

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Eduardo Gonçalves

Análise da razão entre os dedos indicador e anelar (2D:4D) em pacientes com neoplasias malignas de estômago e colorretal.

Montes Claros

2015

Eduardo Gonçalves

Análise da razão entre os dedos indicador e anelar (2D:4D) em pacientes com neoplasias malignas de estômago e colorretal.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças.

Linha de pesquisa: Clínica, diagnóstico e terapêutica das doenças.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Montes Claros - MG

2015

## UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-Reitor: Professor Antônio Alvimar Souza

Pró-Reitor de Ensino: Professor João Felício Rodrigues Neto

Pró-Reitora de Extensão: Professora Jussara Maria Carvalho Guimarães

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Rômulo Soares Barbosa

Pró-Reitor de Planejamento, Gestão e Finanças: Professor Roney Versiani Sindeaux

Pró-Reitor de Pós-graduação: Professor Hercílio Martelli Júnior

### **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

Coordenador: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadora Adjunta: Lucyana Conceição Farias

Coordenadora Adjunta: Desirée Sant'Ana Haikal



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



CANDIDATO: EDUARDO GONÇALVES

TÍTULO DO TRABALHO: "Análise da proporção 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas de estômago e colorretal"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças.

LINHA DE PESQUISA: Clínica, diagnóstico e terapêutica das doenças

**BANCA (TITULARES)**

PROF. DR. HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR - ORIENTADOR/PRESIDENTE

PROF. DR. MARCELO EUSTÁQUIO SIQUEIRA ROCHA

PROF. DR. LINTON WALLIS FIGUEIREDO SOUZA

PROF. DR. NEILOR MATEUS ANTUNES BRAGA

PROF. DR. SILVIO FERNANDO GUIMARÃES DE CARVALHO

**ASSINATURAS**

**BANCA (SUPLENTES)**

PROF. DR. MÁRIO SÉRGIO OLIVEIRA SWERTS

PROFA. DRA. ANA CRISTINA DE CARVALHO BOTELHO

PROFA. DRA. LUCINÉIA DE PINHO

PROF. DR. JOSÉ GERALDO DE FREITAS DRUMOND

**ASSINATURAS**

APROVADO(A)

REPROVADO(A)

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br/ppgcs@unimontes.br>

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil /CEP: 39401-001

Gonçalves, Eduardo.

G635a      Análise da razão entre os dedos indicador e anelar (2D:4D) em pacientes com neoplasias malignas de estômago e colorretal. [manuscrito] / Eduardo Gonçalves. – 2015.  
92 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /PPGCS, 2015.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior.

1. Câncer. 2. Neoplasia gástrica. 3. Neoplasia colorretal. 4. Proporção 2D:4D – Análise – Pacientes. I. Martelli Júnior, Hercílio. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

A **Deus**, pelo dom da vida.

Aos **meus pais**, pela oportunidade de viver, pela minha educação e por sempre acreditarem nos meus sonhos, possibilitando-me chegar onde cheguei.

A **Liliany, meu amor**, por fazer parte da minha história, por me fazer sorrir e por contribuir na minha evolução.

Ao **meu filho José Eduardo**, por presentear-me com a sua vida, com o seu olhar, com seu o carinho e com o seu amor, dando-me a oportunidade de ser pai.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fortalecer diante das dificuldades e pelas inúmeras bênçãos que tem derramado sobre a minha vida.

À minha família, agradeço pela torcida e apoio constantes!

Ao meu orientador, Prof. Hercílio Martelli Júnior, pela dedicação e compreensão, oportunidades cedidas, e pelo apoio em todos os momentos, minha imensa gratidão por orientar este trabalho e pelos valiosos ensinamentos durante o curso.

À Professora Marise Fagundes Silveira pela sua inestimável contribuição no processo de análise estatística dos estudos.

A todos os professores do programa de pós graduação pelos ensinamentos.

À Patrícia pela disponibilidade e ajuda nos momentos de dúvidas, o meu muito obrigado. Deus proporcione muita luz em seu caminho.

Aos pacientes oncológicos da Santa Casa de Montes Claros, aos pacientes das Unidades de Saúde da Vila Oliveira, Major Prates e São Judas. Muito obrigado por consentirem a realização das pesquisas e, ainda, por entrarem em minha vida e me ensinarem tanto com histórias de fé e superação!

À Universidade Estadual de Montes Claros, por oferecer o Doutorado em Ciências da Saúde e ofertar um ensino gratuito e de qualidade.

*“Deus, concedei-me,  
A serenidade para aceitar as coisas que eu não posso modificar;  
Coragem para modificar as coisas que posso, e  
Sabedoria para saber a diferença.  
Vivendo um dia de cada vez;  
Desfrutando um momento por vez;  
Aceitando as dificuldades como o caminho da paz;  
Tomando, como Ele fez, este mundo pecaminoso como Ele e, não como eu gostaria que  
fosse;  
Confiando em que Ele fará todas as coisas certas se eu submeter-me a sua vontade.  
Que eu possa ser razoavelmente feliz nesta vida;  
E infinitamente feliz com Ele para sempre na próxima.  
Amém”.*

*Oração da Serenidade*

## RESUMO

A relação entre o dedo indicador e o dedo anelar, denominada razão 2D:4D, tem sido utilizada por pesquisadores como um possível marcador de comportamento humano, de características psicológicas e susceptibilidade a várias doenças, especialmente aquelas que mostram diferenças sexuais em sua ocorrência. A diferença entre o segundo e o quarto dedo das mãos reflete um fator importante – a exposição intrauterina a hormônios sexuais, especialmente ao estrogênio e à testosterona. Genes que atuam na diferenciação dos dedos no período pré-natal são também essenciais no desenvolvimento de vários órgãos e, mutações nesses genes podem estar relacionados ao aparecimento da carcinogênese gástrica e colorretal. O objetivo deste estudo foi investigar a possível relação entre a razão 2D:4D e câncer gástrico e colorretal. Participaram deste estudo 480 indivíduos, sendo, 120 diagnosticados com câncer gástrico e 120 indivíduos controles; além de 120 indivíduos com câncer colorretal e 120 indivíduos sem o diagnóstico, pareados por sexo e idade. Os pacientes com câncer foram assistidos pelo Ambulatório de Oncologia da Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. A coleta de dados envolveu a realização de medições dos comprimentos dos dedos indicadores e anelares das mãos direita e esquerda com a utilização de um paquímetro digital e, posterior cálculo da razão 2D:4D. A diferença entre a razão da mão direita em relação à mão esquerda também foi obtida. Posteriormente, foi construído um banco de dados utilizando o programa SPSS<sup>®</sup> versão 20.0 para Windows<sup>®</sup>, adotando-se significância de 5%. Para comparar as médias das razões entre os grupos, foram utilizados o Teste-t de *Student* para as variáveis que apresentaram distribuição normal e o Teste *Mann-Whitney* para aquelas que não apresentaram normalidade na distribuição. Pode-se observar que indivíduos diagnosticados com câncer gástrico apresentaram significativamente maiores razões 2D:4D em relação aos indivíduos do grupo controle para ambas as mãos ( $p < 0,0001$ ) e indivíduos com diagnóstico de câncer colorretal apresentaram significativamente menores razões 2D:4D das mãos direita ( $p = 0,0001$ ) e esquerda ( $p = 0,0001$ ) em comparação a indivíduos sem a doença. Esses resultados indicam que a razão 2D:4D representa um marcador putativo para essas neoplasias. A validação da razão 2D:4D como marcador para os referidos cânceres poderá contribuir, em acréscimo, à pesquisa dos fatores de risco classicamente descritos e como estratégia adicional na orientação de pacientes sob risco de desenvolver tais condições.

**Palavras-chave:** Neoplasias Gástricas. Neoplasias Colorretais. Fatores de risco

## ABSTRACT

The relationship between the index finger and ring finger, known as the 2D:4D ratio, has been used by researchers as a possible marker of human behavior and psychological characteristics of susceptibility to various diseases, especially those which show sex difference in their occurrence. The difference between the second and fourth finger of the hand reflects an important factor the intrauterine exposure to sex hormones, especially estrogen and testosterone. Genes that act in the differentiation of fingers in the prenatal period are also essential in the development of various organs, and mutations in these genes are related to the onset of gastric carcinogenesis and colorectal cancer. The aim of the present study was to investigate the possible relationship between the 2D:4D ratio and gastric and colorectal cancer. In all, 480 individuals participated in this study: 120 diagnosed with stomach neoplasms and 120 healthy subjects, plus 120 individuals with colorectal cancer and 120 individuals without diagnosis of this disease, paired by sex and age. Patients with the disease were assisted by the Oncology Clinic at the Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Data collection involved taking measurements of the lengths of the ring and index fingers of the right and left hands using a digital caliper and subsequent calculation of the 2D:4D ratio. The difference between the right hand and the left hand was also obtained. Later, a database was constructed using the program SPSS™ version 20.0 for Windows™, adopting a significance level of 5%. To compare the average of the ratios between the groups, we used the Student's t-test for the variables presenting normal distribution and the Mann-Whitney test for those who did not have normal distribution. It may be noted that individuals diagnosed with gastric cancer had significantly higher 2D:4D proportions compared to control subjects for either hand ( $p < 0.0001$ ) and individuals diagnosed with colorectal cancer had significantly lower 2D:4D proportions for right hands ( $p=0.0001$ ) and left ( $p=0.0001$ ) compared to individuals without the disease. These results indicate that the 2D:4D ratio is a putative marker for these neoplasms. Validation of 2D:4D proportion as a marker for these neoplasms may help, in addition, to research the classically described risk factors, and as an additional strategy in the orientation of patients at risk of developing such conditions.

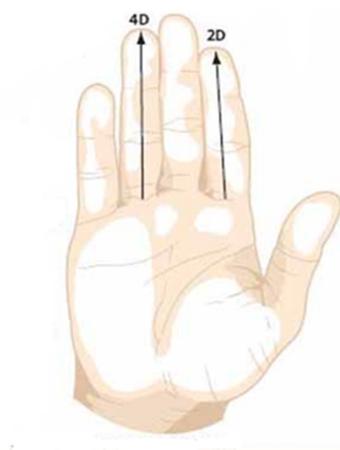
Keywords: Stomach Neoplasms. Colorectal Neoplasms. Risk factors

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	15
2.1 Razão 2D:4D.....	15
2.2 Razão 2D:4D e neoplasias malignas.....	22
2.2.1 Características gerais das neoplasias malignas de estômago e relação com a razão 2D:4D.....	22
2.2.2 Características gerais das neoplasias malignas colorretal e relação com a razão 2D:4D.....	28
3 OBJETIVOS .....	33
3.1 Objetivo geral .....	33
3.2 Objetivos específicos .....	33
4 METODOLOGIA.....	34
5 PRODUTOS .....	40
5.1 Artigo Científico 1: <i>Association between hand digit ratio (2D:4D) and gastric cancer in the Brazilian population</i> .....	41
5.2 Artigo Científico 2: <i>Association between hand digit ratio (2D:4D) and colorectal cancer in the Brazilian population</i> .....	56
6 CONCLUSÕES.....	75
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
REFERÊNCIAS .....	77
APÊNDICES .....	88
APÊNDICE A - Instrumento de Coleta de Dados - Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.....	88
APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa - Projeto: Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.....	90
ANEXOS .....	91
ANEXO A - Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros - Projeto: Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.....	91

## 1 INTRODUÇÃO

A razão entre o comprimento do segundo dedo das mãos (2D - dedo indicador) em relação ao comprimento do quarto dedo (4D – dedo anelar), denominada de razão 2D:4D, ou comprimento digital (*finger length*) tem sido considerada como um marcador putativo para estudar tanto características comportamentais, quanto psicológicas e a susceptibilidade de indivíduos a várias doenças, principalmente aquelas que apresentam diferenças sexuais em relação à ocorrência, progressão e prognóstico (HOPP e JORGE, 2011) .



**Figura 1:** Razão 2D:4D – Razão entre o comprimento do dedo indicador em relação ao comprimento do dedo anelar. **Fonte:** <http://www.handfacts.wordpress.com>

A diferença na proporção digital (2D:4D) observada entre os sexos é resultado da exposição *in utero* a variáveis concentrações de hormônios sexuais, podendo assim ser considerada como um marcador putativo para a exposição pré-natal a hormônios sexuais (MCINTYRE, 2006). A baixa relação 2D:4D é indicativa de maior exposição à testosterona e menor exposição ao estrógeno, característica comum em homens. Nas mulheres observa-se alta relação 2D:4D indicando menor exposição à testosterona e maior exposição ao estrógeno (MANNING *et al.*, 2002; MANNING *et al.*, 2003; BERENBAUM *et al.*, 2009). A relação 2D:4D correlaciona-se negativamente com a exposição à testosterona pré-natal e positivamente com a exposição ao estrógeno pré-natal (MANNING *et al.*, 1998; MANNING *et al.*, 2002; MANNING, 2011).

Desde 1998, ano em que John Manning iniciou os primeiros estudos sobre o comprimento digital, variáveis relacionadas ao risco, a prevalência, a gravidade, a idade de apresentação, a resposta a tratamentos terapêuticos e ao prognóstico de diversas afecções tem sido associadas

à razão 2D:4D da mão direita (R - *Right* 2D:4D ou R2D:4D) e/ou da mão esquerda (L - *Left* 2D:4D ou L2D:4D) (MANNING e BUNDRED, 2000). Mais recentemente, foi proposto um marcador derivado da razão 2D:4D, que consiste na diferença entre R2D:4D e L2D:4D, representado pelas siglas DR-L ou  $\Delta R-L$  (MULLER *et al.*, 2012).

Genes que atuam na formação e na diferenciação dos dedos como os genes da família Homeobox (*HOX*) (MANNING *et al.*, 2003), gene produtor do fator de crescimento de fibroblasto (*FGF*), *SOX9*, *WNTs* (ZHENG E COHN, 2011, WANG *et al.*, 2013), entre outros, também estão envolvidos no aparecimento de eventos carcinogênicos no estômago e colorretal. Deste modo, sendo a razão 2D:4D um marcador para atividade desses genes, é possível que o comprimento digital também seja preditor para o desenvolvimento dessas alterações, o que sugere que tais condições possam estar relacionadas aos efeitos da exposição intrauterina aos hormônios sexuais.

Ainda existe um vasto campo a ser explorado quanto à associação entre 2D:4D e a susceptibilidade a doenças, tendo em vista que o ambiente hormonal intrauterino está associado à etiologia de várias condições. Além disso, destaca-se a expressiva quantidade de genes que atuam concomitantemente no desenvolvimento dos dedos, como em diversos processos patogênicos relacionados as enfermidades.

Há um estudo na literatura correlacionando proporção digital ao desenvolvimento de neoplasias malignas do estômago e um estudo também correlacionando a razão digital a neoplasia colorretal (HOPP *et al.*, 2013, HOPP *et al.*, 2015). Desse modo, este trabalho investigou a relação entre a razão 2D:4D e câncer gástrico (CG) e câncer colorretal (CC), a fim de averiguar a existência de um padrão digital específico relacionado a essas condições, o que evidenciaria a razão 2D:4D como marcadora para tais situações. Assim, partiu-se da hipótese de que os indivíduos com CG e CC foram expostos a maiores níveis de estrogênio pré-natal e, portanto, apresentariam maior proporção digital quando comparados aos indivíduos sem a doença.

Em relação à correlação entre a razão digital e CG e CC, este estudo se faz oportuno por colaborar para a validação de um marcador simples e de fácil mensuração para tais neoplasias, visto que ainda existem lacunas na literatura relacionadas a essa temática. Além disso, os CG e CC por possuírem elevadas prevalências e apresentarem bom prognóstico quando

detectados precocemente, a elucidação de um novo preditor poderá prover uma ferramenta adicional de rastreamento para diagnóstico precoce e base para orientações de mudanças no estilo de vida de pacientes sob o risco de desenvolver tais doenças.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Razão 2D:4D

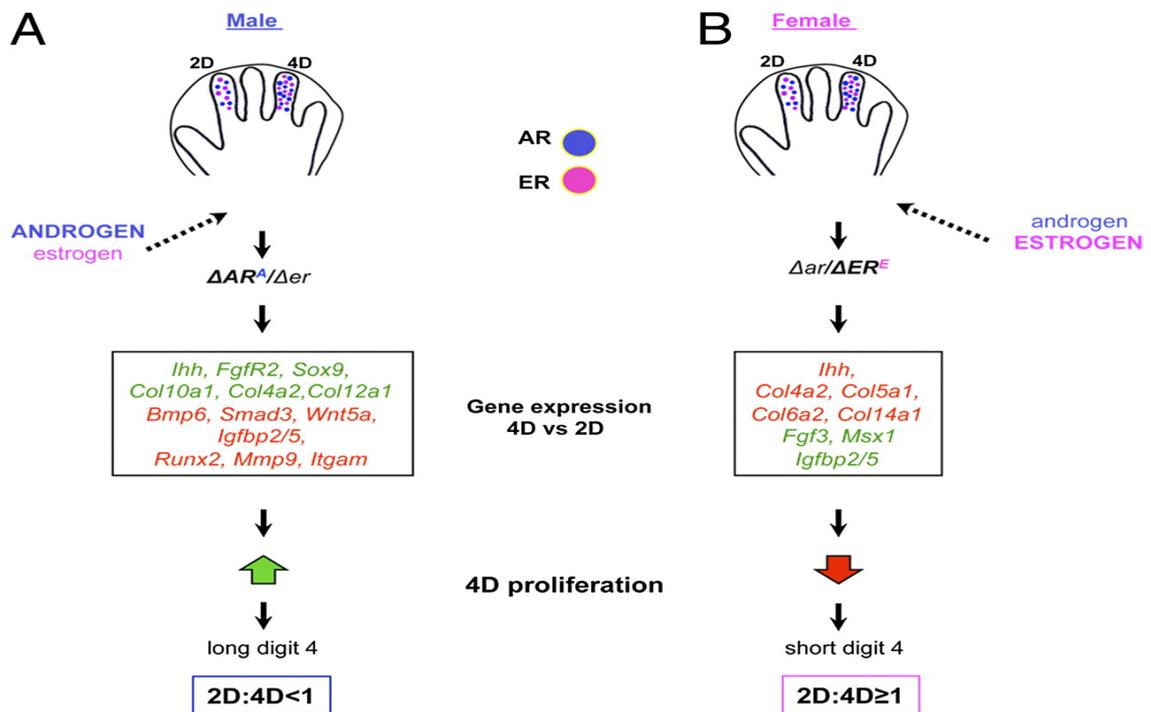
Estudo realizado por Ecker (1875) reportou pela primeira vez que os dedos anelar e indicador podem apresentar três padrões de simetrias aproximadas - o dedo indicador pode ser maior do que o dedo anelar ( $2D > 4D$  ou 2D:4D alto) e vice-versa ( $2D < 4D$  ou 2D:4D baixo) ou ambos terem comprimentos similares ( $2D = 4D$ ). O estudo de Ecker 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 (HOPP, 2010).

