudo encontrou evidências de alteração no DNA induzida por etanol, especialmente por seu metabólito primário, o acetaldeído, após estudo imunistoquímico investigando as mudanças no epitélio oral (Warnakulasuriya *et al.*, 2008). O etanol é oxidado até este metabólito primário pela enzima álcool desidrogenase (ADH), um produto suspeito de ação carcinogênica (Boccia *et al.*, 2009). O acetaldeído é então transformado em um produto não carcinogênico, o acetato, pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). Porém, outro trabalho registrou que o consumo de álcool juntamente com o tabagismo tem efeito multiplicativo. O ato de fumar aumenta a concentração de acetaldeído após o consumo de bebidas alcoólicas, e, por sua vez, este consumo aumenta a ativação de pró-carcinógenos presentes no tabaco (Seitz & Cho, 2009).

De especial interesse para a classe odontológica é a relação entre higiene oral e incidência de carcinomas espinocelulares. Já foi registrado que a doença periodontal está associada com o aparecimento dos carcinomas espinocelulares (Meyer *et al.*, 2008) e que cada milímetro de perda óssea alveolar aumenta em cerca de cinco vezes a chance de desenvolver carcinomas, especialmente na língua (Tezal *et al.*, 2007). O mecanismo proposto para esta correlação é o da produção de acetaldeído a partir do álcool pelas bactérias orais supragengivais e subgengivais (Muto *et al.*, 2000), porém este estudo porém foi realizado *in vitro*. Outras pesquisas investigaram a presença de microorganismos conversores do etanol em acetaldeído (Tillonen *et al.*, 1999) e ainda não há relatos quanto à investigação de mecanismos protetores ou inativadores do acetaldeído que estejam presentes na saliva ou sejam inerentes à própria microbiota oral. Pesquisas futuras ainda são necessárias para o esclarecimento do papel dos micro-organismos na etiologia do câncer oral (Meurman & Uittamo, 2008).

Trabalhos recentes sugerem que o papilomavírus humano pode ser mais um fator etiológico do carcinoma espinocelular oral (Kreimer *et al.*, 2005). Esta família viral, especialmente o tipo 16, age supostamente transformando e imortalizando as células, o que já foi provado em estudos *in vitro* (Alvarez-Salas *et*

*al.*, 1998). Isto se deve predominantemente aos oncogenes E6 e E7, que aumentam a degradação dos genes p53 e Rb, respectivamente (Münger & Howley, 2002). Pesquisadores afirmaram que carcinomas espinocelulares HPV-positivos tinham mudanças nas regiões promotoras, o que conferia a estes genes atividade aumentada e portanto, expressão aumentada de E6 e E7 nos queratinócitos orais (Ren *et al.*, 1997). A presença deste vírus foi encontrada em 35,6% dos carcinomas espinocelulares de orofaringe, 23,5% dos cânceres orais e 24% dos carcinomas em laringe. Esta associação foi primeiramente descrita em estudo realizado por grupo de pesquisadores finlandeses, que observou que 40% dos casos de carcinoma espinocelular estudados continham similaridades morfo-histológicas com lesões associadas ao HPV (Syrjanen *et al.*, 1983). No entanto, esta associação ainda é controversa, uma vez que, desde a primeira publicação, estudos empregando diferentes métodos como a hibridização *in situ* e as técnicas de *southern e western blotting*, têm obtido resultados variando de 0 a 100% de presença de HPV nos carcinomas espinocelulares orais (Goon *et al.*, 2009).

Evidências crescentes também apontam para o papel dos genes HOX no aparecimento do câncer. Autores registraram que genes da família HOXB são inativos nos tecidos orais normais, com exceção do HOXB2, HOXB7 e do HOXB13, mas que esta expressão está aumentada nos carcinomas espinocelulares orais, especialmente para o HOXB7 (Souza-Setúbal *et al.*, 2010). Estes mesmos autores reportaram que a diminuição da expressão gênica de HOXB7 *in vitro* diminui a proliferação celular. Outro trabalho estudando os níveis de expressão dos 39 genes que compõem a família HOX em 31 amostras de carcinoma espinocelular, 11 displasias epiteliais e 10 amostras de tecido normal, encontrou expressão aumentada de 18 genes nas amostras de carcinoma espinocelular, especialmente para os genes A1, B7, B9 e C8 (Hassan *et al.*, 2006). Pesquisadores também registraram que o gene HOXA10 estava superexpresso em amostras de carcinoma espinocelular e que esta expressão poderia estar ligada ao estadiamento TNM (Yamatoji *et al.*, 2010). Estes estudos sugerem que

as expressões aberrantes dos genes da família HOX estão relacionadas ao aparecimento das displasias epiteliais e ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular, apesar da heterogeneidade dos resultados.

Outro marcador molecular alvo de recente interesse na etiologia do carcinoma espinocelular é o gene receptor de andrógenos (AR). Estudos estabeleceram correlação entre menor número de seqüências poli-glutamina (CAG) neste gene e maior incidência do câncer de cabeça e pescoço, bem como registraram correlação entre seqüências curtas de poli-glutamina - menores ou iguais a 20 repetições - e pior prognóstico para estes carcinomas. Tais fatores prognósticos incluíam menor período livre de doença e maior chance de metástase (Santos *et al.*, 2004; Rosa *et al.*, 2007).

Em resumo, a etiologia do carcinoma espinocelular oral ainda não foi completamente esclarecida, mas evidências apontam para origem multifatorial. Novos estudos em nível molecular têm tentado correlacionar esta entidade a eventos genéticos, ou esclarecer o exato efeito dos fatores etiológicos já estabelecidos na literatura. Pesquisas envolvendo receptores e marcadores moleculares diversos estão sendo desenvolvidas porém ainda existe vasto campo a ser explorado para o esclarecimento da etiologia exata desta lesão. O papel do tabagismo e do etilismo está bem documentado, mas parece haver fatores adjuvantes no desenvolvimento destas malignidades, visto que etilistas e tabagistas podem não desenvolver carcinomas espinocelulares orais.

## 2.2 – Etiologia do câncer de próstata

O câncer de Próstata é a segunda neoplasia mais comum em países desenvolvidos e a terceira causa mais freqüente de morte por câncer em homens. Esta neoplasia é a mais comum entre homens na Europa, somando-se cerca de 190 mil casos novos e cerca de 80 mil óbitos registrados a cada ano (Damber & Aus, 2008). No Brasil, estima-se que 52.350 casos novos serão diagnosticados no

ano de 2010 (INCA, 2009). A Hiperplasia prostática benigna (HPB) atinge 50% dos homens com mais de 60 anos, e cerca de 90% dos homens na faixa dos 80 anos.

Estudos têm demonstrado correlação entre a taxa de crescimento prostático e o risco de câncer de próstata. Cerca de 83% dos cânceres de próstata desenvolvem-se em locais onde existe ou existiu HPB e aproximadamente 25% dos cânceres de próstata surgem na zona de transição da próstata, local comumente atingido pela HPB (Bushman, 2009). Estas lesões compartilham características clínicas como idade e predileção étnica e, em muitos casos, a HPB precede o aparecimento do câncer de próstata (Nelson *et al.*, 2004). Ambas parecem ocorrer em razão da ausência de regulação no crescimento da próstata, e a incidência destas duas lesões aumenta consideravelmente conforme a idade do indivíduo avança.

A etiologia da HPB não está totalmente elucidada, porém, acredita-se que o crescimento progressivo da próstata pode estar relacionado a influências endócrinas, principalmente o desequilíbrio na relação testosterona-estradiol, que parece decair em homens acima dos 60 anos (Belanger *et al.*, 1994) permitindo assim o crescimento da próstata. Este desequilíbrio também pode ser causado por outros fatores como terapia hormonal e obesidade (Bushman, 2009). A inflamação prostática também parece ser fator etiológico para a HPB (Delongchamps *et al.*, 2008) e está presente em cerca de 44% dos casos de HPB (McNeal, 1968). No entanto, a correlação da inflamação prostática com a HPB ainda não está completamente elucidada e não se sabe ao certo se ela ocorre prévia ou concomitantemente à HPB (Bushman, 2009).

A etiologia exata do câncer de próstata também não é totalmente conhecida (Hsing & Chokkalingam, 2006). Pesquisas têm correlacionado esta entidade a diversos fatores etiológicos como idade, etnia, história familiar, volume da próstata, fatores genéticos e hábitos físicos e nutricionais. Também há evidências de fatores preditivos da incidência de neoplasias prostáticas como o

volume da próstata e quantificações utilizando o antígeno prostático específico – PSA (Grönberg 2003; Damber & Aus, 2008).

Sabe-se que existe forte associação entre idade e risco de desenvolvimento do câncer de próstata, visto que a incidência aumenta cerca de mil vezes entre a 4ª e a 8ª décadas de vida. A idade média de acometimento desta doença é entre 72 e 74 anos e cerca de 85% dos pacientes são diagnosticados após os 65 anos (Grönberg, 2003). Homens da raça negra apresentam maior risco de desenvolvimento desta neoplasia, chegando a 1,89 vezes mais chance de desenvolver o câncer de próstata em comparação aos caucasianos (Botswick *et al.*, 2004).

A menor incidência do câncer de próstata é encontrada na Ásia, especialmente entre chineses na província de Tianjin (1,9:100.000 por ano). As maiores incidências são encontradas na América do Norte e Escandinávia, principalmente entre pessoas de descendência africana (137:100.000 por ano) (Parkin *et al.*, 1997). Existe marcada diferença entre a incidência do câncer de próstata também entre brancos e asiáticos, com a incidência de câncer de próstata caindo pela metade para estes últimos. No entanto, esta característica pode ser atribuída mais a diferenças no estilo de vida do que propriamente a questões étnicas (Damber & Aus, 2008). Nas últimas décadas a incidência de câncer de próstata vem crescendo tanto nas populações de baixo quanto nas de alto risco (Pakin *et al.*, 2001).

A dieta, o comportamento sexual, o consumo de álcool, a exposição à radiação ultravioleta e a atividade ocupacional são fatores etiológicos importantes para o surgimento do câncer de próstata (Kolonel *et al.*, 2004). Estudos sugerem que o câncer de próstata esteja associado com o modo de vida ocidental e em particular, com a alta ingestão de gordura, carne e produtos animais (Howell, 1974; Armstrong *et al.*, 1975). O consumo elevado de carne vermelha tem sido correlacionado com a incidência aumentada de câncer de próstata (Veierod *et al.*,

1997; Hayes *et al.*, 1999). Porém, a quantidade ingerida pode não ser tão importante quanto a forma de preparo dos alimentos e postula-se que o preparo por meio de fritura pode causar mais danos do que o cozimento em vapor ou mesmo que o ato de assar a carne (Augustsson *et al.*, 1999).

Outro fator correlacionado à prevalência do câncer de próstata que vem sendo estudado recentemente é o hábito de praticar exercícios físicos. Resultados mostraram correlação negativa entre a prática de exercícios físicos e o aparecimento do câncer de próstata (Friedenreic *et al.*, 2001; Torti *et al.*, 2004). Outro estudo encontrou efeito protetor dos exercícios físicos quanto à incidência do câncer de próstata em homens negros, os mais atingidos pela doença, e registrou também que a prática destes exercícios durante a vida adulta provê o maior benefício possível (Moore *et al.*, 2009).

O elo entre o estilo de vida sedentário ocidental e o aparecimento do câncer de próstata talvez esteja relacionado ao sistema do fator de crescimento de insulina (IGF-I). Este é um fator de crescimento peptídico que regula a proliferação, diferenciação e apoptose de células, com substancial variação entre humanos. Estudos mostraram que indivíduos com alta concentração de IGF-I têm 4,3 vezes mais chance de desenvolver câncer de próstata. O consumo de grande quantidade de gordura sem a prática de exercícios físicos regulares resulta em uma produção aumentada de insulina, que, por sua vez, aumenta a produção de IGF-I tornando-o fator de risco potencial para o câncer de próstata (Chan *et al.*, 1998; Stattin *et al.*, 2000).

Os asiáticos em geral têm dieta pouco gordurosa, consomem pouco ou nenhum álcool e apresentam alto consumo de alimentos ricos em soja, os quais têm alta concentração de fito-estrógenos, que são considerados protetores contra o câncer de próstata (Sonoda *et al.*, 2004). Outro alimento que vem provando ter propriedades protetoras contra esta neoplasia é o tomate, rico em licopeno, um forte antioxidante. Pesquisadores encontraram correlação negativa entre o

consumo de tomates e a incidência prevalência de câncer de próstata, estabelecendo que pacientes que consumiam tomates com mais frequência tinham menor risco de desenvolver esta neoplasia (Etminan *et al.*, 2004).

