

ANÁLISE DA PROPORÇÃO 2D:4D EM PACIENTES COM CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Autores: JOÃO VITOR QUADROS TONELLI, OSIRIS JOSÉ DUTRA MARTUSCELLI, HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR, DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI, PATRÍCIA HELENA COSTA MENDES, VERÔNICA OLIVEIRA DIAS

Introdução

A razão entre o comprimento do segundo dedo (indicador) em relação ao comprimento do quarto dedo (anelar), também conhecido como comprimento digital ou razão 2D:4D, representa uma variável de diferença individual relacionada com a exposição hormonal pré-natal - uma relação de alto 2D:4D significa maior exposição a estrogênio e uma relação de baixo 2D:4D sugere maior exposição à testosterona [MANNING et al., 1998; MANNING et al., 2002; MANNING et al., 2003].

A relação 2D:4D tem sido usada como marcador em estudos de características comportamentais e psicológicas, sendo associada também à propensão de um indivíduo a uma série de doenças, especialmente àquelas que apresentam diferenças sexuais em sua ocorrência, progressão e/ou prognóstico [HOPP e JORGE, 2011]. Os genes envolvidos na diferenciação dos dedos também foram correlacionados com a carcinogênese, tornando 2D:4D um marcador para a ação desses genes e preditivo de susceptibilidade a vários tipos de câncer.

A plausibilidade da correlação entre 2D:4D e câncer bucal refere-se à ação simultânea de genes, especialmente Homeobox (HOX), genes de receptor de andrógenos (AR) e LIN28B na diferenciação dos dedos, bem como na carcinogênese oral [HOPP e JORGE, 2011; SARODE et al., 2014]. Sendo a razão 2D:4D um marcador para a atividade desses genes, é possível que o comprimento digital também seja um preditor para o desenvolvimento do câncer bucal; isso sugere que tal condição possa estar relacionada aos efeitos da exposição intrauterina a hormônios sexuais.

Este estudo investigou a relação entre a proporção 2D:4D e a presença de carcinoma oral de células escamosas, a fim de verificar a existência de um padrão 2D:4D em indivíduos que apresentam a doença.

Material e métodos

Trata-se de um estudo caso-controle realizado entre outubro de 2016 e junho de 2017, com um total de 30 pacientes com carcinoma oral de células escamosas e 30 controles saudáveis. Os pacientes com câncer oral foram recrutados nos Centros de Oncologia: Ambulatório de Oncologia da Santa Casa de Montes Claros e Hospital Dilson Godinho, Minas Gerais, Brasil. Os participantes do grupo controle compreenderam usuários dos serviços públicos de saúde de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Os comprimentos dos dedos segundo (indicador) e quarto (anelar) foram medidos usando paquímetros digitais com resolução de 0,01 mm. As medições foram realizadas duas vezes, com um intervalo de 30 minutos entre as medidas. A segunda medida foi cega em comparação com a primeira. O comprimento do dedo indicador foi dividido pelo comprimento do dedo anelar para obter a relação 2D:4D. A relação utilizada para análise foi a média das duas medições. Um marcador secundário da razão 2D:4D, que representa a diferença entre a média da mão direita em relação à mão esquerda também foi calculada (DR-L).

Foi obtido o consentimento livre e esclarecido de cada paciente, e o estudo foi realizado com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Estadual de Montes Claros.

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com uma fórmula específica para estimativa de médias entre grupos independentes [ARANGO, 2009]. Foi adotado um nível de significância de 5% e poder de teste de 80%. Os valores médios e desvios-padrões utilizados na fórmula foram baseados nos resultados de Sarode et al. (2014) que compararam a média 2D:4D entre indivíduos com e sem a doença [0,98 \pm 0,02] e 0,96 \pm 0,04], respectivamente. Assim, este estudo requereu no mínimo 16 indivíduos em cada grupo para que os resultados obtivessem poder de inferência.