Desde de 1975, sabe-se que a razão entre os dedos indicador e anelar é estabelecida na vida intrauterina, mais precisamente na 13<sup>a</sup> semana de gestação (GARN *et al.*, 1975) e representa uma característica individual, que reflete a exposição aos hormônios sexuais durante a gestação (MANNING *et al.*, 1998; LUTCHMAYA *et al.*, 2004). Já existem evidências de que a razão 2D:4D não está relacionada às concentrações de hormônios sexuais presentes na circulação sanguínea e na saliva do adulto, o que implica que o comprimento digital reflete rigorosamente a exposição hormonal *in utero* (HÖNEKOPP *et al.*, 2007; MULLER *et al.*, 2011).

Zheng e Cohn (2011) esclareceram o mecanismo de desenvolvimento dos dedos em que andrógenos e estrógenos regulam uma rede de genes que controlam a proliferação dos condrócitos. Este estudo, realizado em animais, confirmou que a razão digital é estabelecida pelo equilíbrio entre a exposição e sensibilidade aos hormônios estrógeno e testosterona, sendo comandados pela atividade de 19 genes (Em ordem alfabética: *BMP6*, *COL4A2*, *COL5A1*, *COL6A2*, *COL10A1*, *COL12A1*, *COL14A1*, *FGF3*, *FGFR2*, *IGFBP2*, *IGFBP5*, *IHH*, *ITGAM*, *MMP9*, *MSX1*, *RUNX2*, *SMAD3*, *SOX9*, *WNT5A*) (Figura 2).

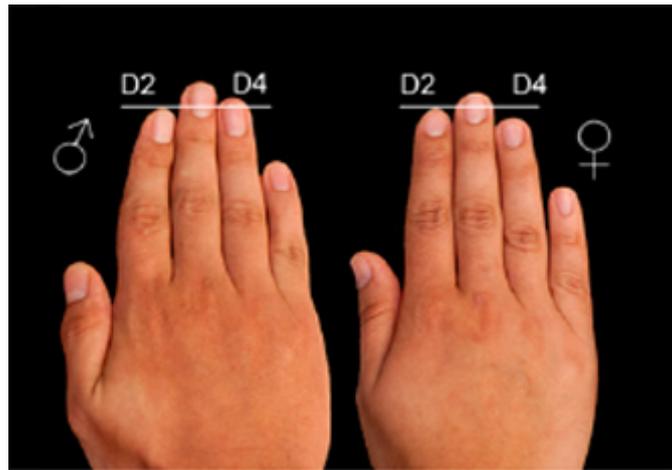
Estes genes influenciam principalmente a sensibilidade dos receptores celulares de andrógenos (*RA*) e de estrógeno (*RE*), de modo a aumentar sua expressão (*IHH*, *FGFR2*, *SOX9*, *COL10A1*, *COL4A2*, e *COL12A1* no caso dos *RA* e *FGF3*, *MSX1*, *IGFBP2*, e *IGFBP5* para os *RE*) ou diminuí-la (*BMP6*, *SMAD3*, *WNT5A*, *IGFBP2*, *IGFBP5*, *RUNX2*, *MMP9*, e *ITGAM* para *RA* e *IHH*, *COL4A2*, *COL5A1*, *COL6A2* e *COL14A1* para *RE*). O equilíbrio entre

a exposição aos dois hormônios sexuais gera diferenças na razão entre os dedos anelar e indicador, correlacionada negativamente à exposição à testosterona e positivamente à expressão ao estrógeno. Assim, quanto maior for a exposição ao andrógeno, maior será o dedo anelar em relação ao dedo indicador, diminuindo a razão digital. O contrário é verdadeiro, quanto maior for a exposição ao estrógeno, isto é, dedo anelar menor que o dedo indicador, maior a razão digital. Este estudo observou ainda um maior número de receptores de andrógeno e estrógeno em 4D quando comparado a 2D, e que a ativação dos condrócitos acontece principalmente sobre as falanges proximal e média de 4D. Devido a esta influência, homens tendem a apresentar baixa razão 2D:4D (dedo indicador menor do que o dedo anelar) e mulheres tendem a apresentar razão aproximadamente igual entre os dois dedos ou o indicador levemente maior que o anelar (ZHENG e COHN, 2011).



**Figura 2** - Base do desenvolvimento da razão 2D:4D e elucidação do dimorfismo sexual. Receptores de andrógenos (*AR* – círculo azul) e receptores de estrógenos (*ER* – círculo rosa) estão presentes em dedos de embriões machos e fêmeas, com maiores níveis observados em 4D. **A**) Em machos, os dedos estão expostos a maiores concentrações de andrógenos (testosterona) e baixos níveis de estrógenos, que resulta na ativação dos *AR* (*AR<sup>A</sup>* representa o limite de androgênios para *AR*). Alta atividade de *AR* e baixa atividade de *ER* ( $\Delta AR^A/\Delta ER$ ), em machos, leva a diferentes perfis de expressão gênica em 4D relativo a 2D (verde indica genes ativados e vermelho indica genes desativados em 4D). Desta forma, a proliferação dos condrócitos é aumentada na falange proximal de 4D, que resulta no alongamento de 4D em relação a 2D, levando a uma razão 2D:4D mais baixa. **B**) Em fêmeas, os dedos são expostos a altos níveis de estrógeno e baixos níveis de andrógenos, levando à ativação de *ER<sup>E</sup>*. Baixa atividade de *AR* e alta de *ER* ( $\Delta ar/\Delta ER^E$ ) induz em um perfil de expressão oposto de genes esqueléticos de 4D em relação a 2D (indicados por nomes em verde e vermelho). Altos níveis de *ER* ativados causam diminuição da proliferação dos condrócitos na falange média de 4D que reduz o crescimento relativo em relação a 2D, resultando em uma razão 2D:4D mais alta. **Fonte:** Zheng e Cohn, 2011.

O padrão de dimorfismo sexual característico da razão 2D:4D pode ser observado aos dois anos de idade e mantém-se inalterado independente da faixa etária, mesmo que comprimento digital sofra alteração durante o período de crescimento humano (Figura 3) (MCINTYRE *et al.*, 2005; TRIVERS *et al.*, 2006, GILLAM *et al.*, 2008). Além disso, a razão 2D:4D varia entre diferentes grupos étnicos/raciais, observando-se 2D:4D mais altos em indivíduos da raça branca, árabes e asiáticos e uma menor 2D:4D em chineses e indivíduos da raça negra (MANNING *et al.*, 2004).



**Figura 3:** Mãos adultas humanas indicando o dimorfismo sexual da razão 2D:4D. **Fonte:** Zheng e Cohn, 2011.

Com a evidência de que a razão 2D:4D varia entre os diferentes grupos étnicos/raciais (MANNING, 2002), destaca-se a necessidade de identificar a raça da população estudada em pesquisas envolvendo esse tema. A população brasileira foi formada por uma extensa miscigenação e possui três raízes de ancestralidade: a Ameríndia, a Europeia e a Africana. Isto resultou em uma grande variabilidade de miscigenação, sem descontinuidades entre as raças branca e negra (PENA *et al.*, 2011). A raça de um indivíduo brasileiro não pode ser determinada pela cor da pele, tornando a identificação uma auto-classificação inadequada. Para a população brasileira, a situação ideal é identificar geneticamente a contribuição de cada componente de ancestralidade para caracterizar a raça da população do estudo.

Em estudo de Aquino *et al.* (2013) foi identificada a ancestralidade genética de 300 pacientes com fissura lábio palatina não-sindrômica (FLP/NS) atendidos pelo Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil. As contribuições médias da ascendência para pacientes com FLP/NS foram estimados em 87,5% Europeia, 10,7% Africana, e 1,8% Ameríndia. Estes resultados foram semelhantes

ao controle (90% Europeia, 7,5% Africana, e 2,5% Ameríndia) e corroborada com resultados demonstrados por Pena *et al.* (2011), que observou que ascendência Europeia foi predominante nas quatro regiões mais populosas do Brasil. Além disso, a ancestralidade genética de pacientes com FLP/NS de uma região geográfica diferente do Brasil foi avaliado e apresentou resultados semelhantes (AQUINO *et al.*, 2014), mostrando que a ancestralidade genômica de indivíduos de diferentes regiões geográficas do Brasil é mais uniforme do que o esperado.

Acredita-se também que o comprimento digital seja influenciado pelos genes da família Homeobox (*HOX*), principalmente os grupos de genes *HOXA* e *HOXD* (MANNING *et al.*, 2003). Os genes *HOX* são genes regulatórios que codificam proteínas nucleares e agem como fatores de transcrição durante o crescimento normal das células, mas quando desregulados estão envolvidos em diversas malformações e até mesmo na oncogênese (NUNES *et al.*, 2003). A expressão incorreta de genes *HOX* pode ser observada em tumores do sistema genital, dos rins, da pele, do sistema digestivo (MANNING *et al.*, 2003), da mama (MANNING e LEINSTER, 2001) e da próstata (CHUA *et al.*, 2010). Tais genes, além de contribuírem para o desenvolvimento e a diferenciação dos dedos, atuam no controle do crescimento celular de vários órgãos, inclusive dos sistemas urogenital (KONDO *et al.*, 1997) e digestivo (MANNING *et al.*, 2003).

Desta forma, defeitos digitais ou urogenitais podem resultar de mutações nesses grupos de genes. Por exemplo, a síndrome mão-pé-genital, caracterizada por encurtamento dos polegares, dedos grandes, anormalidades dos ureteres e uretra, hipospádia de gravidade variável é resultado de mutações no gene *HOXA13* (MANNING *et al.*, 2003).

Sendo os métodos para a aferição dos 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 (MCINTYRE, 2006), o método de análise da razão 2D:4D, proposto por Manning (MANNING *et al.*, 1998), tem sido amplamente utilizado como um biomarcador não invasivo e retrospectivo da exposição hormonal pré-natal. A importância do mesmo está ligada ao fato de que a ação de tais hormônios está ligada à etiologia de várias doenças ou condições (HOPP, 2010), sendo a razão 2D:4D preditiva para diversas situações, podendo ser utilizada no diagnóstico, prognóstico e em intervenções

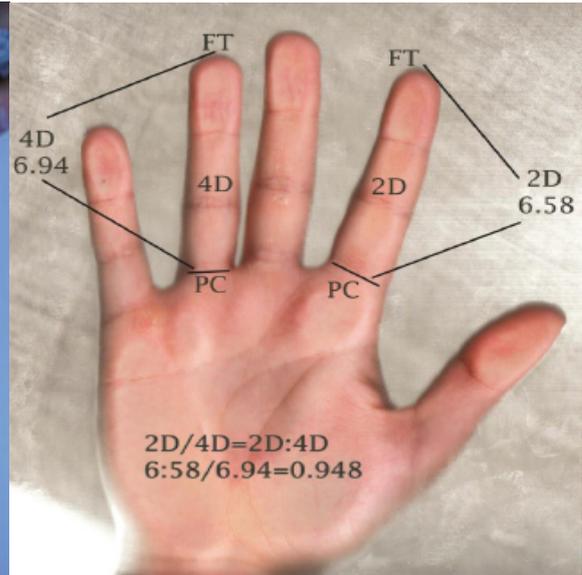
precoces de estilo de vida que podem retardar o aparecimento da doença ou facilitar a sua detecção precoce (MANNING e BUNDRED, 2000).

Observa-se, assim, que diferentes métodos têm sido empregados para a verificação da razão 2D:4D em algumas publicações realizadas desde 1998. A medição do comprimento dos dedos pode ser feita através do método direto por meio de paquímetros convencionais ou digitais, régua milimetrada diretamente sobre as mãos dos indivíduos (Figura 4) ou de forma indireta, a partir da obtenção de imagens fotografadas ou escaneadas das mãos e, posterior, análise do comprimento dos dedos, através de régua, paquímetro ou softwares de computador (Figura 5). Outra maneira relatada é a automeção dos pacientes (Figura 6), em que eles mesmos definem seu padrão digital, comparando-o com figuras indicativas das diferentes razões (VORACEK *et al.*, 2007, KEMPER e SCHWERDTFEGGER, 2009). Não há método universalmente aceito para a medição dos dedos, no entanto parece haver uma tendência do método indireto obter médias da razão 2D:4D menores quando comparadas à técnica direta (MANNING *et al.*, 2004).

Outra importante diferença metodológica observada em estudos 2D:4D refere-se à escolha da mão para análise. Em geral, a maioria das pesquisas avalia apenas a mão direita, uma vez que existem evidências de que esta apresenta maior responsividade aos hormônios sexuais, quando comparado à mão esquerda (HÖNEKOPP *et al.*, 2007, HÖNEKOPP e WATSON, 2010). Pesquisas têm buscado avaliar um marcador secundário: DR-L ou  $\Delta R-L$ , que corresponde à diferença entre as razões da mão direita e esquerda, e reflete a sensibilidade aos hormônios sexuais, sendo proposto que baixo DR-L está associado a uma maior exposição à testosterona intrauterina e, conseqüentemente, à menor exposição ao estrogênio (MCINTYRE, 2006; BREEDLOVE, 2010).



**Figura 4:** Método direto.  
**Fonte:** Jung *et al.*, 2010.



**Figura 5:** Método indireto.  
**Fonte:** Neyse e Brañas-Garza, 2014.



**Figura 6:** Método de automedicação da razão 2D:4D, em que indivíduos comparam seu comprimento digital com figuras indicativas dos três padrões digitais. **Fonte:** <http://www.lib.spotedu.ru>

O quadro a seguir apresenta inúmeros trabalhos publicados que relacionam altas e baixas razões 2D:4D a traços físicos, comportamentais, psicológicos, bem como à susceptibilidade a várias doenças.

Quadro 1 - Pesquisas relacionadas à associação entre a razão 2D:4D e diversas condições e susceptibilidade a doenças.

	<b>Baixo 2D:4D</b>	<b>Alto 2D:4D</b>
<b>Fisiologia e Doenças</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior risco para câncer de próstata (Jung <i>et al.</i>, 2010).</li> <li>• Maior risco de osteoartrite em mulheres (Ferraro <i>et al.</i>, 2010).</li> <li>• Maior concentração de esperma (Manning <i>et al.</i> 1998).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior risco para câncer de mama (Manning e Leinster, 2001).</li> <li>• Maior risco para câncer oral em homens (Hopp e Jorge, 2011).</li> <li>• Maior risco para câncer colorretal (Hopp <i>et al.</i>, 2015).</li> <li>• Maior risco para infarto do miocárdio em homens (Manning e Bundred, 2001).</li> </ul>
<b>Desordens Psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior risco de TDAH* (Stevenson <i>et al.</i>, 2007).</li> <li>• Menor risco em mulheres de anorexia nervosa (Klump <i>et al.</i>, 2006).</li> <li>• Menor risco em homens de distúrbios alimentares (Smith <i>et al.</i>, 2010).</li> </ul> <p>*TDAH- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior risco de depressão em homens (Bailey e Hurd, 2005).</li> <li>• Maior risco de esquizofrenia (Arató <i>et al.</i>, 2004).</li> <li>• Risco aumentado de psicopatia em mulheres (Blanchard e Lyons, 2010).</li> <li>• Risco reduzido para dependência a álcool (Kornhuber <i>et al.</i>, 2011).</li> </ul>
<b>Comportamento Físico e Competitivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor performance em esportes (Manning <i>et al.</i>, 2001).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzida capacidade de negociação financeira (Coates <i>et al.</i>, 2009).</li> </ul>
<b>Personalidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agressividade em homens (Hampson <i>et al.</i>, 2008).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor performance acadêmica (Nye <i>et al.</i>, 2012).</li> </ul>
<b>Atributos de Gestão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liderança (Derval, 2010).</li> </ul>	
<b>Orientação Sexual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homossexualidade para mulheres quando comparado a mulheres heterossexuais (Willians <i>et al.</i>, 2000).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homossexualidade para homens quando comparado a homens heterossexuais (Lippa, 2003).</li> </ul>

Fonte: Patrícia Helena Costa Mendes, Tese de Doutorado, PPGCS/Unimontes, 2015.