Alguns micronutrientes também foram investigados, especialmente o selênio e a vitamina E. O primeiro é um elemento essencial ao desenvolvimento humano que tem propriedades anti-tumorigênicas (Redman *et al.*, 1997). Este elemento também parece possuir efeitos antioxidantes, melhorar o sistema imune, induzir a apoptose e possuir aumentar a produção de testosterona (Redman *et al.*, 1998). Pesquisadores registraram que a incidência de câncer de próstata foi 66% menor em pacientes que recebiam suplementos com selênio que em grupos placebo (Clark *et al.*, 1998). A vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) também possui efeito antioxidante, especialmente no dano oxidativo ao DNA (Damber & Aus, 2008). Estudo realizado na Finlândia demonstrou decréscimo de 40% na incidência e na mortalidade causada pelo câncer de próstata para homens que recebiam suplementos de vitamina E em comparação com grupo placebo (Heinonen *et al.*, 1998).

História familiar de câncer de próstata tem sido fortemente associada à sua incidência e mostrou-se fator preditivo significativo na ausência de outras indicações clínicas para biópsia (Canby-Hagino *et al.*, 2007). Uma das possíveis explicações para esta relação é a herança de genes tanto de alta quanto de baixa penetrância que podem estar conectados ao aparecimento do câncer (Damber & Aus, 2008). Uma gama de genes potencialmente ligados ao aparecimento do câncer de próstata já foi identificada tais como os genes *HPC1* (Smith *et al.*, 1996), *EPAC2*, *RNASEL*, *MSR1*, *CHEK2*, *CAPZB*, receptor de vitamina D, *PON1* (Deutsch *et al.*, 2004), e *BRCA2* (Edwards & Eeles, 2004). Também foram reportados polimorfismos em diversos genes do receptor de andrógeno, 5 $\alpha$ -reductase tipo 2 e hidroxilase de esteróides, genes que controlam o metabolismo de andrógenos (Kopper & Timar, 2005).

A influência hormonal no aparecimento do câncer de próstata tem sido intensamente investigada. Os andrógenos desempenham papel importante no desenvolvimento da próstata e no tratamento do câncer de próstata (Grönberg, 2003). Já em 1966, Huggins recebeu o Prêmio Nobel pela pesquisa envolvendo o papel dos andrógenos no aparecimento desta doença. Este pesquisador concluiu que a próstata converte a testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), substrato essencial para a regulação do metabolismo hormonal. Sabe-se que a orquidectomia é tratamento eficiente em 75-80% dos pacientes com câncer de próstata. No entanto poucos são os estudos epidemiológicos que demonstram diferenças nas concentrações de andrógenos em pacientes com câncer de próstata (Anderson *et al.*, 2008).

A di-hidrotestosterona é um andrógeno primário da próstata, com cerca de 10 vezes mais afinidade do que a testosterona pelo receptor de andrógeno - AR (Wilbert *et al.*, 1983). Esta substância também desenvolve papel essencial na vida intra-uterina, causando a diferenciação da genitália masculina e da próstata. A DHT também é responsável pelo crescimento de pelos faciais, acne e estando relacionada ao desenvolvimento de hiperplasias da próstata. Em pseudo-hermafroditas foram registrados níveis normais de testosterona, porém anormalmente baixos de DHT. Não foram relatados casos de câncer de próstata ou hiperplasia prostática benigna, o que poderia ser consequência da supressão da DHT (Imperato-McGinley *et al.*, 1974).

Baixo nível de testosterona parece estar relacionado ao aparecimento de cânceres de próstata de alto grau (Yano *et al.*, 2007), mais agressivos e de sobrevida mais curta após o diagnóstico (Ribeiro *et al.*, 1997; Imamoto *et al.*, 2001). Estes baixos níveis de testosterona também podem estar ligados a escores Gleason mais altos (Zhang *et al.*, 2002). Outro estudo demonstrou que pacientes com menores níveis de testosterona antes do tratamento, demonstravam escores Gleason mais altos, doença localmente avançada e presença de metástases (Hoffman *et al.*, 2000; Schatzl *et al.*, 2001). Ainda, pacientes com nível baixo de

testosterona apresentaram margens positivas mais freqüentemente quando era realizada prostatectomia radical (Teloken *et al.*, 2005).

Pesquisas em nível molecular, principalmente focadas no *AR*, têm tentado esclarecer a etiopatogenia do câncer de próstata. Os resultados mais significativos vêm de pesquisas que investigam o gene receptor de andrógeno. Este gene está localizado no cromossomo Xq12 (Trapman *et al.*, 1988) e parece conter seqüências repetitivas de nucleotídeos CAG (poli-glutamina) em seu exon-1. Sua função é codificar fator de transcrição responsável pela responsividade de células-alvo aos andrógenos e mutações neste gene têm sido correlacionadas a distúrbios endócrinos e neurológicos (Rodríguez-González *et al.*, 2009). O encurtamento das seqüências de poli-glutamina parece estar associado ao hisurtismo, infertilidade, criptorquidismo e depressão. Por outro lado, o alongamento destas seqüências a mais de 40 repetições pode estar associado a reações de neurotoxicidade (Palazzolo *et al.*, 2008).

Estudos têm demonstrado que o encurtamento de seqüências de poli-glutamina está relacionado a diversas características prognósticas do câncer de próstata. Alelos com seqüências mais curtas de CAG no gene *AR* podem estar associados a maior intensidade de sinalização deste receptor em espécimes de câncer de próstata, bem como a formas mais agressivas desta doença (Rodríguez-González *et al.*, 2009). Parece haver correlação entre seqüências curtas de poli-glutamina (<17 repetições) e o aparecimento tardio de câncer de próstata (Nicolaiew *et al.*, 2009). Estudo em população brasileira correlacionou o aparecimento do câncer de próstata a seqüências de menos de 21 repetições de poli-glutamina, com aumento dos casos da ordem de 2,44 vezes, resultado corroborado por estudo em população indiana (Mittal *et al.*, 2007; Silva Neto *et al.*, 2008)

Em resumo, o câncer de próstata é uma doença comum com taxa de mortalidade elevada em homens, mesmo nos países desenvolvidos, sendo sua

etiologia ainda incerta. Sabe-se que está fortemente relacionada a fatores como idade, etnia e história familiar. No entanto, crescentes evidências têm correlacionado esta doença a fatores genéticos e hormonais, bem como ao estilo de vida e hábitos alimentares dos indivíduos acometidos.

### 2.3 – Relação 2D:4D ou Comprimento Digital

Na mão humana, o segundo e o quarto dedo (indicador e anelar, respectivamente), apresentam padrão de simetria aproximada, característica conhecida desde o final do século XIX (Phelps, 1952; Manning *et al.*, 1998). Estudo feito em 1875 reportou pela primeira vez que os dedos anelar e indicador podem apresentar três padrões de simetria aproximada - O dedo anelar pode ser maior do que o indicador ( $2D < 4D$  ou 2D:4D baixo) e vice-versa ( $2D > 4D$  ou alto), ou ambos tem comprimentos similares ( $2D = 4D$ ). Este estudo contrariou observações anteriores de que os dedos apresentavam sempre o mesmo padrão de simetria, com o dedo anelar sempre maior do que o indicador, e abriu campo para que se buscasse entender a razão desta relação (Ecker, 1875).

Phelps, em 1948, em sua tese de doutoramento, investigou a influência genética de tal relação. Analisou 284 indivíduos isoladamente, bem como as relações entre 43 famílias, encontrando padrões distintos, mesmo entre indivíduos e famílias fenotipicamente iguais estabelecendo base para a diferenciação do 2D:4D que estaria ligada a influências sexuais. Outras duas importantes contribuições deste estudo foram a observação do estabelecimento da relação 2D:4D a partir da sétima semana de gestação e a primeira hipótese de que esta relação poderia ser conectada ao aparecimento de doenças (Phelps, 1952).

Sabe-se hoje que a diferença entre o segundo e o quarto dedo é estabelecida ainda no útero e parece não ser afetada pela puberdade, como registrado em estudos cruzados e longitudinais, refletindo a exposição intra-uterina a hormônios sexuais (Manning *et al.*, 1998; McIntyre, 2005). Isto significa que quanto maior for o dedo anelar em comparação ao indicador, maior foi a

exposição à testosterona durante a vida intra-uterina (Manning *et al.*, 1998). Altos valores de 2D:4D estão relacionados a altas concentrações de hormônio luteinizante, estrógeno e progesterona tanto em homens quanto em mulheres (Kemper & Schwerdtfeger, 2009). De fato, a primeira apresentação é mais comum em homens, o que significa que os dedos anelares dos homens são maiores do que o dedo indicador (Manning *et al.*, 2000). Nas mulheres, pesquisadores encontraram relação próxima da igualdade entre o dedo indicador e o anelar (Manning *et al.*, 1998). Esta relação se faz presente entre as diversas etnias, sendo considerada universal em humanos. No entanto, observou-se 2D:4D mais alto em indivíduos da raça branca, árabes e asiáticos não-chineses. Observou-se menor 2D:4D em chineses e indivíduos da raça negra (Manning *et al.*, 2007).

Parece haver influência genética na proporção 2D:4D, uma vez que pesquisadores encontraram correlações entre esta proporção em gêmeos de mesmo sexo que classificaram como moderada a alta. Essa relação também foi maior quando os gêmeos eram homozigóticos (Gobrogge *et al.*, 2008). No entanto, maior herança genética foi registrada para a mão esquerda, uma vez que a mão direita é mais responsiva aos andrógenos, dado que se fez presente também em estudos prévios (Manning *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2002).

A conexão entre formação, diferenciação e proporção dos dedos e a exposição à testosterona, ao estrógeno e a componentes genéticos herdáveis pode residir na ação dos genes *Homeobox* ou *HOX*, uma família de genes que produz fatores de transcrição altamente conservados com papel fundamental no desenvolvimento embrionário (Goodman & Scambler, 2001) e que são essenciais para a diferenciação tanto dos dedos quanto do sistema urogenital (Kondo *et al.*, 1997). Um exemplo claro é a desregulação do gene *HOXA13*, que em humanos causa a síndrome Mão-pé-genital, caracterizada por defeitos nos dedos das mãos, pés e na genitália, como aberturas uretrais deslocadas, anormalidades nos dedos indicador e mínimo, bem como encurtamento do primeiro dedo dos pés. A

desregulação do gene HOXD13 pode levar a sindactilia, bem como a malformações genitais em humanos (Muragaki *et al.*, 1996).

Os genes HOX também estão envolvidos no controle do crescimento celular e, quando desregulados, na oncogênese (Nunes *et al.*, 2003). A expressão incorreta de genes HOX pode ser observada em tumores sólidos do sistema genital, dos rins, da pele e do sistema digestivo (Manning *et al.*, 2003). Os genes das famílias HOXA e HOXD, também são importantes na hematopoiese e translocações cromossômicas entre estes dois *clusters* foram encontradas em pacientes com leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica e síndrome mielodisplásica (Nakamura *et al.*, 1996; Raza-Egilmez *et al.*, 1998; Wong *et al.*, 1999).

Seguindo-se longo hiato após os estudos de Phelps e de Rösler nas décadas de 1940 e 1950, o método de estudo da proporção entre os dedos anelar e indicador para analisar a exposição *in utero* à testosterona foi retomado em 1998, obtendo resultados novos para a literatura como a correlação entre baixo 2D:4D e altas concentrações de testosterona e alta produção de espermatozóides para os homens, alto 2D:4D e altas taxas de hormônio luteinizante e estrógeno para mulheres, bem como falha em produzir espermatozóides quando ocorre em homens (Manning *et al.*, 1998).

Uma vez que alguns métodos para a averiguação de níveis pré-natais de hormônios sexuais como a obtenção de sangue de fetos ainda no útero, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical ou sangue materno são difíceis de realizar, pouco significativos ou ainda não foram testados (McIntyre, 2006), o método de estudo proposto por Manning (Manning *et al.*, 1998) tornou-se amplamente difundido. A importância do mesmo está ligada ao fato de que a ação de tais hormônios está ligada a várias doenças ou condições, dentre elas o diabetes (Chandel *et al.*, 2008), respostas vasculares (Qiao *et al.*, 2008), doenças auto-imunes (Cutolo *et al.*, 2006; Doria *et al.*, 2006), doença de Alzheimer (Raber,

2004) e neoformação e reabsorção óssea (Vanderschueren, 2004; Vanderschueren, 2008). O efeito dos hormônios sexuais sobre estas várias condições tem sido explorado desde a publicação de Manning utilizando a proporção entre os dedos anelar e indicador (2D:4D). Um vasto campo para pesquisas tem sido os traços de personalidade, que vão desde o sucesso nos esportes, passando pela agressividade adulta e infantil e o sucesso nas transações econômicas de alto risco na bolsa de valores (Coates *et al.*, 2009).