Para a análise dos resultados, inicialmente, foi realizada uma análise estatística descritiva. Em seguida, um teste de Shapiro Wilk foi utilizado para verificar a distribuição da amostra e revelou que todas as variáveis seguiram distribuição normal. Finalmente, o teste t de Student para amostras independentes foi aplicado para comparar as médias 2D:4D entre grupos. Todas as análises foram feitas utilizando-se o programa SPSS® 19.0 para Windows® (IBM SPSS, Armonk, EUA, EUA).

Resultados e discussão

A amostra compreendeu 60 indivíduos divididos em dois grupos, pareados por gênero e idade. Dos 30 indivíduos de ambos os grupos, 24 (80%) eram do sexo masculino e 6 (20%) do sexo feminino.

A idade dos indivíduos no grupo com câncer oral de células escamosas variou de 42 a 92 anos (média 61,17 \pm 10,48), enquanto no grupo controle a idade variou de 40 a 95 anos (média de 61,00 \pm 10,41). As características da população de estudo são mostradas na Tabela 1. Nota-se que características como o consumo de tabaco e etanol foram pareadas entre os grupos.

Quanto à localização do câncer bucal no grupo com câncer oral e células escamosas, 15 (25%) pacientes apresentaram na língua, 8 (13,3%) no assoalho bucal, 5 (8,3%) no palato mole, 1 (1,7%) em palato duro e 1 (1,7%) no trígono-retromolar. As características clínicas do grupo com diagnóstico de câncer oral de células escamosas são mostradas na Tabela 2. A Tabela 3 apresenta as médias de 2D:4D obtidas entre os grupos. As médias da mão direita (R2D4D), da mão esquerda (L2D4D) e DR-L foram maiores no grupo com câncer oral do que no grupo controle, especialmente para a mão direita que alcançou valor p bem próximo de 0,05.

No presente estudo, os valores médios de 2D:4D foram maiores no grupo com carcinoma oral de células escamosas em comparação com o grupo controle. Este achado corrobora com dois estudos realizados anteriormente: HOPP e JORGE (2011) e SARODE et al. (2014), que compararam 2D:4D em pacientes com carcinoma oral de células escamosas com indivíduos saudáveis.



Este estudo observou uma relação de dígitos mais elevados, principalmente na mão direita no grupo com carcinoma oral de células escamosas, em comparação com o grupo controle. Vários estudos envolvendo a razão 2D:4D avaliam apenas a mão direita baseado em uma meta-análise que mostrou que a mão direita representa um melhor indicador de androgenização pré-natal do que a mão esquerda [HÖNEKOPP e WATSON, 2010]. No entanto, outros estudos que relacionam o comprimento digital ao 2^o câncer encontraram associações significativas com a mão esquerda [HOPP et al., 2015; MENDES et al., 2016], o que reforça a importância de avaliar as duas mãos em estudos sobre essa associação.

Conclusão

Este estudo fornece evidência adicional que reforça a relação entre a proporção 2D:4D como um biomarcador associado ao câncer oral, sugerindo que a exposição intrauterina a andrógenos fetais pode ser fator de risco para essa doença de etiologia multifatorial.

Agradecimentos

À Fundação de Pesquisa Estadual de Minas Gerais - Fapemig, Brasil e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Brasil.

Referências bibliográficas

ARANGO, H. G. Biostatistics—Theoretical and computational. Nova Guanabara: Rio de Janeiro, Brazil, 2009.

HÖNEKOPP, Johannes; WATSON, Steven. Meta-analysis of digit ratio 2D: 4D shows greater sex difference in the right hand. American Journal of Human Biology, v. 22, n. 5, p. 619-630, 2010.

HOPP, R. N.; LIMA FILHO, N. C. D. S.; JLF FILHO, Jorge J. Digit ratio is associated with colorectal cancer. J Gastrointest Dig Syst, v. 5, n. 1, p. 1-14, 2015.

MANNING, John T. et al. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. Human Reproduction (Oxford, England), v. 13, n. 11, p. 3000-3004, 1998.