## 2.2 Razão 2D:4D e neoplasias malignas

Um importante e recente campo que tem sido explorado na pesquisa sobre 2D:4D refere-se à sua correlação com diferentes tipos de cânceres, apontando o comprimento digital como um marcador para o risco, a prevalência e a gravidade de diversas neoplasias. (HOPP *et al.*, 2014).

Em geral, a plausibilidade da relação 2D:4D *versus* câncer baseia-se em duas premissas. A primeira é que a exposição hormonal pré-natal tem sido implicada na etiologia de inúmeros cânceres (POTISCHMAN *et al.*, 2005), e a segunda, refere-se à ação concomitante de genes que atuam tanto no controle e diferenciação dos dedos no período intrauterino, como em eventos relacionados à carcinogênese de diversos tumores (ADAMI *et al.*, 2008), principalmente àqueles que mostram diferenças sexuais em relação à ocorrência, à progressão e ao prognóstico (HOPP *et al.*, 2012).

Até o presente momento, os tipos de câncer que já foram correlacionados à razão 2D:4D foram: câncer gástrico, colorretal, testicular, oral, mama e próstata (CHAKRAVARTY *et al.*, 2011, HOPP *et al.*, 2011, HOPP *et al.*, 2012, HOPP *et al.*, 2013, HOPP *et al.*, 2015, CHUA *et al.*, 2010, HENDERSON *et al.*, 2000, HONG *et al.*, 2014). A seguir, será apresentada a plausibilidade da relação entre a razão 2D:4D e as neoplasias de estômago e colorretal, bem como a descrição dos estudos já conduzidos nesta temática.

### 2.2.1 Características gerais das neoplasias malignas do estômago e a relação com a razão 2D:4D

O câncer gástrico ainda constitui um problema mundial grave de saúde, sendo a quarta neoplasia mais frequente no mundo. No Brasil, o câncer gástrico ainda representa importante causa de óbito e está entre as cinco localizações primárias mais comuns de mortes e de casos novos de câncer, em ambos os sexos (CREW, 2004). Para o país, o número de casos novos para o ano de 2014 foi de 20.390, acometendo 12.870 homens e 7.520 mulheres. Quanto ao número de óbitos, no ano de 2013 ocorreram 14.182 mortes por câncer gástrico, sendo 9.142 homens e 5.040 mulheres (INCA, 2014).

A incidência e a mortalidade do câncer gástrico tem diminuído nas últimas décadas no mundo inteiro, principalmente nos países desenvolvidos. A alta mortalidade é registrada atualmente na América Latina, principalmente na Costa Rica, Chile e Colômbia. Porém, o maior número de casos ocorre no Japão, onde são encontrados 780 doentes por 100.000 habitantes (LEE *et al.*; INCA, 2014). Com exceção do Japão, a prevalência do câncer gástrico é maior nas populações de baixo nível socioeconômico. As causas do declínio da incidência estão provavelmente relacionadas a mudanças na exposição das populações dos países desenvolvidos a fatores de risco para a doença, em decorrência da melhoria das condições econômicas e sociais, tais como a mudança nos hábitos alimentares, as facilidades de conservação de alimentos e a diminuição da taxa de infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (MACEDO *et al.*, 2012).

Os fatores etiológicos envolvidos na gênese do câncer gástrico não são inteiramente conhecidos. Estudos epidemiológicos demonstram a importância de fatores ambientais, notadamente alimentares, na patogenia desta neoplasia (BLUM *et al.*, 2013).

A ocorrência de câncer gástrico vem sendo associada à exposição a fatores extrínsecos, como o uso de dietas com altas concentrações de cloreto de sódio, nitratos e nitritos contidos em alimentos defumados e frituras e a fatores intrínsecos decorrentes da constituição genética (TERRY *et al.*, 2002).

Outras vias podem ainda contribuir para carcinogênese gástrica. Neste contexto, o papel do sistema imunológico na prevenção ao surgimento e a progressão de tumores tem sido alvo de uma grande quantidade de estudos no campo da imunologia tumoral.

Quanto aos fatores genéticos na tumorigênese gástrica, há indicações de que apenas pequena parte dos casos sejam familiares (DANTAS *et al.*, 2009). Apoiando esses dados estão os estudos sobre as variações na incidência da doença em migrantes em decorrência de mudanças ambientais, principalmente dieta e fatores culturais (HOPP *et al.*, 2013).

A maior parte dos casos de câncer gástrico é diagnosticada em estádios avançados da doença, comprometendo a eficácia dos procedimentos terapêuticos e contribuindo para o mau prognóstico. Nos países ocidentais não há estratégias de rastreamento. Na maior parte dos casos os pacientes apresentam quadro clínico assintomático ou inespecífico, dificultando o

diagnóstico precoce. Os sintomas cursam de acordo com a localização anatômica do tumor, podendo incluir emagrecimento, anemia, vômitos, náuseas, anorexia, plenitude pós prandial e em alguns casos hematemese (INCA, 2015).

O diagnóstico é realizado principalmente através de endoscopia digestiva alta, que permite visualizar a lesão em uma análise macroscópica auxiliando no planejamento cirúrgico. O exame permite ainda, a realização de biópsia para obtenção de material para estudo histológico e pode ser associado a tomografias computadorizadas, ultrassonografias endoscópicas e avaliações bioquímicas (MINCIS e POSSIK, 2002; INCA, 2013).

Uma vez diagnosticado, a terapêutica deve ser instituída baseada no estadiamento do tumor. A endoscopia e a tomografia axial computadorizada (TAC) apresentam-se como os principais meios para estabelecer o estadiamento. Através destes exames pode-se determinar o número de camadas do estômago atingidas e analisar o comprometimento dos órgãos, vasos e gânglios adjacentes. A análise da presença de metástases e de acometimento ganglionar é dificultada por estes meios devido à capacidade limitada da penetração das sondas (CAMBRUZZI *et al.*, 2014).

A ressonância magnética nuclear apresenta alta sensibilidade na identificação de doença metastática e lesões hepáticas suspeitas, sendo ainda uma alternativa nas situações em que há contra-indicação à TAC por alergia ao contraste ou insuficiência renal. Para identificar locais de metástases com alta sensibilidade devido à detecção de anormalidades metabólicas através da tomografia por emissões de pósitrons. Pode ainda auxiliar no estadiamento, detectar precocemente a recidiva de tumores e verificar resposta à terapêutica. A videolaparoscopia podem auxiliar no estadiamento contribuindo para selecionar de forma mais efetiva pacientes candidatos à ressecção cirúrgica, contraindicando uma possível laparotomia não terapêutica (MINCIS e POSSIK, 2002).

O estadiamento patológico é realizado através da análise microscópica proveniente da ressecção cirúrgica. Atualmente existem dois principais sistemas de estadiamento que levam em conta critérios como o tamanho do tumor, invasão ganglionar com linfonodos acometidos e presença de metástases. Nos países orientais, o sistema utilizado foi instituído pela *Japanese Classification of Gastric Carcinoma* (JCGC), 1998. No Brasil utiliza-se a classificação pTNM

(Tabela 1), estabelecido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para compor o estadiamento tumoral (Tabela 2).

Tabela 1: TNM Patológico, classificação baseada na observação microscópica do material proveniente da ressecção cirúrgica, visando avaliar a profundidade do tumor (T), presença de linfonodos comprometidos (N) e ocorrência de metástase à distância (M).

<b>Definição do TNM</b>
<b>Tumor primário (T)</b>
<b>T<sub>is</sub></b> - Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria, displasia de alto grau
<b>T<sub>1</sub></b> - Tumor infiltra a lâmina própria, muscular da mucosa, ou submucosa
<b>T<sub>1a</sub></b> - Tumor infiltra a lâmina própria ou muscular da mucosa
<b>T<sub>1b</sub></b> - Tumor infiltra a submucosa
<b>T<sub>2</sub></b> - Tumor infiltra a muscular própria
<b>T<sub>3</sub></b> - Tumor invade a subserosa
<b>T<sub>4</sub></b> - Tumor penetra na serosa ou invade as estruturas adjacentes
<b>T<sub>4a</sub></b> - Tumor penetra na serosa
<b>T<sub>4b</sub></b> - Tumor invade as estruturas adjacentes
<b>Linfonodos regionais (N)</b>
<b>N<sub>0</sub></b> - Sem metástases linfonodais
<b>N<sub>1</sub></b> - Metástases de 1 a 2 linfonodos regionais
<b>N<sub>2</sub></b> - Metástases de 3 a 6 linfonodos regionais
<b>N<sub>3</sub></b> - Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais
<b>N<sub>3a</sub></b> - Metástases de 7 a 15 linfonodos regionais
<b>N<sub>3b</sub></b> - Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais
<b>Metástase à distância (M)</b>
<b>M<sub>0</sub></b> - Sem metástases à distância
<b>M<sub>1</sub></b> - Com metástases à distância

Fonte: *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual, 2010.*

Tabela 2: Estadiamento TNM baseado nos dados obtidos na análise TNM (tabela 1).

<b>Estágio</b>			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1	N0	M0
Estágio IB	T2	N0	M0
	T 1	N01	M0
Estágio II A	T3	N0	M0
	T 2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estágio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estágio IIIA	T 4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estágio III B	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estágio III C	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual, 2010.*

Atualmente o sucesso cirúrgico e terapêutico para um paciente diagnosticado com câncer gástrico é relatado como uma sobrevida global de cinco anos. Os números variam mundialmente, chegando a 21% em indivíduos europeus (HOTTA *et al.*, 2010) e até 70% no Japão (MARUYAMA, 2006), retratando efeitos benéficos que programas de rastreamento podem apresentar. No Brasil, poucos estudos relatam estes dados. Observa-se uma sobrevida global em 5 anos muito inferior aos países desenvolvidos, atingindo uma taxa de apenas 46,2% (BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al.*, 2006).

O tratamento padrão para pacientes com câncer gástrico é a gastrectomia, que pode ser total ou parcial. A opção cirúrgica baseia-se na localização, no tamanho e no estadiamento do tumor. Naqueles localizados na porção alta e média do corpo gástrico, indica-se a gastrectomia total, e nos situados abaixo dessa região, a ressecção parcial. De acordo com o

estadiamento da doença, a abordagem cirúrgica poderá ser estendida a uma linfadenectomia, que pode ser orientada por marcadores através da técnica de linfonodo sentinela. Outros tratamentos incluem a quimioterapia e a radioterapia, que podem ser realizadas em diversos esquemas terapêuticos, de acordo com as características clínico-patológicas do paciente (HOTTA *et al.*, 2010).

Para pacientes em estádios avançados da doença existem ainda os tratamentos paliativos, que podem incluir todas as abordagens relatadas anteriormente, porém, sem a intenção curativa. Os critérios para realização de cirurgias de ressecção paliativa ou tratamento paliativo endoscópico levam em conta, dentre outros fatores, o alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida do paciente. Comumente são realizadas abordagens cirúrgicas de derivação para prolongar o uso do trato gastrointestinal ou apenas para tratamento de complicações como perfurações e hemorragias (KATO *et al.*, 2011).

Muitos estudos correlacionaram o desenvolvimento do câncer gástrico com os antígenos sanguíneos ABO, e vários indicaram a correlação entre casos esporádicos do câncer gástrico e o grupo sanguíneo A (DANTAS *et al.*, 2009). Outro estudo, entretanto, mostrou que o grupo sanguíneo A é mais fortemente associado ao tipo histopatológico difuso de câncer gástrico. O mesmo estudo provou significativa relação entre o grupo sanguíneo O e o desenvolvimento de câncer gástrico antes dos 50 anos. (YAGHOUBI, 2004).

História familiar, notadamente em parentes de primeiro grau antes dos 50 anos, constitui importante fator de risco para o câncer gástrico e pode indicar predisposição genética (INCA, 2007). Os principais genes envolvidos na carcinogênese do estômago são: *TERT*, *COX-2*, *NOS2*, *HGF*, *MET*, *KRAS*, *TFF1* e *CLDN18* (CÉSAR *et al.*, 2012) e genes da família *HOX* (WELLIK *et al.*, 2013).

A associação entre a razão 2D:4D e o de câncer gástrico está relacionada ao fato de que existem evidências de que a exposição pré-natais a hormônios sexuais *in utero* constitui um fator de risco para o câncer de estômago (HOPP *et al.*, 2013).

Uma vez que a razão 2D:4D é considerada marcador de exposição pré-natal negativamente relacionada a testosterona (LUTCHMAYA *et al.*, 2004), sugere-se que indivíduos que

possuem 2D:4D mais altos apresentam maior risco para o desenvolvimento do câncer gástrico (HOPP *et al.*, 2013).

Outra evidência que corrobora para a coerência desta relação refere-se ao fato de genes envolvidos na diferenciação dos dedos no período fetal também estarem envolvidos na iniciação do trato gastrointestinal e na carcinogênese do estômago, como por exemplo, os genes da família *HOX* (RAMAN *et al.*, 2000, NUNES *et al.*, 2003).

Além disso, a testosterona pode estar relacionada a infecções pelo *H. pylori*, que é um dos principais fatores etiológicos para carcinogênese gástrica. O estrogênio tem um efeito protetor sobre o *H. pylori* em infecções em modelos animais, enquanto a testosterona não. Os indivíduos com maior influência de testosterona pré-natal podem não ter ou ter reduzido a proteção contra infecções de *H. pylori* (HOPP, 2013).

Hopp *et al.* (2013), demonstraram em seu estudo que a testosterona pré-natal esteve correlacionada com câncer gástrico em ambos os sexos e estadiamentos clínicos, e sugere que 2D:4D é um marcador putativo para o desenvolvimento desses tumores, acrescentando à lista de cânceres correlacionada com a relação 2D:4D. Há ainda evidências de que 2D:4D podem ser preditivos de suscetibilidade a cânceres, particularmente aqueles que mostram diferenças sexuais na sua ocorrência, progressão e/ou prognóstico.

### 2.2.2 Características gerais das neoplasias malignas colorretal e a relação com a razão 2D:4D

Dados da *International Agency for Research on Cancer – IARC* – apresentados por FERLAY *et al.* (2013), câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum e a quarta causa de morte por câncer mais frequente no mundo, com cerca de 1,36 milhões de novos casos diagnosticados e 694 mil mortes em 2012. Representa 9,7% de toda a incidência de câncer e 8,5% da mortalidade por câncer, sendo o terceiro mais comum em homens (746 mil casos; 10% do total) e o segundo entre as mulheres (614 mil casos; 9,2% do total). Portanto, tem mortalidade global atribuível de aproximadamente metade da incidência.

No início da década de 2000 as estimativas internacionais de incidência de câncer colorretal disponíveis, conforme BOYLE e LANGMAN (2000), eram para 1990 com estimativa de 783

mil novos casos diagnosticados para todo o mundo, afetando homens e mulheres em número absoluto quase igualmente, sendo aproximadamente 401 mil novos casos em homens e 381 mil novos casos em mulheres. Era a quarta forma mais comum de câncer. BOYLE e LANGMAN (2000) destacavam ainda que o número de novos casos de câncer colorretal diagnosticados aumentava rapidamente em todo o mundo desde 1975, quando foram registrados 500 mil casos.

Conforme dados do estudo GLOBOCAN (BRAY *et al.*, 2013), as taxas de incidência de câncer colorretal apresentam uma grande variabilidade mundial, seguindo um padrão na variação, as taxas mais elevadas encontram-se nos países desenvolvidos e as menores nos países em desenvolvimento, padrão observado para ambos os sexos, sendo aproximadamente 55% dos casos de câncer colorretal diagnosticados em regiões desenvolvidas. As taxas de incidência variam até dez vezes para ambos os sexos em todo o mundo, as maiores taxas estimadas são da Austrália e Nova Zelândia (com taxas de incidências padronizadas por idade de 44,8 e 32,2 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente), e as menores taxas estimadas são da África Ocidental (4,5 e 3,8 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente).

Nos Estados Unidos, com base nos casos diagnosticados entre 2007 e 2011, o *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* – SEER – divulgou a taxa anual de incidência ajustada por idade para câncer colorretal de 43,7 por 100 mil habitantes. E, considerando-se os casos de morte registrados entre 2007 e 2011, a taxa anual de mortalidade ajustada por idade para câncer colorretal de 15,9 por 100 mil habitantes.

Dados do SEER, em 2014 nos Estados Unidos ocorreram 136,8 mil novos diagnósticos de câncer colorretal e 50,3 mil óbitos decorrentes de câncer colorretal. Estes valores corresponderam a 8,2% e 8,6%, respectivamente, da incidência e mortalidade por câncer estimadas para 2014. O câncer colorretal representa a quarta incidência e a segunda causa de morte por câncer no país.

As taxas de incidência de câncer colorretal masculino e feminino, nos Estados Unidos, caíram entre meados de 1980 a meados de 1990, e em seguida passaram por um curto período de estabilização. De 1998 a 2005, houve novamente redução nas taxas de incidência – em média reduziram-se 2,8% ao ano entre os homens e 2,2% ao ano entre as mulheres (JEMAL *et al.*,

2011). E, segundo dados da *American Cancer Society (ACS)* houve redução de 4,3% ao ano na mortalidade por câncer colorretal entre 2002 e 2005.