Pesquisadores registraram que homens com 2D:4D baixo são mais agressivos tanto verbalmente quanto fisicamente do que mulheres (Hyde *et al.*, 1986; Archer, 2004). Também foi encontrada correlação significativa entre baixo 2D:4D e a procura por sensações de emoção e aventura, assim como a agressividade tanto em homens quanto em mulheres. No mesmo estudo, todas essas correlações foram encontradas nos homens com baixo 2D:4D e todas se mostraram significativas, incluindo a agressividade verbal (Hampson *et al.*, 2008).

Estudo examinando 47 operadores de bolsa de valores, registrou que a relação 2D:4D poderia indicar maior chance de lucro e maior permanência no mercado, e hipotetizou relação inversa entre 2D:4D e a habilidade de correr riscos, a capacidade de vigilância e capacidade de reação intelectual mais rápida (Coates *et al.*, 2009).

No campo esportivo, pesquisas envolvendo a relação 2D:4D também têm sido desenvolvidas. Baixos valores de 2D:4D foram correlacionados com sucesso no esqui na neve independente do gênero estudado (Manning *et al.*, 2002), sucesso e a opção por modalidades mais agressivas na esgrima para mulheres (Voracek *et al.*, 2009). Também foi encontrada correlação entre o 2D:4D masculinizado e a eficiência em exercícios aeróbicos, refletida em maior velocidade de arrancada em distâncias entre 20 e 50 metros (Manning & Peters, 2009), fato complementar à pesquisa desenvolvida pelo mesmo autor em 2007, que registrou menor desgaste em corridas de resistência para homens com baixo

2D:4D (Manning *et al.*, 2007). Atletas femininas de elite também parecem possuir 2D:4D mais masculinizado do que atletas de classe inferior, o que poderia ser fator preditivo para o sucesso nos esportes (Porikwa *et al.*, 2005).

A sexualidade humana também recebeu importantes contribuições das pesquisas relacionadas ao 2D:4D. Mulheres com desordem de identidade sexual parecem ter proporção 2D:4D mais baixa (masculinizada) em comparação com o grupo controle. O mesmo estudo concluiu também que este achado constitui evidência de que a variação na exposição pré-natal a hormônios sexuais contribui para a definição da identidade sexual em mulheres (Wallien *et al.*, 2008). Outro estudo postulou que níveis mais altos de testosterona pré-natal em mulheres, traduzidos como 2D:4D mais baixo, contribuem para orientação homossexual (Rahman *et al.*, 2003). Este resultado não foi repetido em outro estudo, que analisou dois mil indivíduos e não encontrou correlação em mulheres, porém concluiu que homens heterossexuais tinham 2D:4D mais baixo que homens homossexuais (Lippa *et al.*, 2003).

Outro trabalho analisando mais de 250 mil indivíduos, registrou melhor percepção espacial para aqueles com 2D:4D baixo (masculinizado). Neste estudo, homens heterossexuais e mulheres homossexuais e/ou bissexuais com 2D:4D mais baixo tiveram melhor percepção espacial do que homens homossexuais e/ou bissexuais e mulheres heterossexuais respectivamente (Collaer *et al.*, 2007). Outro estudo registrou que mulheres homossexuais com menor 2D:4D teriam comportamento mais masculinizado, em comparação com mulheres homossexuais com maior 2D:4D, que por sua vez definiam-se como feminilizadas (Brown *et al.*, 2002).

Houve correlação negativa também entre o 2D:4D de homens e o sucesso reprodutivo, e, por conseguinte o tamanho familiar, encontrando resultado inverso em mulheres. Este mesmo estudo registrou que não existe correlação entre o 2D:4D e a promiscuidade entre as mulheres (Manning & Fink, 2008). Outro

estudo registrou correlação entre baixo 2D:4D e a escolha de parceiros sexuais. Afirmou também que casais tendem a ser formados entre homens com 2D:4D menor do que o de suas respectivas esposas e que quanto mais masculinizado o 2D:4D do homem, maior a tendência à escolha de uma esposa mais jovem (Voracek *et al.*, 2007).

Outro campo bastante explorado pelos pesquisadores é o da psicologia. A correlação 2D:4D tem sido associada a temperamentos agressivos, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, desordens psico-sexuais, uso de adereços corporais (Voracek, 2008) e número de parceiros sexuais (Hönekopp *et al.*, 2006). Trabalho analisando 77 indivíduos do gênero masculino que dirigem carros freqüentemente, observou que aqueles com baixo 2D:4D tinham cometido mais infrações de trânsito do que indivíduos com alto 2D:4D (Schwerdtfeger *et al.*, 2009). Indivíduos com 2D:4D alto também parecem apresentar tendência a apaziguar situações de stress, enquanto indivíduos com baixo 2D:4D são sociáveis em situações de paz, mas tendem a tornar-se agressivos sob situações de stress (Millet & Dewitte, 2009). Homens com baixo 2D:4D parecem ser mais agressivos fisicamente, mas esta observação não foi repetida em mulheres (Bailey & Hurd, 2005). Outro estudo reportou que mulheres com 2D:4D baixo eram mais susceptíveis à agressividade reacional (Benderlioglu & Nelson, 2004).

Também foi encontrada correlação entre a proporção 2D:4D masculinizada e sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), traduzidos por baixos níveis de concentração e sintomas de desatenção (Martel, 2009). Outro estudo ligou a relação 2D:4D ao autismo, usando o raciocínio da influência dos genes da família HOX, especialmente o *cluster D* (Sugie *et al.*, 2009).

Enfermidades e doenças sistêmicas também são alvo de intensa investigação com relação ao 2D:4D. Uma proporção 2D:4D baixa foi relacionada com o desenvolvimento de Osteoartrite em mulheres, principalmente nos joelhos.

Esse achado foi independente de outros riscos conhecidos para o desenvolvimento de osteoartrite (Zhang *et al.*, 2008; Ferraro *et al.*, 2009). A correlação 2D:4D também foi usada para investigar a susceptibilidade ao câncer de colo de útero, onde foi encontrada correlação entre baixo 2D:4D e a chance de desenvolver infecções persistentes por HPV, bem como neoplasias intra-epiteliais cervicais (Brabin *et al.*, 2008). Ainda no campo da biologia feminina, investigou-se a relação entre 2D:4D e a idade da primeira menstruação, definida pelo auto-relato da idade em que tiveram a menarca. Foi encontrada correlação entre baixo 2D:4D na mão direita e menarca acontecendo mais tarde do que o normal, resultado que não foi repetido para a mão esquerda (Matchock *et al.*, 2008). Mulheres com 2D:4D masculinizado também parecem ser mais suscetíveis a apresentar efeitos colaterais quando do uso de contraceptivos orais (Oinonen *et al.*, 2009).

Doenças cardiovasculares também têm sido alvo de estudos envolvendo o 2D:4D. Foi reportada associação entre alto 2D:4D em homens e o aparecimento de placas ateroscleróticas na artéria coronária, após estudo de 100 indivíduos autopsiados. Esta relação foi estatisticamente significativa e denotou diferença entre os indivíduos susceptíveis à formação de placas de aterosclerose e indivíduos sem esta susceptibilidade (Ozdogmus *et al.*, 2009). Em uma análise de 127 homens e 117 mulheres foi encontrada correlação entre alto 2D:4D e risco aumentado de infarto do miocárdio e de doença coronariana em homens (Fink *et al.*, 2006). Outro grupo registrou correlação entre o 2D:4D masculinizado e a deposição de gordura no abdômen, após análise da mão direita de 42 homens (McIntyre *et al.*, 2003), confirmando trabalho prévio que correlacionou altas taxas de hormônio masculino na vida intra-uterina ao aparecimento desta condição (Abbott *et al.*, 2002).

Tipos sanguíneos e fator Rhesus também foram correlacionados à proporção 2D:4D. Este estudo observou, após analisar 1273 indivíduos, que portadores de sangue AB tinham os valores mais baixos de 2D:4D na mão direita e os mais altos na mão esquerda. Os portadores de fator Rh- tinham as menores

diferenças entre a relação 2D:4D das mãos esquerda e direita, bem como valores mais altos de 2D:4D na mão esquerda (Voracek, 2008).

Em resumo, a proporção 2D:4D é estabelecida na vida intra-uterina, sofre pouca ou nenhuma alteração pós-natal ou pós-puberal e está inversamente relacionada aos níveis pré-natais de estrógeno e testosterona. Trabalhos têm demonstrado a correlação entre esta proporção e enfermidades, condições psicológicas e comportamentais. Há no entanto vasto campo a ser explorado no que diz respeito à correlação desta proporção a doenças locais e sistêmicas que poderiam ter nesta proporção um marcador putativo para seu surgimento.

### **3 – PROPOSIÇÃO**

Não existem na literatura, estudos correlacionando a proporção 2D:4D a duas lesões importantes na prática médico-odontológica, o carcinoma espinocelular oral e o adenocarcinoma de próstata. Este estudo, portanto, se propôs a avaliar a possível associação entre a proporção 2D:4D e a incidência do carcinoma espinocelular oral e do adenocarcinoma de próstata, bem como estabelecer padrão de normalidade para esta relação numa população da região de Piracicaba.

Foram objetivos específicos desse estudo:

(a) Investigar a possível associação entre a relação 2D:4D, o Carcinoma Espinocelular oral e lesões pré-malignas leucoplásicas da mucosa oral, em amostra de pacientes atendidos pelo Orocentro da FOP-Unicamp.

(b) Investigar a associação entre a relação 2D:4D, a hiperplasia prostática benigna e o Adenocarcinoma de Próstata, em amostra de pacientes atendidos em centros especializados de urologia e oncologia nas cidades de Piracicaba e Campinas.

(c) Estabelecer padrão de normalidade para a relação 2D:4D em amostra de indivíduos da cidade de Piracicaba.

## **4- MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 – Sujeitos de pesquisa**

Este estudo analisou a proporção 2D:4D em indivíduos entre 18 e 80 anos divididos em 5 grupos, segundo critérios de inclusão e exclusão, a saber:

#### **Grupo carcinoma espinocelular (CEC)**

Constituído por indivíduos de ambos os gêneros com idades entre 40 e 80 anos, diagnosticados com carcinoma espinocelular intra-oral, confirmado por exame histopatológico.

#### **Grupo lesão pré-maligna (PM)**

Constituído por indivíduos de ambos os gêneros, pareados por idade ao grupo CEC, que tenham diagnóstico confirmado por exame histopatológico de lesão pré-maligna de cavidade oral – leucoplasia, eritroplasia e eritroleucoplasia:

#### **Grupo câncer de próstata (PRO)**

Constituído por indivíduos do gênero masculino com idade superior a 50 anos, com diagnóstico confirmado de Adenocarcinoma de Próstata, realizado por serviço especializado de proctologia e confirmado por exame histopatológico ou citológico e dosagem de antígeno prostático específico.

#### **Grupo hiperplasia prostática benigna (HPB)**

Composto por indivíduos do gênero masculino, pareados por idade aos indivíduos do grupo PRO, com diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna, confirmado por serviço especializado de proctologia após exame clínico e dosagem do antígeno prostático específico.

#### Grupo sem lesão (NOR)

Constituído por indivíduos com idade entre 18 e 80 anos de ambos os gêneros, com distribuição equivalente, que não apresentaram lesão oral de natureza pré-maligna ou maligna presente ou passada, tampouco apresentaram histórico de doença maligna localizada ou sistêmica. Apenas sujeitos com idade semelhante às dos indivíduos dos grupos com lesão foram selecionados para comparação direta. Indivíduos sem lesão com idade fora da faixa dos grupos com lesão foram analisados e compuseram a base de dados para investigar o padrão de normalidade da proporção 2D:4D para a região de Piracicaba.

Indivíduos que relataram histórico de fraturas nos dedos anelar ou indicador da mão direita, bem como indivíduos com histórico relatado de alterações endócrinas hormonais foram automaticamente excluídos do estudo.

#### 4.2 – Metodologia

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FOP-Unicamp - Protocolo CEP-FOP 123/2009 - (Anexo 2). Após leitura, explicação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos responderam a um questionário de anamnese com oito perguntas abordando idade, hábitos, história médica e odontológica pregressa e história pregressa de acidentes nas mãos (Anexo 1). A aplicação do questionário foi feita por um único pesquisador. Após o preenchimento do questionário, os sujeitos foram incluídos ou excluídos do estudo, de acordo com os critérios descritos acima.

Todos os sujeitos de pesquisa foram submetidos a exame clínico da cavidade oral realizado em cadeira odontológica, sob iluminação artificial e visão direta, com auxílio de espátulas de madeira, seguindo o protocolo utilizado pela disciplina de Semiologia da FOP-UNICAMP. Os indivíduos com história pregressa

de carcinoma espinocelular diagnosticado previamente por meio de exame histopatológico foram submetidos a exame clínico para controle de recidiva das lesões, assim como os sujeitos com histórico de lesões pré-malignas de cavidade oral.