MANNING, J. T.; BUNDRED, P. E.; FLANAGAN, B. F. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene?. Medical Hypotheses, v. 59, n. 3, p. 334-336, 2002.

MANNING, J. T.; CALLOW, M.; BUNDRED, P. E. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. Medical Hypotheses, v. 60, n. 3, p. 340-343, 2003.

MENDES, P. H. C. et al. Comparison of digit ratio (2D: 4D) between Brazilian men with and without prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases, v. 19, n. 1, p. 107, 2016.

NICOLÁS HOPP, Renato; JORGE, Jacks. Right hand digit ratio (2D: 4D) is associated with oral cancer. American Journal of Human Biology, v. 23, n. 3, p. 423-425, 2011.

SARODE, Sachin Chakradhar; SARODE, Gargi Sachin; ANAND, Rahul. Right hand digit ratio (2D: 4D) in non-tobacco and/or non-alcohol habit related oral squamous cell carcinoma. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology, v. 26, n. 1, p. 89-91, 2014.

Tabela 1. Características dos pacientes do grupo com carcinoma oral de células escamosas e grupo controle em relação à idade, hábitos tabagistas e etilistas.

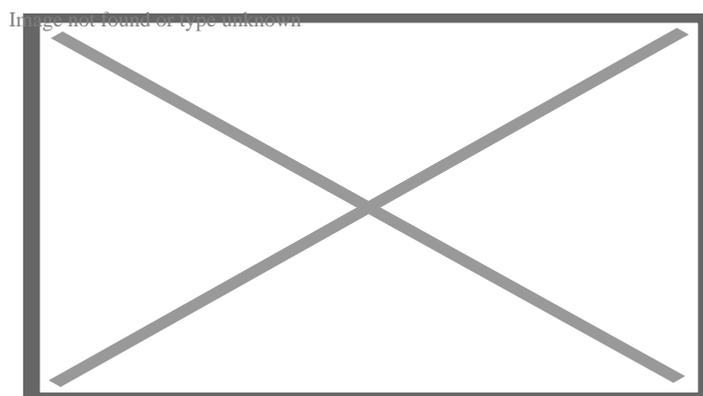


Tabela 2. Características dos pacientes do grupo com carcinoma oral de células escamosas no momento do diagnóstico.

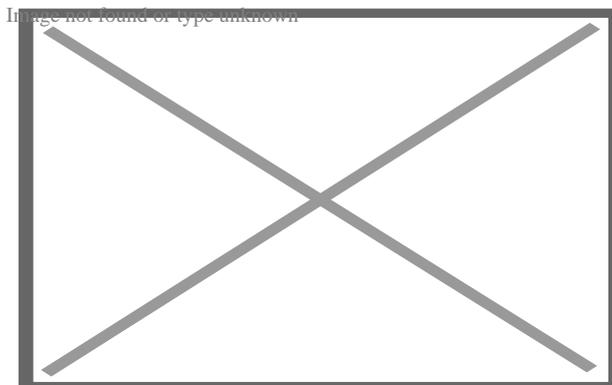


Tabela 3. Comparação entre o comprimento digital da mão direita (R2D4D), da mão esquerda (L2D4D) e da diferença entre as mãos direita e esquerda (DRL) entre os grupos caso e controle.

	Grupo CCE Média (dp)	IC 95%	Grupo Controle Média (dp)	IC 95%	p valor	r
R2D4D	0.9752 (0.0387)	(0.9607-0.9896)	0.9572 (0.0377)	(0.9431-0.9713)	0.074 ^a	0.23
L2D4D	0.9754 (0.0321)	(0.9634-0.9874)	0.9701 (0.0393)	(0.9554-0.9848)	0.568 ^a	0.07
DR-L	-0.0002 (0.0313)	(-0.0119-0.0114)	-0.012 (0.0360)	(-0.0263-0.0052)	0.152 ^a	0.18

^a Teste T de Student para amostras independentes