O Instituto Nacional de Câncer – INCA, estimou que no Brasil ocorreram 32,6 mil novos casos de câncer colorretal em 2014, sendo 15,1 mil em homens e 17,5 mil em mulheres. Estes números correspondem as taxas brutas de incidência de 15,44 novos casos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres. Bem como, excluindo os casos de câncer pele não melanoma, é o terceiro tipo de câncer mais frequente entre os homens (5,0% dos casos de câncer) e segundo entre as mulheres (6,4% dos casos de câncer).

De acordo com dados da ferramenta Atlas On-line de Mortalidade, mantida pelo INCA, entre 2008 e 2012, câncer colorretal foi responsável por 7,6% das mortes por câncer, sendo 6,8% no sexo masculino e 8,5% no sexo feminino (INCA, 2014). Correspondendo, em 2012, segundo dados do SIM – Sistema de Informação Sobre Mortalidade, ocorreram 14.267 mortes por câncer colorretal, 6.881 de homens e 7.386 de mulheres.

No Brasil, estimou o aparecimento de 500.000 novos casos de câncer por ano, dos quais 20% tiveram caráter hereditário (DANTAS *et al.*, 2009). O câncer colorretal ocupa a 3ª posição dentre as causas de morte por neoplasias. Nos últimos anos houve importantes avanços no conhecimento a respeito dos cânceres hereditários e, em especial, do CC, o que impactou em sua mortalidade e taxa de sobrevivência, impondo o preparo dos médicos para incorporação desses avanços no cuidado à saúde. (MOREIRA e MELO, 2012)

Em outro estudo é citado que aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem o câncer colorretal de forma esporádica, enquanto que em 20% há uma susceptibilidade hereditária à neoplasia. Das formas hereditárias o Câncer Colorretal Hereditário não Polipose (CCHNP) é a mais comum, sendo responsável por 20-30% destes, o que equivale a 3% a 5% de todas as neoplasias malignas colorretais. (YU *et al.*, 2003)

Classicamente como é conhecida, a síndrome de Lynch I e II é uma doença autossômica dominante sendo cinco vezes mais frequente que a polipose adenomatosa familiar (PAF) (LYNCH, 1999) e é decorrente da mutação do gen responsável pelo sistema de reparo do DNA. O envolvimento colônico isolado ocorre na Síndrome Lynch I, enquanto no subtipo II ocorre câncer colorretal associado a outras neoplasias, como de endométrio, ovário, mama,

estômago, intestino delgado, hepatobiliar, pâncreas, ureter e de pelve renal (VALADÃO *et al.*, 2007). A penetrância está em torno de 80% (ROUSSEAU *et al.*, 2005), ou seja, indivíduos que herdaram esta mutação têm uma chance de aproximadamente 80% de desenvolvimento de CC.

Os genes mutados nos diferentes tumores humanos pertencem a três diferentes classes: oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA (*MMR-DNA Mismatch Repair genes*) (PARREIRAS *et al.*, 2013)

As mutações genéticas que causam CCHNP estão no DNA dos genes da classe *MMR* (*Mismatch Repair gene* – reparadores de emparelhamento) que corrigem erros durante a replicação do DNA. Dentre os vários genes que participam do sistema de reparo do DNA, as mutações que ocorrem no *hMLH1* (cromossomo 3p21-3) e *hMSH2* (2p22-p21) são responsáveis por 90% (PELTOMAKI e VANSEN, 1997) das mutações detectadas na CCHNP. Mutações do *hMSH6* (2p16) foram encontradas em algumas famílias e raras mutações no *hPMS1* (2q31-33) e *hPMS2* (7p22) foram descritas. Mutações no *hMSH2* levam a um risco significativamente aumentado de neoplasia extra-colônica. Todas as células de indivíduos afetados carregam um alelo não funcional do gene *MMR*. Se o alelo é perdido ou inativado, a célula não pode mais reparar erros de emparelhamento de DNA que inevitavelmente ocorrem durante a replicação do DNA. Células com genes *MMR* defeituosos acumulam mutações numa taxa muito alta (1000 vezes maior que as células normais), o que favorece o desenvolvimento da oncogênese.

Quando o tecido tumoral de pacientes portadores de CCHNP é analisado, encontra-se instabilidade genética em sequências repetidas de bases no DNA, também chamadas de microssatélites, cuja função ainda é desconhecida. Esta instabilidade ocorre devido à deficiência dos genes de reparo, o que caracteriza esses tumores como positivos para erros de replicação. Alterações nas sequências microssatélites resultam em mutações dos genes que funcionam na regulação do crescimento celular. O gene codificador do *TGF- $\beta$*  (*Transforming growth factor  $\beta$*  = fator de transformação de crescimento II) contém um microssatélite que é susceptível à mutação quando há predisposição à instabilidade microssatélite (*MSI-Microsatellite Instability*). Mutações nesse gene tornam o receptor *TGF- $\beta$*  (que é um inibidor de crescimento de células colônicas epiteliais normais) irresponsivo. Mais de 90% dos tumores com *MSI* demonstram instabilidade nesse gene, conferindo-lhe importante papel na gênese tumoral do CCHNP. *MSI* também determina mutações no gene *BAX*, que é um

importante promotor de apoptose (GIRÁLDEZ *et al.*, 2008). Mutações nesse gene podem acelerar a sequência adenocarcinoma, o que é encontrado em tumores do CCHNP.

Diante da influência concomitante de genes da família *HOX* do controle do crescimento celular de vários sistemas e do caráter hereditário do CC, surge uma hipótese: haveria um padrão de razão 2D:4D em indivíduos com CC que poderia estar relacionado a uma maior susceptibilidade a essa condição?

Existe na literatura, apenas um estudo que avalia a razão 2D:4D em indivíduos acometidos com câncer colorretal. Foi um estudo transversal conduzido por Hopp *et al.*, (2015) em uma população brasileira a fim de investigar a possível relação entre 2D:4D e CC. Observou-se neste estudo que o grupo CC apresentou média 2D:4D mais alta que o grupo controle. A relação R2D:4D e L2D:4D diferiu significativamente entre pacientes com câncer e controles em homens e mulheres. Enquanto isso, R2D:4D, L2D:4D e  $\Delta R-L$  não foram significativamente diferentes entre homens e mulheres com câncer de cólon ou reto.

O estudo de Hopp *et al.*, (2015) concluiu que a razão 2D:4D pode ser utilizada como possível marcador para o CC, onde indivíduos com a doença apresentam maiores razões, sugerindo maior exposição intrauterina a estrógeno, o que pode estar relacionado a um maior risco para a doença.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar a **razão 2D:4D** em pacientes com neoplasias malignas gástrica e colorretal.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Investigar a possível associação entre a razão 2D:4D e neoplasias malignas gástrica comparada a indivíduos sem essa condição.
- Investigar a possível associação entre a razão 2D:4D e neoplasias malignas colorretal, comparada a indivíduos sem essa condição.

## 4 METODOLOGIA

Os dois estudos que serão apresentados como produtos deste trabalho decorreram da elaboração de dois projetos de pesquisa: “*Análise da razão 2D:4D em pacientes com câncer gástrico*” e “*Análise da razão 2D:4D em pacientes com câncer colorretal*”. Estes dois estudos foram derivados do projeto “*Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas*”. A seguir são descritas características metodológicas referentes aos dois projetos:

### 4.1 Delineamentos dos estudos

Trata-se de estudos epidemiológicos do tipo transversais, observacionais e exploratórios.

### 4.2 População

#### 4.2.1 Projeto “Análise da razão 2D:4D em pacientes com câncer gástrico”

No estudo referente à razão 2D:4D e câncer gástrico (CG), foram incluídos 120 pacientes com CG (Grupo CG) com laudo histopatológico e 120 indivíduos controles que foram pareados por idade e sexo com o grupo CG, sendo identificados a partir da análise de prontuários médicos de pacientes assistidos pelo serviço público de saúde, acompanhados anualmente por médicos do serviço de saúde. Os valores referentes às médias e desvios-padrões das populações utilizados na fórmula podem ser extraídos de estudos prévios envolvendo populações com características semelhantes ou a partir da realização de estudos pilotos (ARANGO, 2009). Como há apenas um trabalho na literatura referente a associação entre 2D:4D e CG, foi conduzido um pré-teste envolvendo 15 indivíduos com CG e 15 indivíduos controles, sendo observado médias e desvios-padrões de 0.94 ( $\pm 0.04$ ) e 0.96 ( $\pm 0.04$ ), respectivamente para cada grupo. Assim, considerando um nível de significância de 5% e poder do teste de 80%, neste estudo foram necessários, no mínimo, 63 indivíduos em cada grupo para que os resultados obtivessem relevância estatística.

A fórmula específica para cálculo de amostras, cujo objetivo é comparar médias de dois grupos independentes (ARANGO, 2009):

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) (z_{\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2}$$

Em que:

$z_{\alpha/2}$  = Valor z tabelado para determinado nível de confiança.

$z_{1-\beta}$  = Valor z tabelado para o poder do teste.

$\sigma_1$  = desvio padrão da média da população 1.

$\sigma_2$  = desvio padrão da média da população 2.

$\mu_1$  = média da população 1.

$\mu_2$  = média da população 2.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos envolveram possuir alterações hormonais (dados obtidos através de relato do paciente e confirmação em prontuários clínicos), assim como histórico de fraturas nos dedos indicadores e anelares das mãos direita e esquerda. Também foram excluídos aqueles indivíduos que não aceitaram participar da pesquisa.

#### 4.2.2 Projeto “Análise da razão 2D:4D em pacientes com câncer colorretal”

Pacientes com CC foram recrutados do serviço de Oncologia da Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil e possuíam o seguinte critério de inclusão: ter diagnóstico de CC confirmado por laudo histopatológico. O grupo controle compreendeu indivíduos pareados por idade e sexo com o grupo CC, sendo identificados a partir da análise de prontuários médicos de pacientes assistidos pelo serviço público de saúde, acompanhados anualmente por médicos do serviço de saúde.

Já em relação ao estudo 2D:4D e CC, as médias e desvios-padrões foram baseados nas populações utilizando a fórmula que podem ser extraídos de estudos prévios envolvendo populações com características semelhantes ou a partir da realização de estudos pilotos (ARANGO, 2009). Como há apenas um trabalho na literatura em relação a associação entre 2D:4D e CC, foi conduzido um pré-teste envolvendo 15 indivíduos com CC e 15 indivíduos controles, sendo observado médias e desvios-padrões de 0.94 ( $\pm 0.04$ ) e 0.96 ( $\pm 0.04$ ), respectivamente para cada grupo. Assim, considerando um nível de significância de 5% e

poder do teste de 80%, também, neste estudo foram necessários, no mínimo, 63 indivíduos em cada grupo para que os resultados obtivessem relevância estatística.

#### 4.3- Coleta de dados

A coleta de dados, nos dois projetos, envolveu a medição do comprimento em centímetros dos dedos indicadores e anelares das mãos direita e esquerda, através de um paquímetro digital, realizada em dois momentos. A coleta aconteceu nas dependências no Ambulatório de Oncologia da Santa Casa de Montes Claros e nas Unidades Básicas de Saúde Maracanã, Major Prates, Vila Oliveira e São Judas do município de Montes Claros/MG. A primeira medição ocorreu na sala de espera dos consultórios clínicos, no momento em que o paciente aguardava para a consulta. A segunda medição foi realizada após a consulta clínica, decorridos cerca de 30 minutos após a primeira.

Foi utilizada a técnica de medição direta através da utilização de um paquímetro digital ZAAS Precision 6" Amatoools<sup>®</sup>, cuja resolução é de 0,01 mm (Figura 7). Este método de análise da razão 2D:4D apresenta facilidade de uso, reprodutibilidade significativa e baixo custo (JUNG *et al.*, 2010). O paquímetro é um instrumento usado para medir com precisão as dimensões de pequenos objetos. Trata-se de uma régua graduada, com encosto fixo, sobre a qual desliza um cursor. O paquímetro possui dois bicos de medição, sendo um ligado à escala e o outro ao cursor.

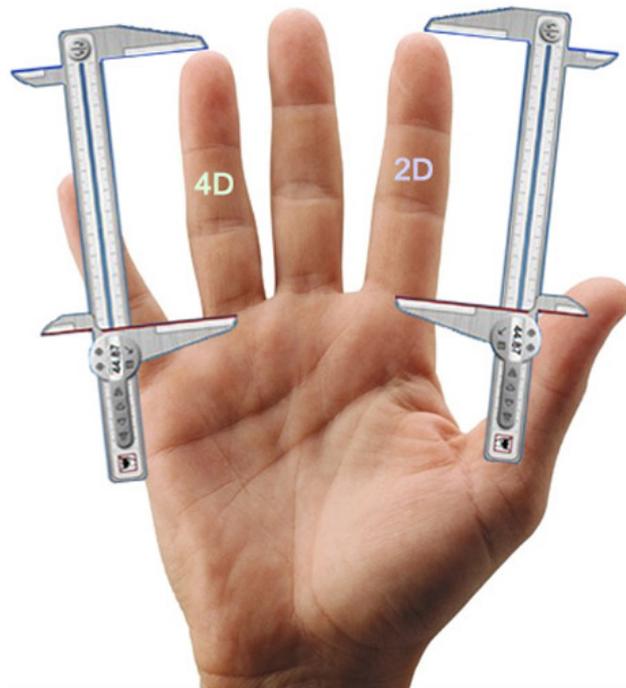


**Figura 7:** Paquímetro digital. **Fonte:** <http://www.amatools.com.br>.

As medições foram feitas na face palmar das mãos direita e esquerda, com os dedos esticados. Foi realizada inicialmente no dedo indicador e, posteriormente, no dedo anelar. Conforme mostra a figura 8, o bico superior do paquímetro foi fixado sobre o ponto médio da depressão palmar mais próxima à palma da mão e o bico ligado ao cursor deslizou até a ponta dos dedos,

tocando-a suavemente. Este ponto foi tomado como referência para finalizar a medição. Posteriormente, foi calculada a razão 2D:4D, ou seja, dividindo-se o comprimento do dedo indicador (2D) pelo comprimento do dedo anelar (4D). Após as duas medições realizadas para cada indivíduo, foram utilizadas as médias dos dois valores obtidos para cálculo estatístico.

Para o estudo apenas um examinador realizou a coleta de dados.



**Figura 8:** Paquímetro posicionado nos pontos de referência para medir a razão 2D:4D. **Fonte:** <http://www.fingerlengthdigitratio.wordpress.com>

Os estudos pilotos também foram realizados com o objetivo de averiguar a adequabilidade dos instrumentos de coleta de dados, o manuseio do aparelho de medição, assim como para a calibração do examinador. Em estudos envolvendo 2D:4D, recomenda-se verificar a concordância intra e inter-examinador a partir do Coeficiente de Correlação Intraclasse (VORACEK *et al.*, 2007). Nesta análise, foram verificados Coeficiente de Correlação Intraclasse para R2D, R4D, L2D, L4D, R2D4D e L2D:4D e DR-L.

A coleta de dados envolveu também a aplicação de questionários para a obtenção de informações relativas à exposição aos fatores de risco para as doenças. Em relação aos grupos

do estudo, foram registradas informações relativas à terapia hormonal, consumo de tabaco e álcool e a idade da paciente no momento de diagnóstico da doença. Além disso, foi verificada a história familiar de câncer de gástrico e colorretal (ocorrência da doença em parentes de primeiro grau).

#### 4.4 Análise estatística

Nos dois estudos, inicialmente, foram conduzidas análises univariadas dos dados, a fim de descrever as frequências das características gerais das amostras e as médias das razões 2D:4D nos grupos. Em seguida, para iniciar as análises bivariadas, foi verificada a normalidade das distribuições de todas as variáveis adotando-se o teste Shapiro-Wilk. O teste qui-quadrado foi empregado para averiguar a associação entre as características gerais dos grupos. Para comparar as razões 2D:4D, foi utilizado o teste t de *Student* para variáveis que apresentaram distribuição normal e Teste *Mann-Whitney* para aquelas que não apresentaram normalidade na distribuição.

Com o intuito de explorar a significância dos resultados obtidos, além do cálculo do valor *p*, analisou-se o tamanho de efeito das associações, conforme preconizado por Manning (2002), ao ressaltar que esse dado acrescenta informação quanto à força da relação entre as variáveis. O tamanho de efeito consiste em uma medida de magnitude padronizada que representa a importância da associação em termos práticos. Foi realizada medida de tamanho de efeito que se limita ao intervalo entre 0 (sem efeito) e 1 (efeito perfeito) (FIELD, 2009). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS<sup>®</sup>) versão 20.0 para *Windows*<sup>®</sup>, adotando-se uma significância de 5%.

#### 4.5 Aspectos éticos

O projeto “*Análise da razão o 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas*” foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, sendo favorável à sua execução – parecer consubstanciado nº 311.756/2013 (Anexo A). E deste projeto foi realizado dois outros estudos em pacientes com CG e CC, “*Análise da proporção 2D:4D em pacientes com CG*” e “*Análise da proporção 2D:4D em pacientes com CC*”. Todos os

indivíduos participantes dos estudos foram devidamente informados a respeito dos mesmos e consentiram sua participação através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa (Apêndice B).