Os sujeitos de pesquisa diagnosticados como portadores de lesões de próstata por serviço especializado de urologia também foram submetidos a exame clínico da cavidade oral, para investigar a presença de lesões malignas ou pré-malignas. Sujeitos de pesquisa que apresentaram lesão de próstata benigna ou maligna concomitantemente com lesão oral foram incluídos em dois grupos, correspondendo às lesões detectadas.

Após a coleta dos dados por meio do questionário de anamnese e do exame clínico de cavidade oral, os indivíduos tiveram a palma de sua mão direita fotografada. Para isto, foi utilizada câmera fotográfica digital *Canon* modelo *PowerShot A550*, acoplada a dispositivo que a fixava em altura pré-determinada de 27 cm, em ângulo de 90° com a base, permitindo assim a padronização das imagens (Figura 1). Todas as fotografias foram feitas por um único examinador e sob a mesma configuração de câmera, para evitar discrepâncias entre as imagens. Os sujeitos de pesquisa foram orientados a manter o punho estendido e o dorso e dedos das mãos encostados à base durante todo o processo de captura das imagens (Figuras 2 e 3).

Após a captura, as imagens foram transferidas para o Computador (Dell Vostro® 200, Dell, Brasil) e analisadas utilizando o software Adobe Photoshop 7.0® (Adobe, Califórnia, EUA) através de sua ferramenta medir, em proporção 1:1 (Figura 3). Para isto, foi encontrado o ponto médio da depressão palmar mais rostral e este ponto foi tomado como referência para o começo da medição. A distância então foi medida entre este ponto e a ponta do dedo, tanto para o dedo indicador (2D) quanto para o dedo anelar (4D). A distância em centímetros, como medida pelo software, foi então transferida para o software Microsoft Excel 2007® para análise dos dados. O comprimento do dedo indicador foi então dividido pelo

comprimento do dedo anelar, dando origem à proporção 2D:4D. As medições foram repetidas em intervalos regulares de 2 dias, por 3 vezes, a fim de analisar a reprodutibilidade do método.



Figura 1 - Dispositivo padronizador fixador de câmera fotográfica digital utilizado neste estudo. A câmera fica a 27 cm da base, onde é colocada a mão do indivíduo.

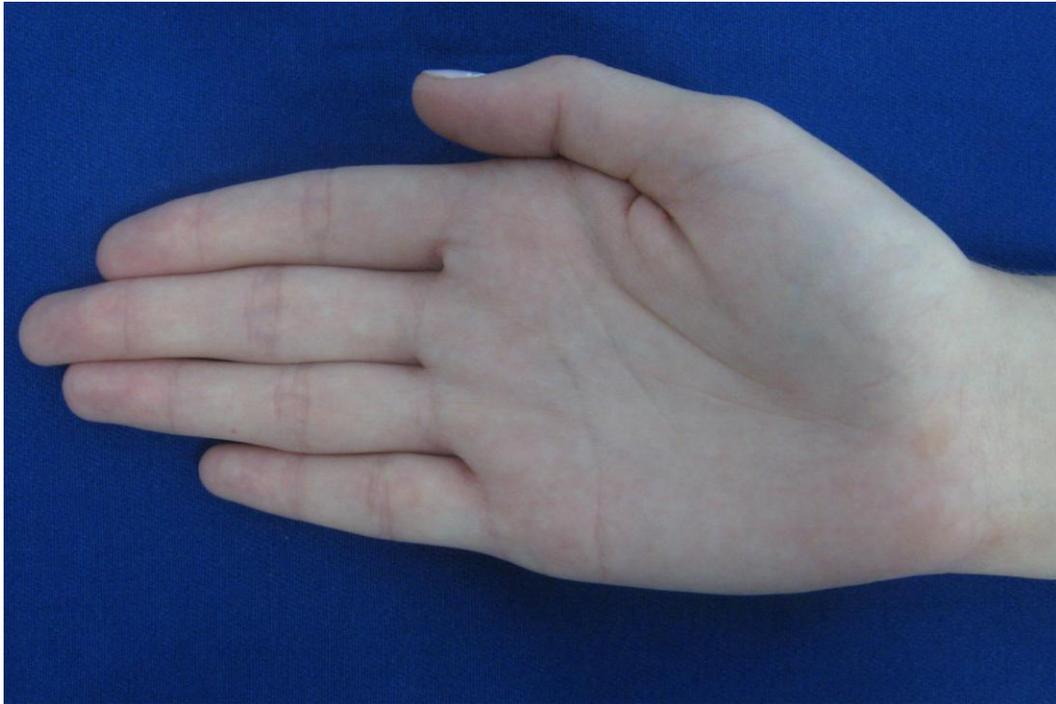


Figura 2 - Imagem obtida com auxílio do dispositivo padronizador.

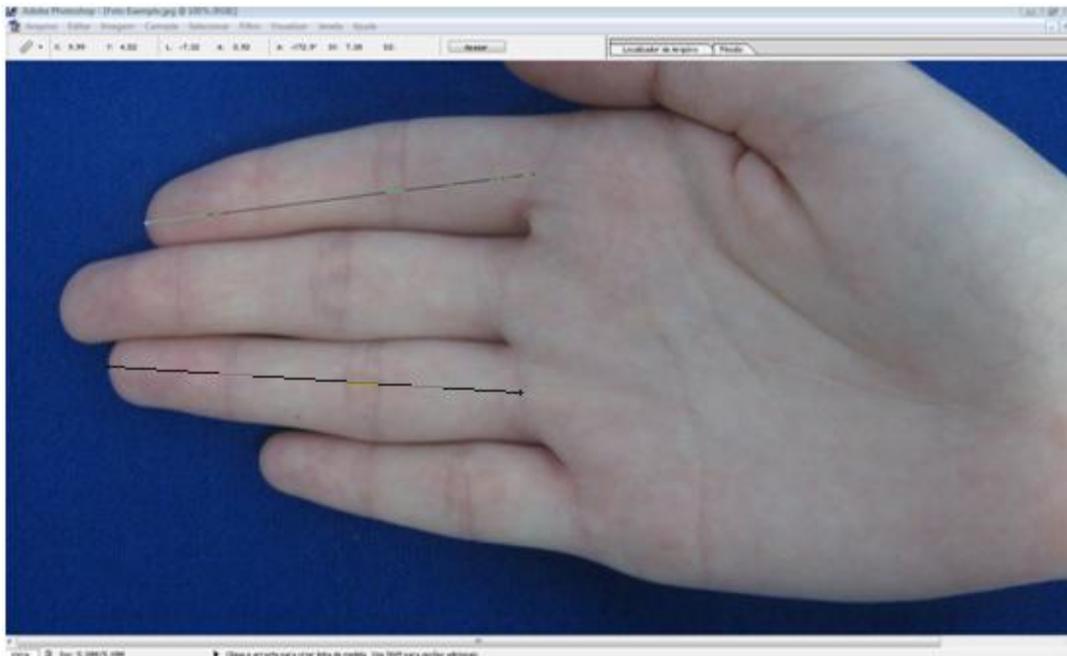


Figura 3 - Medida do dedo indicador, feita da depressão palmar mais ventral à ponta dos dedos anelar e indicador (Ferramenta Medir, Zoom 100%).

#### 4.3 – Análise dos dados

A designação dos pacientes aos grupos aos quais pertenciam foi realizada somente após a obtenção dos dados antropométricos. Desta forma, foi feita uma análise cega das medidas dos dedos indicador (2D) e anelar (4D), assim como da proporção entre estes dois dedos (2D:4D) a fim de evitar vícios na amostra.

Para a obtenção do padrão de normalidade para a população de Piracicaba, todos os indivíduos foram analisados em um único grupo e os indivíduos do gênero masculino foram comparados aos do gênero feminino. Também foi feita a comparação entre a proporção 2D:4D de indivíduos jovens e adultos, tomando-se como ponto de corte a idade de 45 anos. As proporções 2D:4D para indivíduos com lesão foram comparadas entre os grupos NOR, PM e CEC e entre os grupos NOR, PRO e HPB. Para estes grupos, foram comparadas apenas as proporções 2D:4D de indivíduos do mesmo gênero.

Idade, gênero, lado dominante, quantidade de cigarros consumidos ao dia, hábito de consumir bebidas alcoólicas, história de reposição hormonal, história de doenças hormonais, história de doenças prévias e história familiar de neoplasias malignas foram registrados. Os dados foram correlacionados e analisados estatisticamente. A proporção 2D:4D foi analisada por meio de estatística analítica, utilizando ANOVA e o teste t de Student, após teste de homogeneidade da amostra. As demais variáveis foram analisadas por meio de estatística descritiva. Todas as análises foram realizadas com auxílio do *software* Microsoft Excel 2007®.

## 5 – RESULTADOS

Neste estudo, foram analisados ao todo 265 indivíduos. Dois sujeitos foram excluídos do estudo por relatarem história de fratura no dedo anelar e um sujeito foi excluído do estudo por apresentar disfunção hormonal congênita.

Indivíduos do gênero masculino apresentaram proporção 2D:4D de  $0,9636 \pm 0,05$  enquanto indivíduos do gênero feminino apresentaram proporção 2D:4D de  $0,9813 \pm 0,05$ . A proporção 2D:4D foi significativamente mais baixa para os indivíduos do gênero masculino em comparação com os indivíduos do gênero feminino ( $p=0,03$ ). Não foi registrada diferença significativa entre a proporção 2D:4D de indivíduos jovens e indivíduos adultos, tomando-se como linha de corte a idade de 45 anos ( $0,9804$  versus  $0,9676$ ;  $p=0,07$ ).

Após a realização de três medições em intervalos de dois dias entre elas, foram obtidos resultados médios de 0,9693, 0,9692 e 0,9697. Estes resultados não diferiram significativamente, indicando reprodutibilidade do método.

### 5.1 - Grupo CEC

Este grupo foi composto por 50 indivíduos, sendo 44 do gênero masculino e 6 do gênero feminino. A média de idade para os sujeitos neste grupo foi de  $60,0 \pm 14,2$  anos para o gênero feminino e  $59,7 \pm 7,7$  anos para o gênero masculino. Todos os indivíduos deste grupo alegaram ser destros.

Dos indivíduos do gênero feminino, 42,86% relataram alguma história de doença prévia de qualquer natureza, nenhum reportou história de reposição hormonal, 29% relataram uso regular de bebidas alcoólicas enquanto 29% reportaram uso ocasional das mesmas e 42,86% relatavam história familiar de neoplasia maligna. Entre os indivíduos deste grupo, 57,14% reportaram ser tabagistas, perfazendo média de 11,7 cigarros ao dia.

Para os indivíduos do gênero masculino, 39,53% relataram história de doença de qualquer natureza, 2,33% reportaram uso de reposição hormonal, 42%

reportaram consumo regular de bebida alcoólica, 44% alegaram etilismo ocasional e 51,16% relataram história familiar de neoplasia maligna. Deste total, 97,67% alegaram uso de tabaco, em média de 29,4 cigarros ao dia.

A média da relação 2D:4D foi de  $0,94 \pm 0,04$  para as mulheres e  $0,97 \pm 0,05$  para os homens. A diferença entre as médias da proporção 2D:4D para homens e mulheres não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

## 5.2 - Grupo PM

Neste grupo, foram incluídos 50 indivíduos, 24 do gênero feminino e 26 do gênero masculino. A média de idade foi de  $60,6 \pm 12,6$  anos para as mulheres e  $61,5 \pm 11,8$  anos para os homens. Apenas dois indivíduos tinham o lado esquerdo dominante.

Entre as mulheres, 45,83% alegavam alguma história de doença prévia de qualquer natureza, 20,83% reportaram história de reposição hormonal, 50% reportaram uso de bebidas alcoólicas de forma ocasional e 58,33% relatavam história familiar de neoplasia maligna. Ao todo, 75% alegaram ser tabagistas, com consumo médio de 11,8 cigarros ao dia.

Já entre os homens, 65,38% relatavam história de doença de qualquer natureza, 7,69% reportaram uso de reposição hormonal, 31% relataram consumo de bebidas alcoólicas regularmente, 58% ocasionalmente e 53,85% relataram história familiar de neoplasia maligna. Destes indivíduos 96,15% relataram uso de tabaco, com média de 22,6 cigarros ao dia.

A média da relação 2D:4D foi de  $0,99 \pm 0,05$  para as mulheres e  $0,96 \pm 0,05$  para os homens. A diferença entre as médias da proporção 2D:4D para homens e mulheres foi significativa ( $p < 0,05$ ).

### 5.3 - Grupo NOR

Este grupo foi composto por 89 indivíduos, sendo 43 do gênero feminino e 46 do gênero masculino. A média de idade foi de  $55,5 \pm 10,7$  anos para as mulheres e  $57,9 \pm 12,5$  anos para os homens.