## 5 PRODUTOS CIENTÍFICOS

Os produtos científicos deste trabalho são apresentados em dois artigos científicos que se seguem:

5.1 Artigo científico 1: *Association between hand digit ratio (2D:4D) and gastric cancer in the Brazilian population.*

Submetido à publicação: *Journal of Clinical Oncology.*

5.2 Artigo científicos 2: *Association between hand digit ratio (2D:4D) and colorectal cancer in the Brazilian population.*

Submetido à publicação: *British Journal of Cancer.*

## 5.1 ARTIGO CIENTÍFICO 1

**Association between hand digit ratio (2D:4D) and gastric cancer in Brazilian population**

Eduardo Goncalves<sup>1</sup>, Lívia Máris Ribeiro Paranaíba<sup>2</sup>, Patrícia Helena Costa Mendes<sup>3</sup>, Daniella Reis Barbosa Martelli<sup>4</sup>, Marise Fagundes Silveira<sup>5</sup>, Hercílio Martelli Júnior<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>MD, MSD, MSD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. eduardo.goncalves2000@yahoo.com

<sup>2</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. liviaparanaib@gmail.com

<sup>3</sup>DDS, MSD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. patyhcmendes@yahoo.com.br

<sup>4</sup>MSD, PhD. Department of Biostatistics. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. ciaestatistica@yahoo.com.br

<sup>5</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. daniellareismartelli@yahoo.com.br

<sup>6</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. hmjunior2000@yahoo.com

**CORRESPONDING AUTHOR:**

Eduardo Goncalves

State University Montes Claros

Avenida Cula Mangabeira, 562, CEP: 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Tel: +55 (38) 3224-8372

E-mail: eduardo.goncalves2000@yahoo.com

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported by grants from The Minas Gerais State Research Foundation – Fapemig, Brazil; National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brazil; Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Brazil and Procad/Casadinho – Capes/CNPq.

## **AUTHOR'S DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST**

Disclosures provided by the authors are available with this article at [www.jco.org](http://www.jco.org)

## **AUTHORS CONTRIBUTIONS**

**Conception and design:** Eduardo Goncalves, Hercílio Martelli Júnior

**Collection and assembly of data:** Eduardo Goncalves, Patrícia Helena Costa Mendes.

**Data analysis and interpretation:** Eduardo Goncalves, Daniella Reis Barbosa Martelli, Marise Fagundes Silveira, Lívia Máris Ribeiro Paranaíba.

**Manuscript writing:** All authors

**Final approval of manuscript:** All authors

## ABSTRACT

### Association between hand digit ratio (2D:4D) and gastric cancer

**Purpose:** The aim of the present study is to investigate whether there is a link between digit ratio (2D:4D) and gastric cancer in Brazilian populations.

**Patients and Methods:** The controls we chose were healthy subjects age and sex-matched to the patients diagnosed with gastric cancer. Digital measurements of the two hands of 240 patients (controls: 120; patients: 120) were collected. Left hand, right hand, mean hand, and right minus left 2D:4D (DR-L) were analyzed. The general characteristics of groups, such family history of gastric cancer, and tobacco and ethanol consumption, were compared between the two groups using the Chi-square test. The Shapiro-Wilk test was used to check the distribution of the sample and revealed that both hands 2D:4D followed a normal distribution. So, subsequently, a Student's t-test for unpaired samples and a Mann-Whitney U test were performed to compare the means of 2D:4D ratios and DR-L among groups

**Results:** Found that individuals with gastric cancer showed the highest 2D:4D ratio grating in the control group, especially on the right hand, when observing the overall average and for the female gender. Regarding the DR-L, patients with gastric cancer had higher differences than the control group, most DR-L consequently high levels of estrogen and low testosterone levels. Left hands digit ratios were not significantly different between gastric cancer and controls groups, but R2D:4D and DR-L were ( $p = 0.0013$ ).

**Conclusions:** The results suggest that 2D:4D could add to the list of etiological factors and could be a putative marker for screening for susceptibility of patients to develop gastric cancer.

**Keywords:** Digit ratio, 2D:4D, Gastric cancer, Risk factors.

## INTRODUCTION

The ratio between the length of the second and fourth digit, known as digit ratio or 2D:4D, has been considered as a putative biomarker for prenatal hormonal exposure – mainly exposure to testosterone and estrogen.<sup>1</sup> Approximately 19 genes have been correlated with the formation and differentiation of digit ratios,<sup>2-4</sup> and some have been correlated with carcinogenesis.<sup>2</sup> 2D:4D is a marker for the action of these genes, and could be linked to carcinogenic events. Digit ratio is negatively correlated with prenatal testosterone and positively correlated with prenatal estrogen,<sup>3,4</sup> and has been used as a biomarker for several diseases.<sup>5</sup> In oncology, the digit ratio has been found to be related to prostate cancer,<sup>6,7</sup> breast cancer,<sup>8,9</sup> gastric cancer (GCA),<sup>10</sup> colorectal cancer (CRC)<sup>11</sup> and oral cancer.<sup>12</sup> Besides, there is evidence that 2D:4D may be predictive of susceptibility to cancers, particularly those that show sex differences in their occurrence, progression, and/or prognosis.<sup>3</sup>

Males tend to have lower 2D:4D than females, and low 2D:4D maps onto high prenatal testosterone as there is evidence that prenatal exposure and sensitivity to testosterone are inversely correlated with 2D:4D, especially in the right hand, as well as to the difference between the right and left 2D:4D (DR-L).<sup>13,14</sup> This pattern of male-type expression of sexually dimorphic traits is more common on the right side of the body rather than on the left.<sup>15,16</sup>

GCA has been and is still one of the most common causes of cancer-related death and continues to be a major public health issue in spite of decreasing trends in its incidence and mortality.<sup>17-19</sup> GCA is the second most common cause of cancer

death worldwide, and affects more men than women (1.5–2.5:1).<sup>20</sup> The Surveillance, Epidemiology and End Results Program reported an incidence of 7.33 per 100,000 (13.26/100,000 in males versus 6.10/100,000 in females) in 2009 for stomach cancer.<sup>21</sup> The majority of cases (86%) correspond to sporadic adenocarcinoma. The main etiological factors for GCA are alcohol and tobacco consumption, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infections and nutritional factors such as high salt intake.<sup>22</sup> Other etiological factors are more difficult to control and include pernicious anemia, blood type A, history of non-syndromic colon cancer, Li-Fraumeni syndrome and atrophic gastritis.<sup>23</sup>

This study investigated possible correlations between GCA and 2D:4D in men and women in a retrospective fashion. Given the diagnosis of GCA, we hypothesized that high 2D:4D or R–L 2D:4D and, subsequently, a higher exposure and sensitivity to estrogen, were connected to the prevalence of GCA in a Brazilian population. As GCA is more frequent in males than females,<sup>23</sup> and sex steroids may inhibit the development of GCA,<sup>24</sup> we predicted that high 2D:4D (low right 2D:4D or low R–L 2D:4D) would be associated with elevated GCA risk.

## **PATIENTS AND METHODS**

A cross-sectional study was performed with 120 patients with GCA (GCA Group) and 120 healthy controls. Sample size was calculated according to a specific formula for sample calculation using averages of independent groups,<sup>25</sup> which adopted a significance level of 5% and power of 80%. The mean values and standard deviations used in the sample formula were based on the results of a Brazilian study that compared average 2D:4D among individuals diagnosed with and

without the disease ( $0.96 (\pm 0.04)$  and  $0.94 (\pm 0.04)$ , respectively).<sup>11</sup> Thus, this study would require at least 63 individuals in each group.

Patients diagnosed with GCA by endoscopy and histological examination were recruited from the Oncology Department of Santa Casa, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil, and met the following inclusion criteria: having a diagnosis of GCA and undergoing treatment at the institution. After identifying the cases, the control group was selected from medical records of patients who were assisted by primary care physicians in health public services and who received normal preventive examinations performed in the last year. The controls were healthy patients, age and sex-matched to the case group. Exclusion criteria of both groups included a history of fractures on the fingers of either hand and hormonal disorders.

The length of the second (index) and fourth (ring) fingers were measured using digital vernier calipers with a resolution of 0.01 mm. Measurements were taken from the tip of the finger to the basal crease and were repeated twice, with a 30-minute interval between measurements. The second measurement was blind to the first. The measurements were undertaken by a unique researcher. When two creases were visible at the base of the digit, the crease proximal to the palm was chosen. The analyzed ratio was the mean of the two measurements performed. The right minus left 2D:4D was calculated as the difference between the right and left 2D:4D ( $DR - L$ ).<sup>7</sup>

A descriptive statistical analysis was initially carried out. The general characteristics of groups, such family history of GCA, and tobacco and ethanol consumption, were compared between the two groups using the Chi-square test. The Shapiro-Wilk test was used to check the distribution of the sample and revealed that both hands 2D:4D followed a normal distribution. So, subsequently, a Student's t-test

for unpaired samples and a Mann-Whitney U test were performed to compare the means of 2D:4D ratios and DR–L among groups. All analyses were conducted using SPSS™ 20.0 for Windows™ with a significance level of 5%.

Written informed consent was obtained, and the study was carried out with approval from the Human Research Ethics Committee of the University (311.756/2013).

## **RESULTS**

Intraobserver reliability was high for raw digit measurements, with Intraclass correlation coefficients for left and right index and ring fingers all being greater than 0.98. Intraclass correlation coefficients for 2D:4D ratio and DR–L were lower than those for raw digit measurements (0.972 for right, 0.970 for left 2D:4D, and 0.002 for DR–L), but still suggested that the observed variability in digit ratio was due to individual differences rather than measurement error.

For this study, 240 individuals were selected (120 males, 60 with GCA and 60 age-matched controls; 120 females, 60 patients and 60 age-matched controls). The age of the individuals in both groups ranged from 30 to 83 years with a mean age of 58.1 years ( $\pm 12.4$ ). Characteristics of the study population are described in Table 1. Note that features, such as tobacco and alcohol consumption, and history of GCA, did not differ significantly between groups. Hormone therapy was not reported. Adenocarcinomas (86.7%) were of type histologic in most GCA, followed by gastrointestinal stromal tumors (11%) and carcinoid tumors (2.3%). Choriocarcinomas and MALT lymphomas were not registered.

This study found that individuals with GCA showed the highest 2D:4D ratio grating in the control group, especially on the right hand, when observing the overall

average and for the female gender. Regarding the DR–L, patients with GCA had higher differences than the control group, most DR–L consequently high levels of estrogen and low testosterone levels. Left hands digit ratios were not significantly different between GCA and controls groups, but R2D:4D and DR-L were ( $p = 0.0013$ ), as disclosed in Table 2, particularly for females.

## DISCUSSION

Despite the fact that the incidence of GCA has decreased in the last decade, it remains the second most common cause of cancer-related mortality worldwide.<sup>11</sup> The incidence rate of GCA in males is approximately two times that recorded in females,<sup>11</sup> and is more common in men and sexual hormones seem to play an important role on the development and protection against this tumor.<sup>24</sup> Gastric adenocarcinomas are also associated with gene *Sox9*, which has been established as one of the genes that acts on the development of finger-length differences.<sup>25</sup> Although *Sox9* expression is inversely related to tumor staging, it is closely related to early carcinogenesis of GCA.<sup>26</sup>

In this study, males diagnosed with GCA presented significantly higher digit ratio than males without the disease. This finding corroborates with a previous Brazilian study that compared means of 2D:4D ratios of patients with GCA and healthy patients,<sup>11</sup> hence, the influence of prenatal estrogen as evidenced by the lower R–L 2D:4D for the GCA group as compared to the control group. Of note is the fact that R2D:4D in females was significantly different between groups, but L2D:4D not was. Besides R–L 2D:4D was notably similar to that recently described for prostate cancer risk.<sup>26-27</sup> The higher sensitivity and exposure to testosterone than estrogen and its relation to GCA is in agreement with previous findings.<sup>28</sup> Ventura's

study identified stronger correlations between prenatal testosterone and left 2D:4D and R-L 2D:4D, as these ratios seem to better reflect prenatal hormone exposure and sensitivity.<sup>29</sup>

The digit ratio has been found to be related to prostate cancer,<sup>6,7</sup> breast cancer,<sup>8,9</sup> GCA<sup>10</sup> and CRC.<sup>11</sup> Besides, there is evidence that 2D:4D may be predictive of susceptibility to cancers, particularly those that show sex differences in their occurrence, progression, and/or prognosis.<sup>3</sup> Study conducted by a British group, determined that individuals who held the digital standard with 2D length greater than 4D had a lower risk for prostate.<sup>7</sup> A Korean study evaluating methods of screening men for prostate cancer found that individuals with a higher risk of prostate biopsy possessing high levels of prostate-specific antigen (PSA) presented lower 2D:4D.<sup>6</sup> Hong *et al.*<sup>10</sup> who observed that women with breast cancer presented a higher 2D:4D of both hands than a group of healthy women. Muller *et al.*<sup>9</sup> also observed an association between left hand and risk of breast cancer. Hopp *et al.*<sup>12</sup> showed that prenatal estrogen was correlated to colorectal cancer in males and females, as evidenced by high R2D:4D and L2D:4D, the latter particularly in rectal cancer, which can indicate an even higher influence of estrogen in this cancer subtype. A recent study has correlated gastric cancer to 2D:4D.<sup>11</sup> Overall, 116 individuals, age and sex matched were compared (57 cases and 59 controls). Left-hand 2D:4D (positively) and R-L (negatively) were associated to gastric cancer, particularly for males ( $p = 0.005$  and  $p = 0.001$  respectively). Also was investigated the correlations between 2D:4D and cancer staging, but found no significant correlation.

Testosterone could be related to *H. pylori* infections, which is one of the main etiological factors for gastric carcinogenesis. Estrogen has a protective effect over *H. pylori* infections in animal models,<sup>29</sup> while testosterone does not. Individuals with

greater prenatal testosterone influence might lack or have reduced protection against *H. pylori* infections. High R2D:4D ratios indicating estrogen influence found in this study could be linked to tobacco consumption, which is another important etiological factor for GCA. Regardless, the smoker-ratio for this study among the GCA group was approximately a quarter of the subjects, which was similar to the control group. Only 10% alcohol intake was reported, a feature that can be justified by prenatal testosterone influence found for the left-hand and for the R-L 2D:4D.

It is noteworthy that, in our study, we evaluated the left and right hands but only the right hand was statistically different between groups. However, most studies only evaluate the right hand,<sup>30</sup> which is supported by a meta-analysis that showed that the right hand might be a better indicator of prenatal androgenization than the left hand. However, other studies that linked 2D:4D and cancer found significant associations with the left hand,<sup>3,7,9</sup> which reinforces the importance of evaluating both hands in studies regarding this association.

Our results reinforce the hypothesis that a higher digit ratio in subjects is a predictor of the presence of GCA, but suggesting that an overexposure of sexual hormones (estrogen) *in utero* could influence the development of the disease in adulthood. Further research is required to check this association in different populations to add to the research of etiological factors before making the 2D:4D ratio a putative marker for the screening of patients' susceptibility to developing GCA. Additional studies are needed, since they are still scarce in the literature in relation to GCA.

## REFERENCES

1. Manning JT, Scutt D, Wilson J, 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* 11:3000-3004, 1998
2. Zheng Z, Cohn MJ: Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:16289-16294, 2011
3. Manning JT, Callow M, et al: Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Medical Hypotheses* 60:340-343, 2003
4. Breedlove SM: Minireview: organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* 151:4116-4122, 2010
5. Manning JT, Bundred PE: The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Medical Hypotheses* 54:855-857, 2000
6. Jung H, Kim KH, Yoon SJ, et al: Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU International* 107:591-596, 2011
7. Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, et al: Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Brit J Cancer* 104:175-177, 2011
8. Manning JT, Leinster S: The ratio of 2nd to 4th digit length and age at presentation of breast cancer: a link with prenatal oestrogen. *Breast* 10:355-357, 2010
9. Muller DC, Baglietto L, Manning JT, et al: Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Brit J Cancer* 107:1631-1636, 2012

10. Hong L, Zhan-Bing M, Zhi-Yun S, et al: Digit ratio (2D:4D) in Chinese women with breast cancer. *Am J Hum Biol.* 26:562-564, 2014
11. Hopp RN, Lima NCDS, Filho JLF, et al: Digit ratio (2D:4D) is associated with gastric cancer. *Early Hum Devel* 89:327-329, 2013
12. Hopp RN, Lima NCDS, Filho MS, et al. Digit ratio is associated with colorectal cancer. *J Gastrointest & Dig System* 5:1-4, 2015.
13. Hopp RN, Jorge J, et al: Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am J Hum Biol* 23:423-425, 2011
- 14 Trabert B, Graubard BI, Erickson RL, t al: Second to fourth digit ratio, handedness and testicular germ cell tumors. *Early Hum Devel* 89:463-466, 2013
15. Muller DC, Baglietto L, Manning JT, et al: Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Brit J Cancer* 107:463-466, 2012
16. Manning JT: Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 2002, pp 192.
17. Yada T, Yokoi C, et al: The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 2012, pp. 1-9.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. *Int J Cancer* 127:2893-2917, 2008
19. Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA: Cancer J Clinic* 61:69-90, 2011
20. Iberts SR, Cervantes A, et al: Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Annals of Oncology.* 14:31-36, 2003
21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al: SEER cancer statistics review, 1975–2009 (Vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.

22. Siddavaram N: Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncology* 4:159-169, 2012
23. Toshihiro N, Hidekazu S: Gastric carcinogenesis and underlying molecular mechanisms: helicobacter pylori and novel targeted therapy”, *Biomed Res Internat* 2015:794378, 2015
24. Constanza MC, Yasuyuki G, Jovanny Z, et al: Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevent* 21:20-38, 2012
25. Choi YJ, Song JH, Yoon JH, et al: Aberrant expression of SOX9 is associated with gastrokine 1 inactivation in gastric cancers. *Gastric Cancer* 17:247-254, 2014
26. Sun M, Uozaki H, Hino R, et al: SOX9 expression and its methylation status in gastric cancer. *Virchows Archive* 460:271-259, 2012
27. Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, et al: Higher second fourth digit ratio predicts higher incidence of prostate cancer in prostate biopsy. *Oncol Urol* 65:816-821, 2012
28. Hosoda K, Shimomura H, Hayashi S, et al: Steroid hormones as bactericidal agents to helicobacter pylori. *FEMS Microbiol Letters* 65:816-821, 2011
29. Ventura T, Gomes MC, Pita A, et al: Digit ratio (2D:4D) in newborns: influences of prenatal testosterone and maternal environment. *Early Hum Devel* 89:107-112, 2012
30. Waters M, Rebholz CM, Wood B, et al: Second to fourth digit ratio and prostate cancer severity. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16:107-110, 2013

Table 1: Characteristics of patients with gastric cancer (GCA Group) and Control Group.

	<b>GCA Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>p-value*</b>
	<b>Mean (SD)</b>	<b>Mean (SD)</b>	
Age	58.1 (12.4)	58.1 (12.4)	1.000
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Gander			0.139
Male	60 (50.0)	60 (50.0)	
Female	60 (50.0)	60 (50.0)	
Tobacco consumption			0.452
Never	93 (77.5)	98 (81.7)	
Ex-smokers	23 (19.2)	20 (16.7)	
Smokers	4 (3.3)	2 (1.6)	
Alcohol consumption			0.112
Never	96 (80.0)	90 (75.0)	
Ex-drinkers	12 (10.0)	23 (19.2)	
Drinkers	12 (10.0)	7 (5.8)	
<b>Total</b>	<b>120 (100.0)</b>	<b>120 (100.0)</b>	

\*Chi-square test

SD – Standard deviation

Table 2: Comparison of right hand digit ratio (R2D4D), left hand digit ratio (L2D4D) and right hand minus left hand digit ratio (DR-L) between patients with gastric cancer (GCA Group) and the control group.

	<b>GCA Group</b> <b>Mean (SD)</b>	<b>CI<sub>95%</sub></b>	<b>Control Group</b> <b>Mean (SD)</b>	<b>CI<sub>95%</sub></b>	<b>p-value*</b>	<b>Size effect</b>
R2D4D	0.972 (0.039)	(0.964–0.979)	0.953 (0.036)	(0.947–0.960)	<b>0.000</b>	$r = 0.240$
Male	0.966 (0.042)	(0.955–0.977)	0.955 (0.037)	(0.943–0.966)	0.178**	$r = 0.136$
Female	0.978 (0.035)	(0.967–0.986)	0.953 (0.033)	(0.945–0.962)	<b>0.000*</b>	$r = 0.337$
L2D4D	0.970 (0.039)	(0.963–0.977)	0.962 (0.035)	(0.956–0.968)	0.106**	$r = 0.105$
Male	0.966 (0.044)	(0.955–0.978)	0.962 (0.039)	(0.950–0.975)	0.628	$r = 0.049$
Female	0.973 (0.032)	(0.965–0.981)	0.963 (0.032)	(0.955–0.971)	0.088**	$r = 0.156$
DR-L	0.002 (0.031)	(-0.004–0.007)	-0.009 (0.035)	(-0.015–0.003)	<b>0.013</b>	$r = 0.160$
Male	-0.0007 (0.033)	(-0.009–0.008)	-0.0076 (0.034)	(-0.018–0.003)	0.312**	$r = 0.102$
Female	-0.005 (0.029)	(-0.003–0.012)	-0.009 (0.033)	(-0.018–0.001)	<b>0.013</b>	$r = 0.225$

\* Student's t-test for unpaired samples

\*\* Mann-Whitney U test

SD – Standard deviation

## 5.2 ARTIGO CIENTÍFICO 2

**Association between hand digit ratio (2D:4D) and colorectal cancer in the  
Brazilian population**

*Eduardo Goncalves<sup>1</sup>, Livia Máris Ribeiro Paranaíba<sup>2</sup>, Patricia Helena Costa Mendes<sup>3</sup>, Marise Fagundes Silveira<sup>4</sup>, Daniella Reis Barbosa Martelli<sup>5</sup>, Hercílio Martelli Júnior<sup>6</sup>.*

*<sup>1</sup>MD, MSD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. eduardo.goncalves2000@yahoo.com*

*<sup>2</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. liviaparanaib@gmail.com*

*<sup>3</sup>DDS, MSD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. patyhcmendes@yahoo.com.br*

*<sup>4</sup>MSD, PhD. Department of Biostatistics. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. ciaestatistica@yahoo.com.br*

*<sup>5</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. daniellareismartelli@yahoo.com.br*

*<sup>6</sup>DDS, MSD, PhD. Health Science Program. State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. hmjunior2000@yahoo.com*

**Corresponding author:**

Eduardo Goncalves

State University Montes Claros

Avenida Cula Mangabeira, 562, CEP: 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Tel: +55 (38) 3224-8372

E-mail: eduardo.goncalves2000@yahoo.com

**Authors:**

Lívia Máris Ribeiro Paranaíba

Avenida Cula Mangabeira, 562, CEP: 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Tel: +55 (38) 3224-8372, e-mail: liviaparanaib@gmail.com

Patrícia Helena Costa Mendes

Rua Coriolano Gonzaga, 1240/205, Augusta Mota, CEP: 38403-215, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Tel: +55 (38) 998 470 021, e-mail: patyhcmendes@yahoo.com.br

Marise Fagundes Silveira

Rua Três, 259, Barcelona Park, CEP: 39400-000, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Tel: +55 (38) 3222-7857, e-mail: ciaestatistica@yahoo.com.br

Daniella Reis Barbosa Martelli

Rua Olegário Silveira, 125/201, Centro, CEP: 39400-092, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Tel: +55 (38) 3212-1242, e-mail: daniellareismartelli@yahoo.com.br

Hercílio Martelli Júnior

Rua Olegário Silveira, 125/201, Centro, CEP: 39400-092, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. Tel: +55 (38) 3212-1242, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com

## Abstract

### Digit ratio (2D:4D) and colorectal cancer

**Background:** Digit ratio (2D:4D) has been suggested as a proxy biomarker for prenatal androgen activity and has been linked to colorectal cancer (CRC), since the genes that regulate the formation and differentiation of the fingers are also related to the carcinogenesis of colorectal cancer.

**Objectives:** To investigate the possible correlation between right hand, left hand, and right hand minus left hand (DR-L) 2D:4D and CRC of Brazilian subjects by comparing 2D:4D ratios of individuals with and without colorectal cancer.

**Methods:** Digital measurements of the lengths of the index and ring fingers of both hands of patients diagnosed with colorectal cancer (CRC group, n=120) and healthy control individuals (n=120) were obtained using a digital vernier caliper. Data were analyzed with the Student's t-test for unpaired samples and the Mann-Whitney U test with a significance level of 5%.

**Results:** The CRC group presented significantly lower R2D4D and L2D4D, especially between males ( $p=0.0001$ ).

**Conclusions:** The findings suggest that 2D:4D could add to the list of risk factors and be a putative marker for the screening of patients' susceptibility to developing colorectal cancer.

**Keywords:** digit ratio; colorectal cancer; heredity; 2D:4D; intrauterine environment, cancer.

## Introduction

The ratio between the lengths of the index (2D) and ring (4D) fingers (2D:4D) has been suggested as a noninvasive retrospective and proxy biomarker for prenatal androgen activity, with low 2D:4D reflecting higher *in utero* testosterone exposure (Manning *et al*, 1998) and for the action of an extensive list of genes that regulate corporal development (Zheng *et al*, 2011). Males tend to have lower 2D:4D than females, and low 2D:4D maps onto high prenatal testosterone, as there is evidence that prenatal exposure and sensitivity to testosterone are inversely correlated with 2D:4D, especially in the right hand, as well as with the difference between the right and left 2D:4D (R-L) (Breedlove *et al*, 2010; Muller *et al*, 2012). Therefore, if 2D:4D is a marker for the action of these genes, it could be linked to carcinogenic events (Breedlove *et al*, 2010) and has already been associated with several neoplasms such as prostate cancer (Muller *et al*, 2012; Rahman *et al*, 2011), breast cancer (Manning *et al*, 2001; Lu *et al*, 2012; Hong *et al*, 2014), gastric cancer (Breedlove *et al*, 2010), colorectal cancer (CRC) (Hopp *et al*, 2015), and oral cancer (Hopp *et al*, 2011).

Recent study indicated that low 2D:4D - and, thereby, sex steroids seem play an important role on the incidence and progression of CRC (Hopp *et al*, 2015). The plausibility of the correlation between 2D:4D and CRC refers to the simultaneous action of genes, especially Homeobox (*HOX*) and Androgen Receptor (*AR*) genes, in the differentiation of the digit ratios as well as in colorectal carcinogenesis. Furthermore, hormonal exposure in early life has been implicated in the etiology of numerous cancers (Rudolph *et al*, 2012; Potischman *et al*, 2005), highlighting that CRC is a hormonally driven disease (Rudolph *et al*, 2012).

In Brazil, there is an estimated appearance of 500,000 new cancer cases per year, of which 10% are hereditary. CRC is the second most prevalent cancer in men and the third in women, with a reported incidence of 56/100,000 (66/100,000 for males and 48/100,000 for females) and 143,460 new cases expected to be diagnosed in 2012 (Howlander *et al*, 2011; Siegel *et al*, 2012; Colas *et al*, 2012). The majority of cases (94%) correspond to sporadic adenocarcinomas. Approximately 5% are directly correlated with genetic disorders known as Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC), also known as Lynch syndrome (James *et al*, 2012; Patel *et al*, 2010). The main risk factors for sporadic CRC are diet and obesity, heavy tobacco and alcohol consumption, sedentary lifestyle and familial history of colorectal malignancy (Ho *et al*, 2004). Another emerging risk factor in the United States of America is being black. In this way, young, black Americans should begin CRC prevention at 45 and not at 50, as compared to the white race (Rex *et al*, 2007).

Thus, the purpose of this study was to investigate a possible relation between CRC and the 2D:4D ratio in Brazilian subjects to compare the digit ratios of individuals with and without CRC.

## **Materials and Methods**

A cross-sectional study was performed with of 120 patients with CRC (CRC group) and 120 healthy controls. Sample size was calculated according to a specific formula for sample calculation using averages of independent groups (Arango, 2009). A significance level of 5% and power of 80% were adopted. As there is only one literature work regarding the relationship between 2D: 4D and CRC, was conducted a pretest involving 15 individuals with CRC and 15 control subjects, being

observed mean and standard deviations of 0.94 ( $\pm 0:04$ ) and 0.96 ( $\pm 00:04$ ), respectively for each group. Thus, considering a significance level of 5% and power of 80% in this study took at least 63 individuals in each group to obtain statistically significant results. Thus, this study would require at least 63 individuals in each group.

Patients diagnosed with CRC by digital examination, colonoscopy and histological examination were recruited from the Oncology Department of Santa Casa, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil, and met the following inclusion criteria: having a diagnosis of CRC and undergoing treatment at the institution. After identifying the cases, the control group was selected from medical records of patients who were assisted by a primary care physician in health public services and who received normal preventive examinations performed in the last year. The controls were healthy patients, who were age- and sex-matched to the case group. Exclusion criteria of both groups included a history of fractures on the fingers of either hand and hormonal disorders.

The length of the second (index) and fourth (ring) fingers were measured using digital vernier calipers with a resolution of 0.01 mm. Measurements were taken from the tip of the finger to the basal crease and were repeated twice, with a 30-minute interval between measurements. The second measurement was blind to the first. The measurements were undertaken by a unique researcher. When two creases were visible at the base of the digit, the crease proximal to the palm was chosen. The analyzed ratio was the mean of the two measurements performed. Right hand digit ratio (R2D:4D), left hand digit ratio (L2D:4D) and the difference between the right and left 2D:4D (R-L) were identified (Lu *et al*, 2012)<sup>7</sup>. Intraclass correlation

coefficients (ICCs) were calculated to check intraobserver reliability of the R2D, R4D, R2D4D, L2D, L4D, L2D4D and DR-L measurements (Anagnostopoulou *et al*, 2013).

A descriptive statistical analysis was initially carried out. The general characteristics of groups, such family history of CRC, tobacco, and ethanol consumption, were compared between the two groups using the Chi-square test. The Shapiro-Wilk test was used to check the distribution of the sample and revealed that right hand 2D:4D followed a normal distribution, but not left hand 2D:4D, DR-L. Thus, subsequently, for variables that followed a normal distribution, we used Student's t-test; for those that did not have a normal distribution, we used the Mann-Whitney U test. All analyses were conducted using SPSS™ 20.0 for Windows™ with a significance level of 5%.

Written informed consent was obtained, and the study was carried out with the approval of the Human Research Ethics Committee of the University (311.756/2013).

## **Results**

Intraobserver reliability was high for raw digit measurements, with Intraclass correlation coefficients' for left and right index and ring fingers all being greater than 0.98. Intraclass correlation coefficients for 2D:4D ratio and DR-L were lower than those for raw digit measurements (0.946 for right, 0.959 for left 2D:4D, and 0.87 for DR-L), but still suggested that the observed variability in digit ratio was due to individual differences rather than measurement error.

For this study, 240 individuals were selected (120 males, 60 controls and 60 age-matched with CRC; 120 females, 60 patients and 60 age-matched controls). The age of the individuals in both groups ranged from 51 to 85 years with a mean age of 71.6 years ( $\pm 8.10$ ). Characteristics of the study population are described in Table 1.

Note that features, such as tobacco use and a history of CRC, did not differ significantly between groups. However, alcohol consumption differed significantly ( $p=0.001$ ). Hormone therapy was not reported.

Of the 120 patients in the CRC group, colon cancer comprised 66 cases (30 males, 36 females) and rectal cancers comprised 54 (24 males, 30 females). The majority of CRC was moderately differentiated adenocarcinoma (95.8%) and 4.2% were squamous cell carcinoma. At about 42.5% cases, the diagnosis was given over three years.

In our sample, patients with CRC presented significantly lower R2D:4D and L2D:4D than controls, especially between males, as shown in Table 2. No significant differences of digit ratios of any hands between women with and without the disease and regarding DR-L in both genders were observed.

When comparing the averages of the digit ratios between groups, considering the distribution by type of cancer, it was observed that rectal cancer showed a lower mean L2D:4D than colon cancer (0.947 versus 0.959,  $p=0.039$ ), while R2D:4D and DR-L had no significant differences. Anal cancer also showed no statistical difference.

## **Discussion**

It is known that 2D:4D can be a proxy marker for the action of about 19 genes (Zheng and Cohn, 2011), many of which are connected to different types of cancer. Evidence shows that 2D:4D may be predictive of susceptibility to cancers, particularly those that involve sex differences in their occurrence, progression, and prognosis (Anagnostopoulou *et al*, 2013). Sex steroids seem to play an important role in the incidence and progression of CRC (Zheng and Cohn, 2011). This effect on the

carcinogenesis and prognosis of this malignancy is emphasized by the fact that low estrogen seems to play an important role in the malignant transformation and differentiation (Gu *et al*, 2011), and testosterone seems to be negatively correlated with tumor progression (Manning *et al*, 2003).

There is some evidence that high concentrations of endogenous testosterone *in utero* may increase the incidence and progression of CRC (Manning *et al*, 2014; Hong *et al*, 2015) and that high sensitivity to prenatal testosterone exposure was correlated with low 2D:4D (Hong *et al*, 2015).

Thus, high 2D:4D has a positive correlation with risk malignant transformation and the differentiation of CRC (Foley *et al*, 2000). Our findings support this hypothesis, since they showed significant differences in 2D:4D on both hands between groups, with CRC patients having a lower 2D:4D than controls. The action of androgens has also been demonstrated in CRC pathogenesis (Antonopoulos *et al*, 2001), in that polymorphisms in the *AR* gene may occur in advanced colorectal tumors, which become resistant to hormone therapy.

Our data found that patients with CRC had significantly lower proportions for 2D:4D for either hand, particularly in men. Prenatal testosterone is thought to be inversely correlated with 2D:4D in the right and left hands, as well as in the difference between the finger-length ratios of both hands. Similar results were found for the relationship between 2D:4D and prostate cancer (Jung *et al*, 2010).

Results differed from one study published in relation to this type of cancer (Hopp *et al*, 2015). Despite being performed in the same population (Brazilian), the result of the discrepancy may be related to the measurement method: direct and indirect techniques. CRC is more frequent in males than females (Patel *et al*, 2010) and estrogen may be chemopreventive for CRC (Juan *et al*, 2012).