Dos indivíduos do gênero feminino, 53,49% relatavam história de doença de qualquer natureza, 23,26% relataram uso de reposição hormonal, 37,21% relataram consumo de bebidas alcoólicas, todos de maneira ocasional e 74,42% relataram história familiar de neoplasia maligna. Ao todo 27,91% dos indivíduos relataram tabagismo, com consumo de 10,1 cigarros ao dia em média.

Dos indivíduos do gênero masculino, 46,81% relatavam alguma história de doença prévia, 2,13% alegaram história de reposição hormonal, 15% relataram consumo regular de bebida alcoólica, 72% reportaram consumo ocasional e 48,94% alegaram história familiar de neoplasia maligna. Deste total, 48,94% relataram consumo de tabaco, em uma média de 21,3 cigarros ao dia.

A média da relação 2D:4D foi de  $0,98 \pm 0,04$  para as mulheres e  $0,97 \pm 0,04$  para os homens. A diferença entre as médias da proporção 2D:4D para homens e mulheres foi significativa ( $p < 0,05$ ).

### 5.4 - Grupo HPB

Este grupo foi constituído por 49 indivíduos do gênero masculino. A média de idade dos sujeitos deste grupo foi de  $61,4 \pm 9,68$  anos. Apenas um indivíduo neste grupo declarou-se canhoto.

Entre os indivíduos deste grupo, 40,82% reportaram já ter sofrido com alguma enfermidade, nenhum indivíduo relatou história prévia de reposição hormonal, 27% alegaram consumo regular de bebidas alcoólicas, 49% reportaram consumo ocasional de álcool e 48,98% disseram haver história de neoplasia maligna em suas famílias. Neste grupo, 65,31% reportaram hábito de consumir

tabaco, em média de 19,4 cigarros ao dia entre os fumantes. A média da relação 2D:4D para os sujeitos deste grupo foi de  $0,96 \pm 0,05$ .

#### 5.5 - Grupo PRO

Este grupo envolveu pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, totalizando 27 indivíduos. A média de idade para estes indivíduos foi de  $71,6 \pm 8,3$  anos. Entre os sujeitos deste grupo, apenas um reportou ter o lado esquerdo dominante.

Analisando os sujeitos deste grupo, 55,56% alegaram história prévia de doença sistêmica. Não houve relatos de terapia de reposição hormonal. Já 26% reportaram consumo regular de bebidas alcoólicas, 44% alegaram uso de bebidas alcoólicas de forma ocasional e 66,67% relataram história familiar de neoplasia maligna. Deste total, 62,96% reportaram hábito de tabagismo, com consumo médio de 24,1 cigarros ao dia. A proporção 2D:4D média para os indivíduos deste grupo foi de  $0,95 \pm 0,05$ .

#### 5.6 – Comparações inter-grupos

Quando comparados os grupos sem divisão por gênero, o grupo PRO apresentou as menores proporções 2D:4D médias, seguido em ordem crescente pelos grupos HPB, CEC, NOR e PM. Já quando os grupos foram segmentados por gênero, a menor proporção 2D:4D média foi obtida pelo grupo CEC, seção feminina, seguido pelo grupo PRO, HPB, PM seção masculina, NOR seção masculina, CEC seção masculina, NOR seção feminina e PM seção feminina.

Entre os indivíduos do gênero feminino, o grupo CEC apresentou a menor média para a proporção 2D:4D, seguido do grupo NOR e do grupo PM. Houve diferença significativa quando comparadas as mulheres do grupo CEC às do grupo PM ( $p=0,02$ ) e às do grupo NOR ( $p=0,04$ ). Entre os homens, os do grupo PM tiveram a menor média para a proporção 2D:4D, seguidos do grupo NOR e do grupo CEC, respectivamente. Porém, este achado não foi significativo ( $p=0,45$  e

p=0,34). Não houve diferença significativa quando comparados os grupos masculinos de lesão oral entre si ou ao grupo NOR.

Quando analisadas as lesões de próstata, homens do grupo PRO apresentaram proporção 2D:4D mais baixa em comparação aos do grupo HPB, que, por sua vez apresentou proporção 2D:4D menor do que o grupo NOR. No entanto, nenhuma das diferenças entre os grupos foi significativa, tanto para os grupos com lesão prostática, quanto para a comparação entre os grupos com e sem lesão.

Tabela 1 - Resultados para as variáveis analisadas.

Grupo	Idade		2D:4D		HDP		HFN	
	F	M	F	M	F	M	F	M
CEC	60 ± 14,6	59,7 ± 7,7	0,9505	0,9691	42,86%	39,53%	42,86%	51,16%
PM	60,6 ± 12,6	61,5 ± 11,8	0,9922	0,9638	45,83%	65,38%	58,33%	53,85%
NOR	55,5 ± 10,7	57,9 ± 12,5	0,9781	0,9663	53,49%	46,81%	74,42%	48,94%
HPB	-----	61,4 ± 9,7	-----	0,9629	-----	40,82%	-----	48,98%
PRO	-----	71,6 ± 8,3	-----	0,9535	-----	55,56%	-----	66,67%

Resultados expressos em médias. 2D:4D – Proporção 2D:4D; HDP – História de doença prévia; HFN – História familiar de neoplasia; F – Mulheres; M – Homens; CEC – carcinoma espinocelular; PM – lesão pré-maligna; NOR – sem lesão; HPB – Hiperplasia prostática benigna; PRO – câncer de próstata

Tabela 2 - Resultados para as variáveis analisadas.

Grupo	RH		TAB		Qtab		ET	
	F	M	F	M	F	M	F	M
CEC	0,00%	2,33%	57,14%	97,67%	11,8	29,4	29% O / 29% R	44% O / 42% R
PM	20,83%	7,69%	75,00%	96,15%	11,8	22,6	50%O / 0% R	58% O / 31 % R
NOR	23,26%	2,13%	27,91%	48,94%	10,1	21,3	37% O / 0% R	72% O/ 15% R
HPB	-----	0,00%	-----	65,31%	-----	19,4	-----	49% O / 27% R
PRO	-----	0,00%	-----	62,96%	-----	24,0	-----	44% O / 26% R

Resultados expressos em médias RH – História de reposição hormonal; TAB – Tabagismo; Qtab – Quantidade média de cigarros ao dia; ET – Etilismo; O – Ocasional; R – Regular; F – Mulheres; M – Homens; CEC – carcinoma espinocelular; PM – lesão pré-maligna; NOR – sem lesão; HPB – Hiperplasia prostática benigna; PRO – câncer de próstata

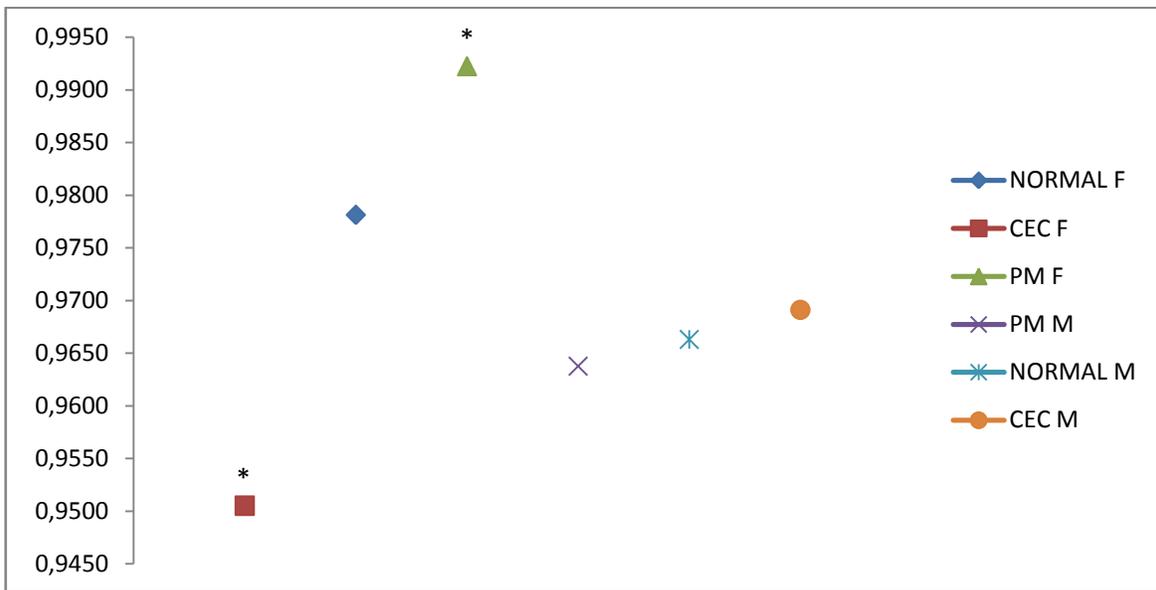


Gráfico 1 – Médias das proporções 2D:4D para os grupos com lesão oral.

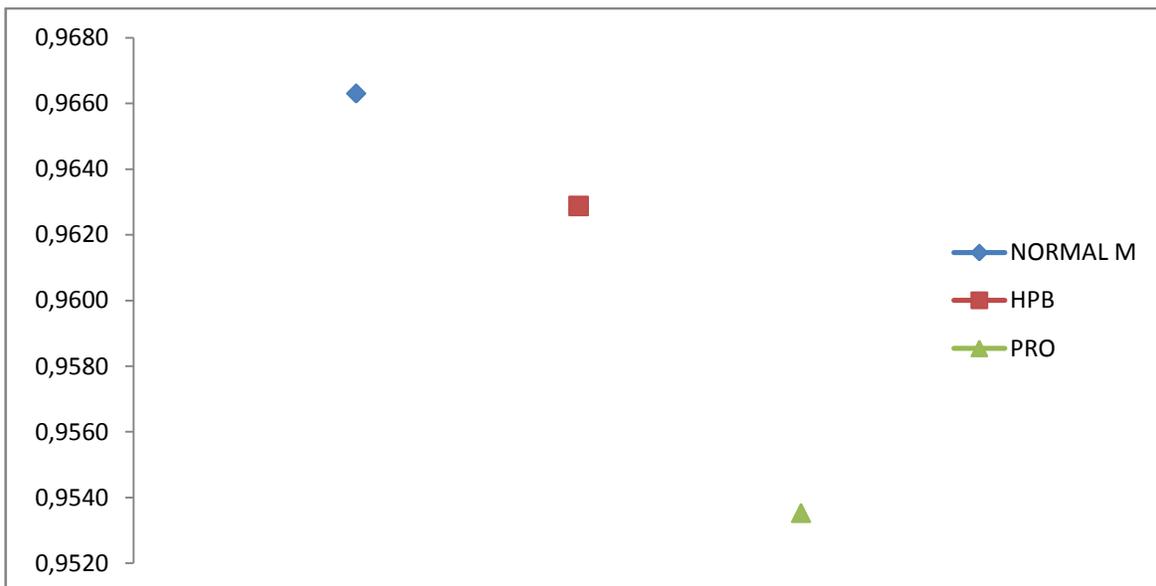


Gráfico 2 – Médias das proporções 2D:4D para os grupos com lesão prostática.

## 6 – DISCUSSÃO

### 6.1 – Proporção 2D:4D

A proporção 2D:4D mostrou-se significativamente menor em homens em comparação às mulheres. Este achado corrobora dados classicamente descritos na literatura (Manning *et al.*, 1998; Voracek *et al.*, 2007; Manning & Peters, 2009). O desvio padrão e a homogeneidade registrada em nossa amostra (0,05mm) permitem estabelecer padrão de normalidade para a região de Piracicaba e esta se encontra em conformidade com os padrões descritos na literatura para homens e mulheres e também de acordo com a influência dos hormônios sexuais na vida intra-uterina que seriam esperados – homens com proporção 2D:4D baixa, portanto com maior influência da testosterona e mulheres com proporção 2D:4D próxima da igualdade indicando maior influência do estrógeno (Manning *et al.*, 1998; Collaer *et al.*, 2007; Coates *et al.*, 2009). No entanto, os três padrões de simetria foram registrados em nosso estudo para ambos os gêneros, fato que concorda com trabalhos prévios (Ecker, 1875; Manning *et al.*, 1998).

De especial atenção torna-se o fato de que a maioria dos estudos analisa populações específicas e pouco miscigenadas (Manning & Bundred, 2000; Manning & Peters, 2009), o que consideramos bastante difícil de realizar em populações brasileiras devido à mistura racial que ocorre neste país. Ainda assim, as diferenças étnicas inerentes à proporção 2D:4D podem ser menos evidentes em populações miscigenadas como a de nosso estudo. Houve distribuição étnica equivalente entre os grupos para minimizar o viés racial da amostra, o que poderia diminuir ou aumentar significativamente a média da proporção 2D:4D (Manning *et al.*, 2007). Os indivíduos também foram pareados por idade, porém apenas para comparação da prevalência de lesões, visto que a proporção 2D:4D passa por pouca ou nenhuma alteração pós-natal e pós-puberal. De fato, não houve diferença significativa entre a proporção 2D:4D de indivíduos jovens e de indivíduos adultos.