It is noteworthy that, in our study, we evaluated the left and right hands and both were statistically different between groups. However, most studies only evaluated the right hand (Muller *et al*, 2012; Rahman *et al*, 2011; Potischman *et al*, 2005; Siegel *et al*, 2012), which is supported by a meta-analysis that showed that the right hand might be a better indicator of prenatal androgenization than the left hand. However, other studies that linked 2D:4D and cancer found significant associations with the left hand (Breedlove *et al*, 2010; Lu *et al*, 2012; Hopp *et al*, 2015), which reinforces the importance of evaluating both hands in studies regarding this association.

Both the 2D:4D ratio and the prevalence of CRC showed differences between races and ethnic groups. Blacks had a lower digit ratio compared with whites (Manning *et al*, 2004; Manning, 2008), and black men had a higher incidence of CRC and were more likely to die from the disease than white men (Hopp *et al*, 2015; Manning, 2008; Rex, 2007). In Brazil, as a result of the high race mixture of the population (Pena *et al*, 2011), therefore the race of Brazilian individuals cannot be determined by skin color. It is important to make some remarks about race in Brazil. The Brazilian population was formed by extensive admixture from three different ancestral roots: Amerindians, Europeans, and Africans. This resulted in a great variability of skin pigmentation, with no discontinuities between black and white (Moura *et al*, 2015) skin colors. So, the race of Brazilian individuals cannot be determined by skin color, a method other studies have used. The ideal method is to genetically identify the contribution of components of ancestry to characterize the race of the study population. Several studies conducted in different Brazilian populations, including the population of the state of the present study, concluded that European ancestry is the major contributor to the genetic background of Brazilians,

followed by African, with the smallest proportion comprised by Amerindians (Moura *et al*, 2015, de Aquino *et al*, 2013). This should be considered when comparing the Brazilian people with other populations in studies involving the 2D:4D ratio.

Our results reinforced the hypothesis that a lower digit ratio in males was a predictor of the presence of CRC, suggesting that an overexposure of testosterone *in utero* could influence the development of the disease in adulthood. Further research is required to determine this association in different populations in order to add to the research of etiological factors before making the 2D:4D ratio a putative marker for the screening of patients' susceptibility to developing CRC. Additional studies are needed, since information regarding the association between hand digit ratio 2D:4D and CRC is still scarce in the literature.

### **Acknowledgments**

This work was supported by grants from The Minas Gerais State Research Foundation – Fapemig, Brazil; National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brazil; Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Brazil and Procad/Casadinho – Capes/CNPq.

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## References

Anagnostopoulou V, Pediaditakis I, Alkahtani S, Alarifi SA, Schmidt EM, Lang F, Stournaras C (2013) Differential effects of dehydroepiandrosterone and testosterone in prostate and colon cancer cell apoptosis: the role of nerve growth factor (NGF) receptors. *Endocrinology* **154**: 2446-2456.

Antonopoulos IM, Pompeo ACL, Hayek OR, Sarkis AS, Alfer W Jr, Arap S (2001) Results of prostate cancer screening in nonsymptomatic men. *Braz J Urol* **27**: 227-234.

Arango HG (2009) Biostatistics - theoretical and computational. Nova Guanabara: Rio de Janeiro

Breedlove SM (2010) Minireview: organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* **151**: 4116-4122.

Colas C, Coulet F, Svrcek M, Collura A, Fléjou JF, Duval A, Hamelin R (2012) Lynch or not Lynch? Is that always a question? *Adv Cancer Res* **113**: 121-166.

de Aquino SN, Messetti AC, Bagordakis E, Martelli Júnior H, Swerts MSO, Graner E, Coletta RD (2013) Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Med Genet* **14**: 53-57.

Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW (2000) Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res* **60**: 245-248.

Gu S, Papadopoulou N, Nasir O, Föller M, Alevizopoulos K, Lang F, Stournaras C (2011) Activation of membrane androgen receptors in colon cancer inhibits the prosurvival signals Akt/bad in vitro and in vivo and blocks migration via vinculin/actin signaling. *Mol Med* **17**: 48-58.

Ho SM (2004) Estrogens and anti-estrogens: key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates. *J Cell Biochem* **91**: 491-503.

Hong L, Zhan-Bing M, Zhi-Yun S, Xiao-Xia S, Jun-Li Z, Zheng-Hao H (2014) Digit ratio (2D:4D) in Chinese women with breast cancer. *Am J Hum Biol* **26**: 562-564.

Hong L, Zhanbing M, Junli Z, Zhenghao H (2015) Second to fourth digit ratio (2D:4D) and coronary heart disease. *Early Hum Dev* **91**: 417-420.

Hopp RN, Jorge J (2011) Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am J Hum Biol* **23**: 423-425.

Hopp RN, Lima N, Filho J, Sena-Filho M, Samuel RO, Amaral JG, Jorge J (2014) Digit ratio (2D:4D) and cancer: what is known so far? *Int J Cancer Ther Oncol* **2**: 1-4.

Hopp RN, Lima NCDS, Filho MS, Filho JLF, Jorge J (2015) Digit ratio is associated with colorectal cancer. *J Gastrointest Dig Syst* **5**:1-4.

Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (2012) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.

James AS, Chisholm P, Wolin KY, Baxter M, Kaphingst K, Davidson N (2012) Screening and health behaviors among persons diagnosed with familial adenomatous polyposis and their relatives. *J Cancer Epidemiol* **2012**: 506410.

Juan ME, Alfaras I, Planas JM (2012) Colorectal cancer chemoprevention by trans-resveratrol. *Pharmacol Res* **65**: 584-591.

Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB (2010) Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int* **107**: 591-596.

Lu H, Huo ZH, Liu YJ, Shi ZY, Zhao JL (2012) Correlations between digit ratio and infertility in Chinese men. *Early Hum Dev* **88**: 865-869.

Manning J, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B (2014) Digit ratio (2D:4D): a biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front Endocrinol (Lausanne)* **30**: 5-9.

Manning JT (2008) *The finger book: sex, behavior and disease revealed in fingers*. London: Faber & Faber.

Manning JT, Callow M, Bundred PE (2003) Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Med Hypotheses* **60**: 340-343.

Manning JT, Leinster S (2001) The ratio of 2nd to 4th digit length and age at presentation of breast cancer: a link with prenatal oestrogen. *Breast* **22**: 61-69.

Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI (1998) The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* **13**: 3000-3004.

Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL (2004) Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev* **80**: 161-168.

Moura RR, Coelho AVC, Balbino VQ, Crovella S, Brandão LAC (2015) Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol* **27**: 674-680.

Muller DC, Baglietto L, Manning JT, McLean C, Hopper JL, English DR, Giles GG, Severi G (2012) Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer* **107**: 1631-1636.

Patel VB, Misra S, Patel BB, Majumdar AP (2010) Colorectal cancer: chemopreventive role of curcumin and resveratrol. *Nutr Cancer* **62**: 958-967.

Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, (2011) The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One* **6**: e17063.

Potischman N, Troisi R, Thadhani R, Hoover RN, Dodd K, Davis WW, Sluss PM, Hsieh CC, Ballard-Barbash R (2005) Pregnancy hormone concentrations across ethnic groups: implications for later cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**: 1514-1520.

Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Harriss, JD Anderson, Parker T, Easton D, Kote-Jarai Z, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, O'Brien, Wilkinson LRA, Hall AL, Sawyer E, Page E, Liu JF (2011) Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer* **104**: 175-177.

Rex, DK (2007) Colorectal cancer screening. *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* **14**: 4-20

Rudolph A, Toth C, Hoffmeister M, Roth W, Herpel E, Jansen L, Marx A, Brenner H, Chang-Claude J (2012) Expression of oestrogen receptor  $\beta$  and prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer* **107**: 831-839.

Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E (2012) Cancer treatment and survivorship statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **62**: 220-241.

Zheng Z, Cohn MJ (2011) Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**: 16289-16294.

Table 1: Characteristics of patients with colorectal cancer (CRC Group) and Control Group.

	<b>CRC Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>p-value*</b>
	<b>Mean (SD)**</b>	<b>Mean (SD)**</b>	
Age	71.6 (8.1)	71.6 (8.1)	0.725
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
Family history of CRC			0.081
No	103 (85.9)	111 (92.5)	
Yes	17 (14.1)	9 (7.5)	
Gander			0.109
Male	60 (50.0)	60 (50.0)	
Female	60 (50.0)	60 (50.0)	
Tobacco consumption			0.068
Never	37 (30.8)	54 (45.0)	
Ex-smokers	67 (55.8)	58 (48.3)	
Smokers	16 (13.4)	8 (6.7)	
Alcohol consumption			0.001
Never	29 (24.1)	52 (43.3)	
Ex-drinkers	77 (64.1)	47 (39.1)	
Drinkers	14 (11.8)	21 (17.6)	
<b>Total</b>	<b>120 (100.0)</b>	<b>120 (100.0)</b>	

\*Chi-square test

\*\*SD – Standard deviation

Table 2: Comparison of right hand digit ratio (R2D4D), left hand digit ratio (L2D4D) and right hand minus left hand digit ratio (DR-L) between patients with colorectal cancer (CRC group) and the control group.

	<b>CRC Group</b>	<b>CI<sub>95%</sub></b>	<b>Control Group</b>	<b>CI<sub>95%</sub></b>	<b>p-value*</b>	<b>Size effect</b>
	<b>Mean (SD)</b>		<b>Mean (SD)</b>			
R2D4D	0.946 (0.032)	(0.939–0.952)	0.964 (0.037)	(0.958–0.971)	<b>0.000*</b>	$r = 0.252$
Male	0.945 (0.032)	(0.937–0.953)	0.971 (0.034)	(0.962–0.979)	<b>0.000*</b>	$r = 0.366$
Female	0.947 (0.033)	(0.936–0.958)	0.960 (0.039)	(0.951–0.968)	0.066**	$r = 0.160$
L2D4D	0.959 (0.070)	(0.945–0.973)	0.968 (0.034)	(0.962–0.974)	0.175**	$r = 0.088$
Male	0.950 (0.032)	(0.941–0.958)	0.973 (0.034)	(0.964–0.982)	<b>0.000*</b>	$r = 0.338$
Female	0.973 (0.102)	(0.940–1.005)	0.964 (0.034)	(0.957–0.972)	0.620**	$r = 0.060$
DR-L	-0.013 (0.072)	(-0.027–0.001)	-0.004 (0.036)	(-0.009–0.002)	0.192**	$r = 0.840$
Male	-0.005 (0.035)	(-0.014–0.005)	-0.002 (0.031)	(-0.010–0.006)	0.728**	$r = 0.032$
Female	-0.026 (0.105)	(-0.059–0.008)	-0.004 (0.040)	(-0.013–0.004)	0.229**	$r = 0.144$

\* Student's t-test for unpaired samples

\*\* Mann-Whitney U test

SD: standard deviation

## 6 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados dos estudos apresentados, pode-se concluir que:

- Indivíduos com câncer gástrico apresentaram razões 2D:4D altas em relação a indivíduos controles, especialmente para a mão direita e para o gênero feminino. Em relação à DR-L, pacientes com câncer gástrico apresentaram maiores diferenças em relação ao controle. Maior DR-L, implica em maior exposição a estrógeno e menor exposição a testosterona. Tais achados fornecem evidências adicionais que reforçam a relação entre 2D:4D como um marcador putativo associado ao câncer gástrico ao representar que altas razões estão associados a altas concentrações de estrógeno *in utero*, que por sua vez aumentam o risco da doença.
- Homens com câncer colorretal apresentaram significativamente menores razões 2D:4D das mãos direita e esquerda em comparação a indivíduos controles, indicando uma maior exposição *in utero* de testosterona. Este resultado corrobora com a afirmação de que altas concentrações de testosterona no meio intrauterino acarretam baixas razões 2D:4D, tornando esse padrão digital, um marcador para o câncer colorretal.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além das conclusões apresentadas, os resultados observados nos referidos estudos permitem considerar que:

- A relevância da validação da razão 2D:4D como marcador para neoplasias gástrica e colorretal poderá contribuir, em acréscimo, à pesquisa dos fatores de risco classicamente descritos (HOPP, 2013, HOPP, 2015) e como estratégia adicional em medidas de prevenção primária (mudanças no estilo de vida) e secundária (rastreamento para diagnóstico precoce) para indivíduos sob risco de desenvolver tais doenças.
- O benefício da utilização da razão 2D:4D como preditora para a ocorrência de diversas doenças está relacionado à análise conjunta com outros fatores de risco associados às condições de etiologia multifatorial.

## REFERÊNCIAS

1. Abate-Shen C. Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause - or consequence? *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:3.
2. Adami H., Hunter, D. e Trichopoulos, D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd ed.: Oxford University Press, 2008.
3. Anh HS, Lee HJ, Hahn S, *et al.* Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer* 2010; 116:5592-8.
4. Arango HG. *Biostatística - Teoria e Computacional – 3ª ed.* Nova Guanabara, 2009.
5. Arató M, Frecska E, Beck C, An M, Kiss H; Frecska Beck *et al.* Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(1):191-194.
6. Aquino SN, Messeti AC, Bagordakis E, Martelli Júnior H, Swerts MSO, Graner E, Coletta RD. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(53):1-9.
7. Aquino SN, Messetti AC, Hoshi R, Borges A, Viena CS, Reis SR, Oliveira Swerts MS, Graner E, Martelli-Júnior H, Coletta RD. Analysis of susceptibility polymorphisms for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(1):36-42.
8. Bailey A, Hurd PL. Depression in men is associated with more feminine finger length ratios. *Pers Individ Dif*. 2005;39(4):829-836.
9. Berenbaum SA, Brvk KK, Nowak N, Quiqlev CA, Moffat S. Finger as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinol*. 2009;150(4):5119-24.

10. Blanchard A, Lyons M. An Investigation into the Relationship between Digit Length Ratio and Psychopathy. *Brit J Forens Pract.* 1999;12(2):23-31.
11. Blum MA, Takashi T, Suzuki A, Ajani JA. Management of localized gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(3):265-270.
12. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *Brit Med J.* 2000;321(7264):805-808.
13. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-1145.
14. Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: Instances of the fingerpost. *Endocrinol.* 2010;151(9):4116-4122.
15. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Mariotto A, de Britto AV, Moreira-Filho DC, Latorre MRDO. Survival in gastric cancer patients in Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2006;22(8):1611-1618.
16. Cambuzzi, E, Azeredo AMD, Kronhart A, Foltz K M, Zettler CG, Pêgas KL. A presença de metástases em linfonodos regionais está associada ao tamanho tumoral e profundidade de invasão no adenocarcinoma gástrico esporádico. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(1):18-21.
17. Care A, Silvani A, Meccia E, Mattia G, Stoppacciaro A, Parmiani G *et al.* HOXB7 constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas. *Mol Cell Biol.* 1996; 16(9): 4842-4851.
18. César ACG, Silva AE, Tajara EH. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. *Arq Gastroenterol.* 2012;39(4):253-259.
19. Chakravarty G, Moroz K, Makridakis NM, Lloyd SA, Galvez SE, Canavello PR *et al.* Prognostic significance of cytoplasmic SOX9 in invasive ductal carcinoma and metastatic breast cancer. *Exp Biol Med.* 2011;236(2):145-155.

20. Chua CW, Chiu YT, Yuen HF, Chan KW, Wang X, Ling MT, Wong YC. Differential expression of MSX2 in nodular hyperplasia, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate adenocarcinoma. *APMIS*. 2010;118(12):918-926.
21. Coates JM, Gurnell M, Rustichini A; Gurnell; Rustichini. Second-to-fourth digit ratio predicts success among high-frequency financial traders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(2):623-626.
22. Crew, KD, Neugut, AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004;31(4):450-464.
23. Dantas ELR , Sá FHL, Carvalho SMF, Arruda AP, Ribeiro EM. Genética do Câncer Hereditário. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(3):263-269.
24. Del Bene F, Wittbrodt J. Cell cycle control by homeobox genes in development and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2005;16(3): 91-108.
25. Derval D. *The Right Sensory Mix: Targeting Consumer Product Development Scientifically*. Springer, 2010, p. 129-130.
26. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
27. Ferraro B, Wilder FV, Leaverton PE. Site specific osteoarthritis and the index to ring finger length ratio. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(3):354-7.
28. Field A. *Descobrimos a estatística utilizando o SPSS*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
29. Gillam L, McDonald R, Ebling FJ, Mayhew TM. Human 2D (index) and 4D (ring) finger lengths and ratios: cross-sectional data on linear growth patterns, sexual dimorphism and lateral asymmetry from 4 to 60 years of age. *J Anat*. 2008;213(3):325-335.

30. Giráldez MD, Castellví-Bel S, Balaguer F, Gonzalo V, Ocaña T, Castells A. Lynch syndrome in colorectal cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(4):573-583.
31. Hampson E, Ellis CL, Tenk CM. On the relation between 2D:4D and sex-dimorphic personality traits. *Arch Sex Behav.* 2008; 37(1):133-144.
32. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):427-433.
33. Hönekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: New data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinol.* 2007;32(4):313-321.
34. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol.* 2010;(5):619-630.
35. Hong L, Zhan-Bing M, Zhi-Yun S, Xiao-Xia S, Jun-Li Z, Zheng-Hao H. Digit Ratio (2D:4D) in Chinese Women with Breast Cancer. *Am J Hum Biol.* 2014;26:562–564.
36. Hopp RN, Jorge J. Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am J Hum Biol.* 2011;23(3):423-425.
37. Hopp RN, Jorge J. Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with prostate cancer: Findings of an admixed population study. *J Solid Tumors.* 2012;2(1):22-25.
38. Hopp RN, Lima NCDS, Filho MS, Filho JLF, Jorge J. Digit Ratio is associated with colorectal cancer. *J Gastrointest Dig Syst.* 2015;5(1):1-4.
39. Hopp RN, Lima NCS, Filho J, Sena-Filho M, Lima CSP, Jorge J. Digit ratio (2D:4D) is associated with gastric cancer. *Early Hum Dev.* 2013;89(3):327-329.