## 6.2 – Lesões Orais

Este estudo avaliou pacientes portadores de carcinoma espinocelular oral, que apresentaram idade compatível com o perfil clássico citado na literatura (Bagan, 2008; Scully & Bagan, 2009). Os pacientes com menos de 40 anos de idade foram excluídos do estudo, pois a etiologia do carcinoma espinocelular nestes pacientes parece ter uma associação mais pobre com tabagismo e etilismo, podendo residir mais fortemente em fatores como herança genética, exposição ao HPV e deficiências nutricionais (Llewellyn *et al.*, 2003; Hirota *et al.*, 2008; Harris *et al.*, 2009; Andisheh-Tadbir *et al.*, 2010). Os sujeitos portadores de carcinomas de lábio também foram excluídos deste estudo, em razão dos distintos fatores demográficos e etiológicos desta forma da doença (de Visscher, 2002; Ben Slama, 2008).

Foram selecionados para este estudo apenas pacientes com carcinoma espinocelular e lesões pré-malignas de cavidade oral com diagnóstico confirmado por meio de exame histopatológico em lâminas coradas com Hematoxilina-Eosina. Este é o padrão diagnóstico para estas lesões, pois outras ferramentas diagnósticas ainda estão em teste ou não apresentam a sensibilidade e especificidade necessárias para o diagnóstico preciso, ou são inviáveis para o uso na prática clínica rotineira (Epstein *et al.*, 2002; Driemel *et al.*, 2007).

Os pacientes portadores de lesões de cavidade oral, tanto malignas quanto pré-malignas, apresentaram forte tendência ao tabagismo e etilismo, por tempo prolongado e em quantidades próximas ou superiores aos 20 cigarros ao dia, principalmente entre os homens. Tais dados são compatíveis com a etiologia encontrada na literatura (Pelucchi *et al.*, 2006; Strycharz *et al.*, 2008; Scully & Bagan, 2009). A média de consumo de cigarros e a quantidade de pacientes que relataram etilismo foram menores entre as mulheres, sendo que metade das pacientes diagnosticadas com carcinoma espinocelular não alegou hábitos de etilismo ou tabagismo. Parece que a etiologia deste tumor para estas pacientes

pode residir em fatores ambientais, genéticos ou mesmo hormonais, estes ligados principalmente a deficiência de estrógeno (Suba, 2007; Suba *et al.*, 2009).

De fato, os sujeitos de pesquisa do gênero feminino diagnosticados com carcinoma espinocelular apresentaram proporção 2D:4D estatisticamente mais baixa, portanto mais masculinizada, o que poderia indicar maior influência da testosterona na vida intra-uterina, ou mesmo deficiência de estrógeno durante esta fase (Manning *et al.*, 1998). Já as mulheres portadoras de lesão pré-maligna apresentaram proporção 2D:4D que indicava influência estatisticamente maior do estrógeno em comparação com sujeitos sem lesão. No entanto, ainda não está claro o papel desta associação com o surgimento de lesões orais pré-malignas, tampouco existem publicações sobre a diferença entre as influências hormonais de estrógeno e testosterona no aparecimento das mesmas, assim como não é conhecido o papel hormonal na transformação maligna destas lesões. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os homens com lesões orais pré-malignas ou malignas, tampouco quando estes pacientes foram comparados a pacientes sem lesão. Parece, portanto, que a etiologia da doença para estes pacientes pode residir nos fatores tradicionalmente descritos ou mesmo em fatores ainda a ser explorados (Bagan, 2008).

### 6.3 – Lesões de próstata

A idade dos pacientes portadores de lesões de próstata neste estudo foi compatível com o descrito na literatura (Grönberg, 2003; Damber & Aus, 2008). Estes pacientes foram diagnosticados por serviços especializados de urologia por meio de biópsia e quantificações de PSA total e velocidade de PSA. Apesar do padrão ouro para o diagnóstico do câncer de próstata ser a biópsia, este procedimento não possui sensibilidade suficientemente elevada e acurada, apesar da alta especificidade. Por outro lado, apenas a observação da evolução do PSA pode levar a sobre-tratamento e a conduta do acompanhamento para alguns pacientes ainda permanece controversa (Candefjord *et al.*, 2009; Neal *et al.*, 2009).

A maioria dos pacientes relatou hábito do tabagismo bem como de etilismo, porém com média de consumo menor de cigarros do que nos grupos com lesões orais. De interesse também foi o fato de que a maioria dos pacientes relatou história familiar de neoplasias de próstata, dado condizente com a literatura, que indica este como um dos mais importantes fatores para a incidência do câncer de próstata (Dvoráček, 1998; Chen *et al.*, 2008; Damber & Aus, 2008). Fatores nutricionais e outros hábitos foram retirados do escopo deste estudo por ainda serem controversos na literatura, pela impossibilidade do acompanhamento mais próximo destes pacientes e pelo viés que seria gerado pelo auto-relato do consumo de alimentos (Botswick *et al.*, 2004).

O câncer de próstata compartilha diversas características com sua contraparte benigna, a Hiperplasia Prostática Benigna - HPB (Botswick *et al.*, 2004). Algumas lesões que seriam diagnosticadas como benignas podem ser sobre-tratadas se o diagnóstico for baseado apenas nos exames de PSA (Candefjord *et al.*, 2009), assim como exames clínicos e biópsias por agulha fina podem não detectar pequenas áreas de tumor. Apesar de cânceres incipientes serem encontrados em 4,89% dos pacientes primariamente diagnosticados com hiperplasia prostática benigna, esse dado não parece alterar significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes (Fernández-Rosado *et al.*, 2006). Portanto, a diferença entre os casos de HPB e câncer de próstata foi dada pelos fatores clínicos e histológicos em conjunto, o que permitiu diminuir ao máximo a sobreposição de condições e a falha diagnóstica, o que poderia levar a um viés na análise dos pacientes (Cronin & Vickers, 2008; Schröder, 2009).

Os pacientes portadores de câncer de próstata apresentaram 2D:4D mais masculinizado em comparação com os portadores de HPB e os pacientes sem lesão de próstata. Na verdade, houve diminuição da proporção 2D:4D conforme a evolução da condição, de normal, passando por hiperplasia prostática benigna até o adenocarcinoma de próstata. Apesar de não ser estatisticamente significativa, esta diferença poderia indicar influência da proporção 2D:4D no

aparecimento do câncer de próstata, corroborando as inferências quanto à influência pré-natal da testosterona (Manning *et al.*, 2003) e do gene receptor de andrógenos (Hassan *et al.*, 2006).

#### 6.4 - Metodologia

Esta pesquisa envolveu 265 sujeitos divididos em cinco grupos. Trata-se de uma amostra obtida em serviços de estomatologia, urologia e oncologia, com dados coletados por um único examinador. Esta amostra é compatível com outros estudos examinando condições e doenças sistêmicas (Ferraro *et al.*, 2009; Voracek *et al.*, 2009; Collinson *et al.*, 2010; Schwerdtfeger *et al.*, 2010). Outros estudos abrangeram uma gama maior de pacientes, mas os dados foram auto-relatados pelos pacientes ou coletados à distância (Manning & Fink, 2008; Manning & Peters, 2009).

As imagens foram obtidas por meio de câmera fotográfica digital, utilizando dispositivo padronizador e a mesma configuração de câmera para todos os sujeitos até o final do estudo. Estas imagens foram analisadas utilizando métodos computadorizados, metodologia considerada de menor discrepância (Allaway *et al.*, 2009; Kemper & Schwerdtfeger, 2009). Os comprimentos digitais também foram calculados sem conhecimento do grupo ao qual pertencia o sujeito, para diminuir a chance de vício nas leituras. Múltiplas análises também foram realizadas em imagens pertencentes às amostras em intervalos regulares de dois dias e apresentaram reprodutibilidade compatível com a literatura para este método (Voracek *et al.*, 2007; Allaway *et al.*, 2009).

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o teste t de Student, que permitiu a comparação entre grupos não pareados (Motulsky, 2010). A variância entre os grupos masculinos foi discrepante em até 50%, enquanto para os grupos femininos atingiu o máximo de 25%. As múltiplas análises realizadas em intervalos de dois dias também não mostraram diferença significativa.

A metodologia de estudos envolvendo a proporção 2D:4D tem sido utilizada para investigar a relação deste marcador putativo com diversas condições, doenças e traços comportamentais e psicológicos (Manning *et al.*, 2003; Voracek *et al.*, 2007). No entanto, em nosso conhecimento, não existem trabalhos na literatura correlacionando a proporção 2D:4D à incidência do carcinoma espinocelular oral – tumor que foi relacionado recentemente à desregulação dos genes *HOX* (Souza Setúbal *et al.*, 2010) e ao gene receptor de andrógenos (Santos *et al.*, 2004), assim como o câncer de próstata que foi correlacionado a influências hormonais (Crawford, 2009) e ao gene *AR* (Linja & Visakorpi, 2004).

As inferências feitas sobre a relação entre a proporção 2D:4D e o câncer de próstata foram estudadas neste trabalho, que demonstrou proporção mais masculinizada para os portadores desta doença, em comparação com portadores de Hiperplasia Prostática Benigna e com pacientes sem lesão de próstata. Este resultado pode indicar que a proporção 2D:4D é um marcador putativo para o encurtamento das seqüências poli-glutamina do gene *AR*, que pode ser fator importante na etiologia deste câncer assim como foi proposto por outros trabalhos (Manning *et al.*, 2003; Renko *et al.*, 2008; Rodríguez-González *et al.*, 2009). Não há evidências publicadas sobre a relação da proporção 2D:4D e do carcinoma espinocelular oral na literatura. Este trabalho baseou-se na relação já descrita entre 2D:4D, genes *HOX* e *AR* (Manning *et al.*, 2002; Manning *et al.*, 2003).

#### 6.5 - Futuro das pesquisas 2D:4D

As pesquisas atuais envolvendo a proporção 2D:4D visam correlacionar este marcador a condições ou doenças utilizando: (a) medições diretas, (b) auto-relato do comprimento digital ou (c) envio de fotocópia da palma das mãos (Voracek *et al.*, 2008; Manning & Peters, 2009; Ozdogmus *et al.*, 2009). O estabelecimento de um protocolo de medição do comprimento digital torna-se difícil, visto que são realizadas pesquisas que utilizam protocolos diferentes em

vários centros ao redor do planeta. Neste estudo foi utilizada a metodologia digital, que permite a aplicação de efeitos de *zoom*, diferença de contraste e fácil repetição dos procedimentos caso necessário (Kemper *et al.*, 2009). O uso de imagens digitais facilita a catalogação das imagens para futuros estudos comparativos, além de ser um método de relativo baixo custo e que consome pouca quantidade de material, visto que as imagens não necessitam de impressão.

Este trabalho foi realizado tomando-se uma amostra de pacientes atendidos em centros especializados de diagnóstico oral e urológico. No entanto, pensamos ser interessante a colaboração com outros centros especializados para analisar o maior número possível de sujeitos de pesquisa, tornando esta correlação mais abrangente. Também acreditamos ser interessante para futuros trabalhos a correlação da proporção 2D:4D à dosagem de marcadores como o PSA tanto livre como total, a marcadores genéticos utilizando métodos de biologia molecular e ao prognóstico dos pacientes atingidos pelo carcinoma espinocelular e pelo câncer de próstata.

## 7 – CONCLUSÕES

Baseados nos resultados deste trabalho, podemos concluir que:

(a) A proporção 2D:4D apresentou-se significativamente menor nos sujeitos do gênero masculino em comparação com os indivíduos do gênero feminino. Este padrão é considerado normal para a população.

(b) A proporção 2D:4D foi estatisticamente mais masculinizada em mulheres que desenvolveram o carcinoma espinocelular oral e estatisticamente mais feminilizada nas mulheres que desenvolveram lesões pré-malignas de cavidade oral. Esta relação foi encontrada também para os homens, porém não foi estatisticamente significativa.

(c) Homens que desenvolveram câncer de próstata apresentaram proporção 2D:4D indicando maior influência *in utero* da testosterona, em comparação com pacientes que desenvolveram lesões benignas de próstata e pacientes que não desenvolveram lesões de próstata.

(d) O método digital de análise das imagens apresentou facilidade de uso, reprodutibilidade significativa e baixo custo.

(e) São necessários estudos complementares para correlacionar a proporção 2D:4D a marcadores diagnósticos e prognósticos do carcinoma espinocelular e do câncer de próstata. É também interessante que sejam realizados estudos multicêntricos colaborativos para investigar as influências raciais e regionais da proporção 2D:4D com estes marcadores.

## REFERÊNCIAS\*

Abbott RA, Ball EJ, O'Connor J, Steinbeck KS, Wishart C, Gaskin KJ, Baur LA, Davies PS. The use of body mass index to predict body composition in children. *Ann Hum Biol.* 2002; 29(6):619-26.

Allaway HC, Bloski TG, Pierson RA, Lujan ME. Digit ratios (2D:4D) determined by computer-assisted analysis are more reliable than those using physical measurements, photocopies, and printed scans. *Am J Hum Biol.* 2009; 21(3):365-70.

Alvarez-Salas LM, Cullinan AE, Siwkowski A, Hampel A, DiPaolo JA. Inhibition of HPV-16 E6/E7 immortalization of normal keratinocytes by hairpin ribozymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(3):1189-94.

Anderson J, Abrahamsson PA, Crawford D, Miller K, Tombal B. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *BJU Int.* 2008; 101(12):1497-501.

Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Sociodemographic and Etiological Differences of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Young and Old Patients in Southern Iran. *J Craniofac Surg.* 2010; 21(1):126-128.

Archer J. Sex differences in aggression in real-world settings: A meta-analytic review. *Rev Gen Psychol.* 2004; 8(8):291- 322.

Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975; 15(4):617-31.

Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Dickman PW, Steineck G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet.* 1999; 353(9154):703-7.

\*De acordo com a norma da FOP/UNICAMP, baseada nas normas do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline

Bagan JV, Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncol.* 2008; 44(2):103-8.

Bailey AA, Hurd PL. Finger length ratio (2D:4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biol Psychol.* 2005; 68(3):215-22.

Bélanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(4):1086-90.

Ben Slama L. Carcinoma of the lips. *Presse Med.* 2008; 37(10):1490-6.

Benderlioglu Z, Nelson RJ. Digit length ratios predict reactive aggression in women, but not in men. *Horm Behav.* 2004; 46(5):558-64.

Binnie WH, Rankin KV, Mackenzie IC. Etiology of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol.* 1983; 12(1):11-29.

Boccia S, Hashibe M, Gallì P, De Feo E, Asakage T, Hashimoto T et al. Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1):248-54.

Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008; 9(7):667-75.

Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer.* 1992; 52(4):530-3.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004; 101(10 Suppl):2371-490.

Brabin L, Roberts S A, Farzaneh F, Fairbrother E, Kitchener HC. The second to fourth digit ratio (2d:4d) in women with and without human papillomavirus and cervical dysplasia. *Am J Hum Biol.* 2008; 20(3):337-41.

Brown WM, Finn CJ, Cooke BM, Breedlove SM. Differences in finger length ratios between self-identified "butch" and "femme" lesbians. *Arch Sex Behav.* 2002; 31(1):123-7.

Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2009 Nov; 36(4):403-15.

Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Troyer DA, Higgins B, Ankerst DP. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings, and PSA less than 4.0 ng/ml. *Urology.* 2007; 70(4):748-52.

Candefjord S, Ramser K, Lindahl OA. Technologies for localization and diagnosis of prostate cancer. *J Med Eng Technol.* 2009; 33(8):585-603.

Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004; 108(5):741-9.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science.* 1998; 279(5350):563-6.

Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(10):2013-7.

Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate.* 2008; 68(14):1582-91.

Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996; 276(24):1957-63.

Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol*. 1998; 81(5):730-4.

Coates JM, Gurnell M, Rustichini A. Second-to-fourth digit ratio predicts success among high-frequency financial traders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(2):623-8.

Collaer ML, Reimers S, Manning JT. Visuospatial performance on an internet line judgment task and potential hormonal markers: sex, sexual orientation, and 2D:4D. *Arch Sex Behav*. 2007; 36(2):177-92.

Collinson SL, Lim M, Chaw JH, Verma S, Sim K, Rapisarda A, Chong SA. Increased ratio of 2nd to 4th digit (2D:4D) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010; [Epub ahead of print].

Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009; 73(5 Suppl):S4-10.

Cronin AM, Vickers AJ. Statistical methods to correct for verification bias in diagnostic studies are inadequate when there are few false negatives: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2008; 8:75.

Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, Straub RH. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1089:538-47.

Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008; 371(9625):1710-21.

Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA. Narghile smoking and its adverse health consequences: a literature review. *Br Dent J*. 2009; 206(11):571-3.

de Visscher JG, Grond AJ, Otter R, van der Waal I. Lip carcinoma. A review. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2002; 109(10):391-5.

Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol.* 2008 May;179(5):1736-40.

Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5(5):303-13.

Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Cutolo M, Todesco S. Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1069:247-56.

Driemel O, Kunkel M, Hullmann M, von Eggeling F, Müller-Richter U, Kosmehl H, Reichert TE. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5(12):1095-100.

Dvoráček J. Adenocarcinoma of the prostate. *Cas Lek Cesk.* 1998; 137(17):515-21.

Ecker A. Einige bemerkungen über einen schwankenden charakter in der hand des menschen. *Arch Anthropol (Braunschweig).* 1875; (8):67–75.

Edwards SM, Eeles RA. Unravelling the genetics of prostate cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004; 129C(1):65-73.

Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* 2002; 68(10):617-21.

Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(3):340-5.

Fernández Rosado E, Gómez Veiga F, Alvarez Castelo L, Ruibal Moldes M, Chantada Abal V, González Martín M. Clinicopathological study of incidental cancer prostate in patients undergoing surgery for symptomatic diagnosis of BPH. *Actas Urol Esp.* 2006; 30(1):33-7.

Ferraro B, Wilder FV, Leaverton PE. Site specific osteoarthritis and the index to ring finger length ratio. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; [Epub ahead of print].

Ferro P, Catalano MG, Dell'Eva R, Fortunati N, Pfeffer U. The androgen receptor CAG repeat: a modifier of carcinogenesis? *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 193(1-2):109-20.

Fink B, Manning JT, Neave N. The 2nd-4th digit ratio (2D:4D) and neck circumference: implications for risk factors in coronary heart disease. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(4):711-4.

Friedenreic CM, Thune I.A. Review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2001; 12(5):461-75.

Gobrogge K L, Breedlove S M, Klump KL. Genetic and environmental influences on 2d:4d finger length ratios: a study of monozygotic and dizygotic male and female twins. *Arch Sex Behav.* 2008; 37(1):112-8.

Goodman FR, Scambler PJ. Human HOX gene mutations. *Clin Genet.* 2001; 59(1):1-11.

Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J, Steinsträsser L, Upile T, Jerjes W et al. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol.* 2009; 1(1):36.

Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* 2003; 361(9360):859-64.

Hammarsten J, Högstedt B. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia--a risk factor for developing clinical prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(5):330-8.

Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press.* 1999;8(1):29-36.

Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2001; 39(2):151-8.

Hampson E, Ellis CL, Tenk CM. On the relation between 2d:4d and sex-dimorphic personality traits. *Arch Sex Behav.* 2008; 37(1):133-44.

Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: Unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck.* 2009; [Epub ahead of print].

Hassan NM, Hamada J, Murai T, Seino A, Takahashi Y, Tada M et al. Aberrant expression of HOX genes in oral dysplasia and squamous cell carcinoma tissues. *Oncol Res.* 2006; 16(5):217-24.

Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(1):25-34.

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(6):440-6.

Hille JJ, Webster-Cyriaque J, Palefski JM, Raab-Traub N. Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. *Oral Dis.* 2002; (8): 161-8.

Hirota SK, Braga FP, Penha SS, Sugaya NN, Migliari DA. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13(4):E227-31.

Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol*. 2000; 163(3):824-7.

Hönekopp J, Voracek M, Manning JT. 2nd to 4th digit ratio (2D:4D) and number of sex partners: evidence for effects of prenatal testosterone in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(1):30-7.

Howell MA. Factor analysis of international cancer mortality data and per capita food consumption. *Br J Cancer*. 1974; 29(4):328-36.

Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006; 11:1388-413.

Hyde JS. Gender differences in aggression. In j. S. Hyde & M. C. Linn. *The psychology of gender: advances through Meta-analysis 1986*, 51–66. Baltimore, MD: John's Hopkins University Press.

Imamoto T, Suzuki H, Akakura K et al. Pretreatment serum level of testosterone as a prognostic factor in Japanese men with hormonally treated stage D2 prostate cancer. *Endocr J*. 2001; 48: 573–8.

Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974; 186(4170):1213-5.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA; MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. Estimativas populacionais 1980 – 2010: Brasil, regiões geográficas e unidades da federação [homepage na Internet]. Rio de Janeiro (Brasil): IBGE; 2004. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 38. Lyon: IARC, 1986.

Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 2001; 65(4):328-39.

Johnson NW, Warnakulasuriya S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, especially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev.* 1996; 5(1):5-17.

Jovanovic A, Schulten EAJM, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I. Tobacco and alcohol related to the anatomic site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Path Med.* 1993; 22:459-62.

Kemper CJ, Schwerdtfeger A. Comparing indirect methods of digit ratio (2D:4D) measurement. *Am J Hum Biol.* 2009; 21(2):188-91.

Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(7):519-27.

Kopper L, Timár J. Genomics of prostate cancer: is there anything to “translate”? *Pathol Oncol Res.* 2005; 11(4):197-203.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2):467-75.

Lafuente A, Maristany M, Arias C, Cuchi A, Lafuente MJ, Molina R et al. Glutathione and glutathione S-transferases in human squamous cell carcinomas of the larynx and GSTM1-dependent risk. *Anticancer Res.* 1998; 18(1A):107-11.

Linja MJ, Visakorpi T. Alterations of androgen receptor in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 92(4):255-64.

Lippa RA. Are 2D:4D finger-length ratios related to sexual orientation? Yes for men, no for women. *J Pers Soc Psychol.* 2003; 85(1):179-88.

Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol.* 2003; 39(2):106-14.

Llewelyn J, Mitchell R. Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 32(3):146-52.

Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev.* 2004; 77(1-2):23-8.

Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995; 31B(3):181-7.

Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses.* 2000; 54(5):855-7.

Manning JT, Callow M, Bundred PE. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Med Hypotheses.* 2003; 60(3):340-3.

Manning JT, Churchill AJ, Peters M. The effects of sex, ethnicity, and sexual orientation on self-measured digit ratio (2D:4D). *Arch Sex Behav.* 2007; 36(2):223-33.

Manning JT, Fink B. Digit ratio (2D:4D), dominance, reproductive success, asymmetry, and sociosexuality in the BBC Internet Study. *Am J Hum Biol.* 2008; 20(4):451-61.

Manning JT, Morris L, Caswell N. Endurance running and digit ratio (2D:4D): implications for fetal testosterone effects on running speed and vascular health. *Am J Hum Biol.* 2007; 19(3):416-21.

Manning JT, Peters M. Digit ratio (2D:4D) and hand preference for writing in the BBC Internet Study. *Laterality.* 2009; 14(5):528-40.

Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998; 13(11):3000-4.

Manning JT. The ratio of 2nd to 4th digit length and performance in skiing. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002; 42(4):446-50.

Martel MM. Conscientiousness as a mediator of the association between masculinized finger-length ratios and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry.* 2009; 50(7):790-8.

Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(4):774-81.

Matchock RL. Low digit ratio (2d:4d) is associated with delayed menarche. *Am J Hum Biol.* 2008; 20(4):487-9.

McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J.* 2008; 53(4):302-5.

McDowell JD. An Overview of Epidemiology and Common Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006; 39(2):277-94.

McIntyre MH, Lipson SF, Ellison PT. Effects of developmental and adult androgens on male abdominal adiposity. *Am J Hum Biol.* 2003; 15(5):662-6.

Mcintyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006; 4:10.

McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968; 49(3):347-57.

Meurman JH, Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scand*. 2008; 66(6):321-6.

Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(9):895-907.

Miller GJ, Miller HL, van Bokhoven A, Lambert JR, Werahera PN, Schirripa O et al. Aberrant HOXC expression accompanies the malignant phenotype in human prostate. *Cancer Res*. 2003; 63(18):5879-88.

Millet K, Dewitte S. The presence of aggression cues inverts the relation between digit ratio (2D:4D) and prosocial behaviour in a dictator game. *Br J Psychol*. 2009; 100(1):151-62.

Mishra D, Thangaraj K, Mandhani A, Kumar A, Mittal R. Is reduced CAG repeat length in androgen receptor gene associated with risk of prostate cancer in Indian population? *Clin Genet*. 2005; 68(1):55-60.

Misra C, Majumder M, Bajaj S, Ghosh S, Roy B, Roychoudhury S. Polymorphisms at p53, p73, and MDM2 loci modulate the risk of tobacco associated leukoplakia and oral cancer. *Mol Carcinog*. 2009; 48(9):790-800.