40. Hopp RN, Lima NCS, Filho J, Sena-Filho M, Samuel RO, Amaral JG *et al.* Digit Ratio (2D:4D) and cancer: What is known so far? *Int J Cancer Ther Oncol.* 2014; 2(1):1-4.
41. Hopp RN. Correlação entre a proporção 2D:4D e o desempenho acadêmico em alunos de odontologia. Piracicaba. Tese [Doutorado em Estomatopatologia] - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, 2012.
42. Hopp RN. Correlação entre a proporção 2D:4D, carcinoma espinocelular oral e adenocarcinoma de próstata. Dissertação [Mestrado em Estomatopatologia] - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba Piracicaba, 2010.
43. Hotta K, Oyama T, Akamatsu T. A comparison of outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for early gastric neoplasms between high-volume and low-volume centers: multi-center retrospective questionnaire study conducted by the Nagano ESD Study Group. *Internal Medicine.* 2010; 49(4):253-259.
44. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em 20 de fevereiro de 2015.
45. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Tipos de câncer: Mama – Detecção precoce. Câncer de mama. Ministério da Saúde: Instituto Nacional do Câncer, 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em 5 de maio de 2013.
46. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em 10 de agosto de 2015.
47. Japanese Gastric Cancer Association, “Japanese classification of gastric carcinoma - 2nd English edition”, *Gastric Cancer.* 1998;1(1):10–24.
48. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69-90.

49. Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int.* 2010;107(4):591-596.
50. Kato M, Nishida T, Tsutsui S. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol.* 2011;46(3):325-331.
51. Kemper CJ, Schwerdtfeger A. Comparing indirect methods of digit ratio (2D:4D) measurement. *Am J Hum Biol.* 2009;21(2):188-191.
52. Klump KL, Gobrogge KL, Perkins PS, Thorne D, Sisk CL., Breedlove SM *et al.* Preliminary evidence that gonadal hormones organize and activate disordered eating. *Psychol Med.* 2006;36(4):539-546.
53. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):519-527.
54. Kondo T, Zakany J, Innis JW, Buboule D. Of fingers, toes and penises. *Nature.* 1997;390(29):185-198.
55. Kornhuber J, Erhard G, Lenz B, Kraus T, Sperling W, Bayerlein K, *et al.* Low Digit Ratio 2D:4D in Alcohol Dependent Patients. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e19332.
56. Lee HJ, Shiraishi N, Kim HH, Uyama I, Choi SH, Yang HK & Kitano S. Standard of practice on laparoscopic gastric cancer surgery in Korea and Japan: Experts' Survey. *Asian J Endosc Surg* 2012, 5:5-11.
57. 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):179-188.

58. 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):23-28.
59. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet.* 1999; 36(11):801-818.
60. Macedo JS, Mendonça FS, da Silva KRL, de Barros MEG, Evêncio-Neto J. Incidence and pathological aspects of infection by *Helicobacter* spp. In cats from the city of Recife, Pernambuco, Brazil. *Arq. Inst. Biol.* 2012;79(4):519-524.
61. Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses.* 2000;54(5):855-857.
62. Manning JT, Bundred PE. The ratio of second to fourth digit length and age at first myocardial infarction in men: a link with testosterone? *Br J Cardiol.* 2001;8(12):720-723.
63. 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):340-343.
64. Manning JT, Leinster S. The ratio of 2nd to 4th digit length and age at presentation of breast cancer: a link with prenatal oestrogen. *Breast.* 2001;10(4):355-357.
65. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones. 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):3000-3004.
66. Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev.* 2004;80(2):161-168.
67. Manning JT, Taylor RP; Taylor. Second to fourth digit ratio and male ability in sport: implications for sexual selection in humans. *Evol Hum Behav.* 2001;22(1):61-69.

68. Manning JT, Barley L, Walton J, *et al.* The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. evidence for sexually antagonistic genes?". *Evol Hum Behav.* 2000;21(3):163-183.
69. Manning JT. *Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health.* New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 2002.
70. Maruyama K, Kaminishi M, Hayashietal MK. Gastriccancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer.* 2006;9(2):51-66.
71. McIntyre MH, Cohn BA, Ellison PT. Sex dimorphism in digital formulae of children *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):143-150.
72. McIntyre MH, Ellison PT, Lieberman DE, Demerath E, Towne B. The development of sex differences in digital formula from infancy in the Fels Longitudinal Study. *Proc Biol Sci.* 2005;272(1571):1473-1479.
73. 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):5879-5888.
74. Mincis M, Possik R. Câncer gástrico. *Gastroenterologia & Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento.* 2002. 3ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, pp. 371-384.
75. Moreira RMM, Melo DG. Percepções dos médicos a respeito do aconselhamento genético do câncer: o exemplo do câncer colorretal. *Rev Ciênc Ext.* 2012;8(2):46-65.
76. Muller DC, Baglietto L, Manning JT, McLean C, Hopper JL, English DR, Giles GG, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2012;107(9):1631-1636.

77. Muller DC, Giles GG, Bassett J, Morris HA, Manning JT, Hopper JL *et al.* Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9(1):1-11.
78. Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer.* 2011;105(3):438-440.
79. Neyse L, Brañas-Garza P. Digit ratio measurement guide. MPRA, 2014.
80. Nunes FD, Almeida FCS, Tucci R, Sousa SCOM. Homeobox genes: a molecular link between development and cancer. *Pesqui Odontol Bras.* 2003;17(1):94-98.
81. Nye JVC, Androuschak G, Desierto D, Jones G, Yudkevich M. 2D:4D Asymmetry and Gender Differences in Academic Performance PLoS ONE. 2012;7(10):e46319.
82. Parreiras FC, Santiago GMZ, Costa AM, Filho AL. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. *Rev Med Minas Gerais.* 2013;23(2)221-227.
83. Peltomaki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1146-1158.
84. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, Kohlrausch F, Magno LAV, Montenegro RCM, Moraes MO *et al.* The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e17063.
85. Peters HL, Nefedov M, Lee LW, Abdenur JE, Chamoles NA, Kahler SG, Ioannou PA. Molecular studies in mutase-deficient (MUT) methylmalonic aciduria: identification of five novel mutations. *Hum Mutat.* 2002;20(5):406-410.

86. Potischman N, Troisi R, Thadhani R, Hoover RN, Dodd K, Davis WW *et al.* Pregnancy hormone concentrations across ethnic groups: implications for later cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(6):1514-1520.
87. Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Harriss D, Anderson J, Parker T *et al.* Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer.* 2011;104(1):175-177.
88. Raman V, Martensen SA, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E *et al.* Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature.* 2000;405(1):974-978.
89. Rousseau MC, Parent ME, Siemiatycki J. Comparison of self-reported height and weight by cancer type among men from Montreal, Canada. *Eur J Cancer Prev* 2005;14(1):431-438.
90. Samuel S, Naora H. Homeobox gene expression in cancer: Insights from developmental regulation and derulation. *Eur J Cancer.* 2005;41(2):2428-2437.
91. Smith AR, Hawkeswood SE, Joiner TE. The measure of a man: Associations between digit ratio and disordered eating in males". *Int J Eat Disord.* 2010;28(1):191-194.
92. Stevenson JC, Everson PM, Williams DC, Hipskind G, Grimes M, Mahoney ER *et al.* Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. *Am J Hum Biol.* 2007;19(1):41-50.
93. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(2):111-127.
94. Trivers R, Manning J, Jacobson A. A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in Jamaican children. *Horm Behav.* 2006;49(2):150-156.
95. Valadão M, Castro LS. Câncer colo-retal hereditário. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34(3):193-200.

96. Volpe MV, Pham L, Lessin M *et al.* Expression of HOXB5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2003;67(2):550-556.
97. Voracek M, Manning JT, Dressler SG. Repeatability and interobserver error of digit ratio (2D:4D) measurements made by experts. *Am J Hum Biol.* 2007;9(1):142-146.
98. Wang C, Chang JY, Yang C, Huang Y, Liu J, You P *et al.* Type 1 fibroblast growth factor receptor in cranial neural crest cells-derived mesenchyme is required for palatogenesis. *J Biol Chem.* 2013;288(30):22174-22183.
99. Wellik DM, Torres M, Marian A, Ros MA. Forward to the Special Issue on Hox/Tale Transcription Factors in Development and Disease. *Dev Dynam.* 2013;243(1):1-3.
100. Williams TJ; Pepitone ME; Christensen SE. Finger-length ratios and sexual orientation. *Nature.* 2000;404(6):455-456.
101. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(4):270-282.
102. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A *et al.* Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol.* 2004;4(28):1-7.
103. Yu HJA, Lin KM, Ota DM, Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(6):461-470.
104. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(39):16289-16294.

## APÊNDICES

APÊNDICE A - Instrumento de Coleta de Dados - Projeto: Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.

<b>1.Dados Gerais:</b>	
1.1 Nome: _____	
1.2 Gênero: ( ) M ( ) F	
1.3 Data de nascimento: ____ / ____ / ____	1.4 Idade: ____ anos
1.5 Município de origem: _____	
<b>2- Relação 2D:4D</b>	
<b>MÃO DIREITA</b>	
<b>2.1 Primeira medida:</b>	
Comprimento do dedo indicador: _____	
Comprimento de dedo anelar: _____	
Razão 2D: ____ : ____ cm	
4D	
<b>2.2 Segunda medida:</b>	
Comprimento do dedo indicador: _____	
Comprimento de dedo anelar: _____	
Razão 2D: ____ : ____ cm	
4D	
<b>2.3 Média das razões R2D:4D:</b>	
<b>3- Relação 2D:4D</b>	
<b>MÃO ESQUERDA</b>	
<b>3.1 Primeira medida:</b>	
Comprimento do dedo indicador: _____	
Comprimento de dedo anelar: _____	
Razão 2D: ____ : ____ cm	
4D	
<b>3.2 Segunda medida:</b>	
Comprimento do dedo indicador: _____	
Comprimento de dedo anelar: _____	
Razão 2D: ____ : ____ cm	
4D	
<b>3.3 Média das razões L2D:4D:</b>	
<b>4. Relação R2D:4D:</b>	
a- ( ) dedo indicador maior que o dedo anelar	
b- ( ) dedo indicador menor que o dedo anelar	
c- ( ) dedo indicador de mesmo comprimento que dedo anelar	
<b>5. Relação L2D:4D:</b>	
a- ( ) dedo indicador maior que o dedo anelar	
b- ( ) dedo indicador menor que o dedo anelar	
c- ( ) dedo indicador de mesmo comprimento que dedo anelar	

<b>6. Questionário</b>
6.1 Você sofreu alguma fratura nos dedos anelar ou indicador? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
6.2 Você tem/já teve alguma doença? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não – Se sim, qual?
6.3 Você faz reposição hormonal? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
6.4 Você tem/já teve alguma doença hormonal? <input type="checkbox"/> Sim Tipo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe informar
6.5 Você faz uso de tabaco (fuma)? <input type="checkbox"/> Sim Cigarros/Dia _____ <input type="checkbox"/> Ex-fumante - Parou há _____ <input type="checkbox"/> Não
6.6 Você faz uso de álcool (bebe)? <input type="checkbox"/> Sim Doses/Dia _____ <input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Ex-etilista - Parou há _____ Tipo de bebida: <input type="checkbox"/> Não
6.7 Você tem algum parente de primeiro grau (pai, mãe, irmão) com câncer ou que já tratou de câncer? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Tipo: _____

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa  
- Projeto: Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

**Título da pesquisa:** Análise da proporção 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas  
**Instituição promotora:** Universidade Estadual de Montes Claros  
**Patrocinador:** Financiamento próprio  
**Coordenador:** Hercílio Martelli Júnior  
Contato: 91211315

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada "Análise da proporção 2d:4d em pacientes com neoplasias malignas". Esta pesquisa será realizada por Patrícia Helena Costa Mendes, Lívia Máris Ribeiro Paranaíba, Priscila Miranda Soares, Renato Hopp, Jacks Jorge Júnior, Hercílio Martelli Júnior, do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UNIMONTES. Quem está lhe apresentando esta pesquisa é Patrícia Helena Costa Mendes, a qual também recolherá o seu consentimento, aplicará o questionário e fará as medições de suas mãos direita e esquerda.

**Justificativa e objetivos:** Esta pesquisa visa investigar a relação entre os dedos anelar e indicador, os quais sofrem ação dos hormônios sexuais durante a vida intra-uterina, e a ocorrência de cânceres de boca, próstata, mama, colorretal, esôfago, pulmão e estômago. A realização desta pesquisa pode nos fornecer um fator diagnóstico/preventivo adicional na detecção precoce destes tipos de câncer.

**Informações: Procedimentos:** Você responderá a um questionário com cerca de 10 perguntas feito pelo pesquisador, que, após este procedimento fará medições de suas mãos. Essa pesquisa não envolve riscos previsíveis a você. Não existe grupo placebo nesta pesquisa.

**Desconfortos, riscos previsíveis e benefícios esperados:** Não há desconfortos ou riscos associados à participação na pesquisa. Não há benefício direto pela participação na pesquisa, mas existe a possibilidade da mesma contribuir como método adicional de diagnóstico precoce dos cânceres de boca e próstata.

**Forma de acompanhamento e assistência:** Os pesquisadores estarão à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais pessoalmente, por fone ou e-mail (modo de contato acima).

**Garantias: Garantias de esclarecimentos:** Os pesquisadores esclarecerão os voluntários quanto a todos os aspectos da pesquisa, antes, durante e após a mesma. **Liberdade de recusa à participação ou de retirar o seu consentimento:** Você pode escolher não participar de nossa pesquisa, ou desistir da participação, se achar necessário, em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo, inclusive para o seu atendimento.

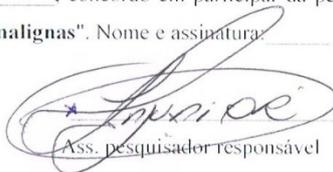
**Sigilo:** Sua identidade será mantida em sigilo. **Ressarcimento e indenização:** Não há gastos previstos pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de ressarcimento. Não há riscos previsíveis pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de indenização.

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_,

CPF \_\_\_\_\_, concordo em participar da pesquisa intitulada "Análise da proporção 2d:4d em pacientes com neoplasias malignas". Nome e assinatura: \_\_\_\_\_

Data / /

Hercílio Martelli Jr.  
Pesquisador responsável

  
Ass. pesquisador responsável

Data 19/12/2013

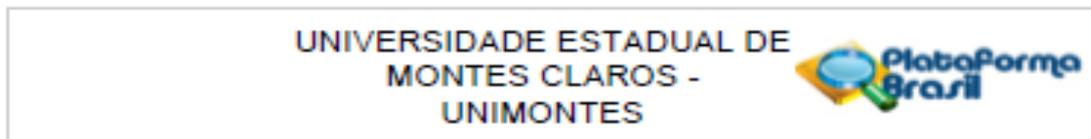
Data / /

Testemunha

Ass. da testemunha

## ANEXO

**ANEXO A** - Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros - Projeto: Análise da razão 2D:4D em pacientes com neoplasias malignas.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA PROPORÇÃO 2D:4D EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS

**Pesquisador:** Patrícia Helena Costa Mendes

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14481513.3.0000.5146

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 311.756

**Data da Relatoria:** 21/06/2013

**Apresentação do Projeto:**

Um novo marcador tem sido adotado para estudar o comportamento e as características e doenças influenciadas pelo sexo: a relação entre o dedo indicador e o dedo anular, chamada 2D:4D. A diferença entre o segundo e o quarto dedo é estabelecida ainda no útero, e parece não ser afetada pela puberdade e reflete um fator importante à exposição intra-uterina a hormônios sexuais.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a possível associação entre a relação 2D:4D com a prevalência de casos de câncer de boca, câncer de próstata, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer de pulmão e câncer de estômago.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Leve desconforto poderá acontecer durante a medição dos dedos. Como benefícios existe a possibilidade da pesquisa contribuir como método adicional de diagnóstico precoce de neoplasias malignas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante e poderá contribuir para o maior conhecimento no diagnóstico precoce do câncer.

Endereço: Av. Dr. Rui Braga s/n-Camp. Univers. Profª Darcy Rib  
 Bairro: Vila Mauricélia CEP: 39.401-080  
 UF: MG Município: MONTES CLAROS  
 Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: maisa.leite@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
MONTES CLAROS -  
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 311.756

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos adequados.

**Recomendações:**

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis a aprovação do mesmo.

MONTES CLAROS, 21 de Junho de 2013

---

Assinador por:  
**SIMONE DE MELO COSTA**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Rui Braga s/n-Camp. Unives. Profª Darcy Rib  
Bairro: Vila Mauricéia CEP: 39.401-089  
UF: MG Município: MONTES CLAROS  
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: maisa.leite@unimontes.br