Mittal RD, Mishra D, Mandhani AK. Role of an androgen receptor gene polymorphism in development of hormone refractory prostate cancer in Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007; 8(2):275-8.

Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis*. 1999; 5(3):185-95.

Moore SC, Peters TM, Ahn J, Park Y, Schatzkin A, Albanes D et al. Age-specific physical activity and prostate cancer risk among white men and black men. *Cancer*. 2009; 115(21):5060-70.

Motulsky HJ. *Intuitive Biostatistics*. Oxford University Press; 2010.

Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002; 89(2):213-28.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science*. 1996; 272(5261):548-51.

Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, Shimada H, Kashiwase Y, Sasaki H. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*. 2000; 88(3):342-50.

Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol*. 2008; 44(5):446-54.

Nakamura T, Largaespada DA, Lee MP, Johnson LA, Ohyashiki K, Toyama K, et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 by the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukemia. *Nat Genet*. 1996; 12(2):154-8.

Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(1):1-10.

Neal DE, Donovan JL, Martin RM, Hamdy FC. Screening for prostate cancer remains controversial. *Lancet*. 2009; 374(9700):1482-3.

Nelson E, Shultz S. Finger length ratios (2D:4D) in anthropoids implicate reduced prenatal androgens in social bonding. *Am J Phys Anthropol.* 2009; [Epub ahead of print].

Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172(5 Pt 2):S6-11.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JJ. *Patologia Oral e Maxilofacial.* Elsevier Saunders, 2008.

Nicolaiew N, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Grand BL, Mangin P, Cormier L et al. Association between estrogen and androgen receptor genes and prostate cancer risk. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(1):101-6.

Nunes FD, de Almeida FC, Tucci R, de Sousa SC. Homeobox genes: a molecular link between development and cancer. *Pesqui Odontol Bras.* 2003; 17(1):94-8.

Oinonen KA. Putting a finger on potential predictors of oral contraceptive side effects: 2D:4D and middle-phalangeal hair. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34(5):713-26.

Ozdogmus O, Cakmak YO, Coskun M, Verimli U, Cavdar S, Uzun I. The high 2D:4D finger length ratio effects on atherosclerotic plaque development. *Atherosclerosis.* 2009; [Epub ahead of print].

Palazzolo I, Gliozzi A, Rusmini P, Sau D, Crippa V, Simonini F et al. The role of the polyglutamine tract in androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108(3-5):245-53.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002.* *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2):74-108.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl 8:S4-66.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Vol VII. IARC Sci Publ, Lyon,1997.

Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(4):340-4.

Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006; 29(3):193-8.

Phelps VR. Relative index finger length as a sex-influenced trait in man. *Am J Hum Genet*. 1952; 4(2):72-89.

Pokrywka L, Rachoń D, Suchecka-Rachoń K, Bitel L. The second to fourth digit ratio in elite and non-elite female athletes. *Am J Hum Biol*. 2005; 17(6):796-800.

Qiao X, McConnell KR, Khalil RA. Sex steroids and vascular responses in hypertension and aging. *Gend Med*. 2008; 5 Suppl A:S46-64.

Raber J. Androgens, apoE, and Alzheimer's disease. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004; 2004(11):re2.

Rahman Q, Wilson GD. Sexual orientation and the 2nd to 4th finger length ratio: evidence for organising effects of sex hormones or developmental instability? *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3):288-303.

Raza-Egilmez SZ, Jani-Sait SN, Grossi M, Higgins MJ, Shows TB, Aplan PD. NUP98–HOXD13 gene fusion in therapy-related acute myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 1998; 58(19):4269-73.

Redman C, Scott JA, Baines AT, Basye JL, Clark LC, Calley C, Roe D, et al. Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett.* 1998; 125(1-2):103-10.

Redman C, Xu MJ, Peng YM, Scott JA, Payne C, Clark LC. Involvement of polyamines in selenomethionine induced apoptosis and mitotic alterations in human tumor cells. *Carcinogenesis.* 1997; 18(6):1195-202.

Reichart PA, Nguyen XH. Betel quid chewing, oral cancer and other oral mucosal diseases in Vietnam: a review. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(9):511-4.

Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig.* 2001 Dec;5(4):207-13.

Ren Z, Shi Z, Chen W. Expression of human papillomavirus 16, 18 E6 protein of cervical squamous cell carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 1997; 26(3):161-2.

Renko O, Savolainen ER, Loikkanen I, Paavonen TK, Vaarala MH. The androgen receptor CAG repeat length polymorphism associates with prostate volume in Finnish men with benign prostatic hyperplasia. *DNA Cell Biol.* 2008; 27(2):109-13.

Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 605-8.

Rodríguez-González G, Cabrera S, Ramírez-Moreno R, Bilbao C, Díaz-Chico JC, Serra L et al. Short alleles of both GGN and CAG repeats at the exon-1 of the androgen receptor gene are associated to increased PSA staining and a higher Gleason score in human prostatic cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009; 113(1-2):85-91.

Rosa FE, dos Santos RM, Poli-Frederico RC, Canevari RA, Nishimoto IN, Magrin J et al. Shorter CAG repeat length in the AR gene is associated with poor outcome in head and neck cancer. *Arch Oral Biol.* 2007; 52(8):732-9.

Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl.* 2005; (179):1-66.

Rösler HD. Hereditary transmission of finger length ratios. *Acta Gerontol (Milano).* 1958; 7(3):361-82.

Santos ML, Sibov TT, Nishimoto IN, Kowalski LP, Miracca EC, Nagai MA. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene (AR) and its relationship to head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2004; 40(2):177-82.

Schatzl G, Madersbacher S, Thurnher T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate.* 2001; 47(1):52-8.

Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(9):1055-8.

Schröder FH. Review of diagnostic markers for prostate cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2009; 181:173-82.

Schwerdtfeger A, Heims R, Heer J. Digit ratio (2D:4D) is associated with traffic violations for male frequent car drivers. *Accid Anal Prev.* 2010; 42(1):269-74.

Scully C, Bagan JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009; 15(6):388-99.

Scully C, Moles D. Oral cancer. In: Heggenhougen KH, Quah S, eds *Encyclopedia of public health.* Vol 4. San Diego, CA: Academic Press 2008.

Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. *Methods Mol Biol.* 2009; 472:217-41.

Silva Neto B, Koff WJ, Biolchi V, Brenner C, Biolo KD, Spritzer PM, Brum IS. Polymorphic CAG and GGC repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: analysis of a Brazilian population. *Cancer Invest.* 2008; 26(1):74-80.

Smith CM, Ballard SA, Worman N, Buettner R, Masters JR. 5 alpha-reductase expression by prostate cancer cell lines and benign prostatic hyperplasia in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4):1361-6.

Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Takashima N, Okumura K et al. A case-control study of prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci.* 2004; 95(3):238-42.

Souza Setubal Destro MF, Bitu CC, Zecchin KG, Graner E, Lopes MA, Kowalski LP, Coletta RD. Overexpression of HOXB7 homeobox gene in oral cancer induces cellular proliferation and is associated with poor prognosis. *Int J Oncol.* 2010; 36(1):141-9.

Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, Biessy C, Déchaud H, Stenman UH, et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(23):1910-7.

Strycharz M, Polz-Dacewicz M, Gotłabek W, Swietlicki M, Kupisz K. Tobacco smoking as a risk factor for oral cancer. *Przegl Lek.* 2008; 65(10):446-50.

Suba Z, Maksa G, Mihályi S, Takács D. Role of hormonal risk factors in oral cancer development. *Orv Hetil.* 2009; 150(17):791-9.

Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res.* 2007; 13(3):195-202.

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J. Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. *Brain Dev.* 2009; [Epub ahead of print].

Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983; 12:418–24.

Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, Smith E, Saláková M, Smahelová J et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol.* 2009; 81(5):878-87.

Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J. Urol.* 2005; 174: 2178–80.

Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133(5):450-4.

Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999; 23(8):1409-15.

Torti DC, Matheson GO. Exercise and prostate cancer. *Sports Med.* 2004; 34(6):363-9.

Trapman J, Klaassen P, Kuiper GG, van der Korput JA, Faber PW, van Rooij HC et al. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 153(1):241-8.

Tsai KY, Su CC, Lin YY, Chung JA, Lian leB. Quantification of betel quid chewing and cigarette smoking in oral cancer patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009; 37(6):555-61.

Vanderschueren D, Gaytant J, Boonen S, Venken K. Androgens and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15(3):250-4.

Vanderschueren D, Vandeput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004; 25(3):389-425.

Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25708 Norwegian men. *Int J Cancer.* 1997; 73(5):634-8.

Voracek M, Dressler SG, Manning JT. Evidence for assortative mating on digit ratio (2D:4D), a biomarker for prenatal androgen exposure. *J Biosoc Sci.* 2007; 39(4):599-612.

Voracek M, Manning JT, Dressler SG. Repeatability and interobserver error of digit ratio (2D:4D) measurements made by experts. *Am J Hum Biol.* 2007; 19(1):142-6.

Voracek M, Pietschnig J, Oeckher M. Finger, sex, and side differences in fingertip size and lack of association with image-based digit ratio (2D:4D) measurements. *Percept Mot Skills.* 2008; 107(2):507-12.

Voracek M, Pum U, Dressler SG. Investigating digit ratio (2D:4D) in a highly male-dominated occupation: The case of firefighters. *Scand J Psychol.* 2009; [Epub ahead of print].

Voracek M, Reimer B, Dressler SG. Digit ratio (2D:4D) predicts sporting success among female fencers independent from physical, experience, and personality factors. *Scand J Med Sci Sports.* 2009; [Epub ahead of print].

Voracek M. Digit ratio (2D:4D) and wearing of wedding rings. *Percept Mot Skills*. 2008; 106(3):883-90.

Voracek M. Digit ratio (2D:4D), ABO blood type, and the Rhesus factor. *Percept Mot Skills*. 2008; 107(3):737-46.

Wallien MS, Zucker KJ, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. 2D:4D finger-length ratios in children and adults with gender identity disorder. *Horm Behav*. 2008; 54(3):450-4.

Warnakulasuriya S, Parkkila S, Nagao T, Preedy VR, Pasanen M, Koivisto H, Niemelä O. Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(3):157-65.

Wilbert DM, Griffin JE, Wilson JD. Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56(1):113-20.

Wong KF, So CC, Kwong YL. Chronic myelomonocytic leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98/HOXA9 fusion. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999; 115(1):70-2.

Yamatoji M, Kasamatsu A, Yamano Y, Sakuma K, Ogoshi K, Iyoda M et al. State of homeobox A10 expression as a putative prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2010; 23(1):61-7.

Yano M, Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Kojima S, Komiya A et al. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol*. 2007; 51(2):375-80.

Zhang PL, Rosen S, Veeramachaneni R, Kao J, DeWolf WC, Bublely G. Association between prostate cancer and serum testosterone levels. *Prostate* 2002; 53: 179-82.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Questionário de anamnese

Idade\_\_\_\_\_anos Gênero ( )M ( )F ( ) Destro ( )Canhoto

1 – Você sofreu alguma fratura nos dedos anelar ou indicador?

( ) Sim ( ) Não

2 – Você tem/já teve alguma doença?

( ) Sim ( ) Não – Se sim, qual?\_\_\_\_\_

3 – Você faz reposição hormonal?

( ) Sim ( ) Não

4 – Você tem/já teve alguma doença hormonal?

( ) Sim Tipo\_\_\_\_\_

( ) Não ( ) Não sabe informar

5 – Você faz uso de tabaco (fuma)?

( ) Sim Cigarros/Dia\_\_\_\_\_ ( ) Ex-fumante Parou há\_\_\_\_\_

( ) Não

6 – Você faz uso de álcool (bebe)?

( ) Sim Doses/Dia\_\_\_\_\_ ( ) Ocasional ( ) Ex-etilista Parou há\_\_\_\_\_

Tipo de bebida\_\_\_\_\_

( ) Não

7 – Você tem/já teve algum parente diagnosticado com câncer?

( ) Sim Parente/Tipo\_\_\_\_\_

( ) Não

8 – Já fez exames preventivos para câncer? ( ) Sim ( ) Não

Tipo\_\_\_\_\_



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



## CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Relação 2D:4D e prevalência dos carcinomas de células escamosas e adenocarcinoma de próstata**", protocolo nº 123/2009, dos pesquisadores Renato Nicolás Hopp e Jacks Jorge Junior, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 30/11/2009.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**2D:4D ratio and prevalence of oral squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the prostate**", register number 123/2009, of Renato Nicolás Hopp and Jacks Jorge Junior, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 11/30/2009.

**Prof. Dr. Pablo Agustín Vargas**  
Secretário  
CEP/FOP/UNICAMP

**Prof. Dr. Jacks Jorge Junior**  
Coordenador  
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.  
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.