

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa

**ESTUDO DE POLIMORFISMOS DOS GENES *AR*, *BCL2*, *FTO* E *NKX3-1* EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA BENIGNA
PROSTÁTICA**

Duque de Caxias, RJ

2025

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



ESTUDO DE POLIMORFISMOS DOS GENES *AR*, *BCL2*, *FTO* E *NKX3-1* EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade de Grande Rio – UNIGRANRIO/AFYA para defesa do mestrado no programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional.

Mestranda: Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa

Orientadoras: Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca
Dra. Tamara Silva

Duque de Caxias, RJ

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

C837e Costa, Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da.

Estudo de polimorfismos dos genes AR, BCL2, FTO e NKX3-1 em pacientes com câncer de próstata e hiperplasia benigna prostática / Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa. – Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2025.
100 f.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca.
Orientadora: Profa. Dra. Tamara Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciência da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Rio de Janeiro, 2025.

1. Câncer de próstata. 2. Envelhecimento. 3. Hiperplasia benigna prostática. 4. Variantes genéticas. I. Fonseca, Ana Carolina Proença da. II. Silva, Tamara. III Título. IV. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”.

CDD: 610

Rodrigo de Oliveira Brainer CRB-7: 6814

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



Afya



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 13:00 horas, do dia 27 de março de 2025, o Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, realizou sessão de Defesa da Dissertação versando sobre o projeto intitulado "ESTUDO DE POLIMORFISMOS DOS GENES AR, BCL2, FTO E NKX3-1 EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA", de autoria de Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa, aluna do Mestrado Acadêmico, sob orientação da Professora Ana Carolina Proença da Fonseca. A sessão foi aberta pela Profa. Cláudia Maria Pereira, presidente da Comissão, que nos termos regimentais convocou os demais Membros da Comissão Examinadora: Profa. Fabiana Barzotto Kohlrausch, Prof. Celso Barbosa de Sant'anna Filho e Prof. Carlos Vinicius Ferreira da Silva. Em seguida, passou à palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Após a apresentação, a candidata foi arguida pelos examinadores e suas respostas foram consideradas SATIS FATÓRIAS.

A presidente declarou a mestranda Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa APROVADA, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas, de acordo como o Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional do convênio tripartite entre UNIGRANRIO, INMETRO e UERJ. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão, em que foi lavrada a presente ata, que será assinada pelos Membros da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente
gov.br CLAUDIA MARIA PEREIRA
Data: 28/03/2025 11:44:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Duque de Caxias, 27 de março de 2025.

Prof. Dr. Cláudia Maria Pereira
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Presidente da banca

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIANA BARZOTTO KOHLRAUSCH
Data: 28/03/2025 21:50:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Fabiana Barzotto Kohlrausch
Universidade Federal Fluminense – UFF

Documento assinado digitalmente
gov.br CARLOS VINICIUS FERREIRA DA SILVA
Data: 31/03/2025 13:04:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Carlos Vinicius Ferreira da Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Documento assinado digitalmente
gov.br CELSO BARBOSA DE SANT ANNA FILHO
Data: 02/04/2025 14:38:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Celso Barbosa de Sant'anna Filho
Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - Inmetro

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador Geral

Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional - BIOTRANS

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador do PPG em Biomedicina
Translacional - BIOTRANS
UNIVERSIDADE
UNIGRANRIO

"Uma flor que continua a florescer apesar dos desafios contínuos é mais bonita do que uma flor de talento excepcional" - LiSA, 紅蓮華.

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à minha família, meus pais, Márcia e Damião e ao meu marido Ednilson, que sempre me acompanharam nessa jornada e sempre fizeram todo o possível para me apoiar, mesmo antes da graduação.

Gostaria de agradecer aos meus antigos orientadores, Dra. Danielle Voigt e Dr. Pedro Hernán Cabello. E principalmente às minhas orientadoras Dra. Ana Carolina Proença e Dra. Tamara Silva, que me guiaram e me deram força, sempre me motivando a melhorar e sendo duas orientadoras maravilhosas, compreensivas e extremamente dedicadas.

Agradeço também aos meus amigos e toda a equipe do LabGen, uma família que sempre se apoia.

Agradeço ao PPGBiotrans pela oportunidade de realizar o mestrado entre essas três instituições, INMETRO, UERJ-zo e Unigranrio/AFYA.

Agradeço à Fiocruz e às agências de fomento, CNPq, CAPES e FAPERJ, por possibilitarem a realização desse projeto.

Agradeço também aos membros da banca e a todos que se disponibilizaram para ler este trabalho, que espero que possa contribuir com o meio científico.

RESUMO

Nos dias atuais tem sido observado o envelhecimento da população mundial, inclusive no Brasil, levando a uma mudança na estrutura da pirâmide etária. Com o aumento da população idosa, também há o aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, como a hiperplasia benigna prostática (HBP) e o câncer de próstata (CaP). A HBP pode ser caracterizada pela hiperplasia das células glandulares da próstata, sendo a doença urológica não-maligna mais comum em indivíduos do sexo masculino com idade acima de 50 anos. Já o CaP pode ser caracterizado pela proliferação desenfreada de células e capacidade de invadir outros tecidos, apresentando evolução lenta e manifestação tardia dos sintomas, sendo esse o tipo de câncer mais incidente e com maior mortalidade entre os indivíduos do sexo masculino no Brasil. Esse dado é surpreendente, visto que as taxas de cura para essa doença são de até 90%, quando diagnosticada precocemente. Isso ocorre por conta da dificuldade de aceitação e resistência da população masculina em realizar acompanhamento médico e os exames de prevenção, como o de toque retal. Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças são idade avançada, etnia, tabagismo, dieta hiperlipídica, obesidade e fatores genéticos. Os fatores genéticos são importantes para todos os processos celulares, com diferentes variações genéticas podendo modular o risco do desenvolvimento de HBP e CaP e até mesmo influenciar na agressividade da doença e resistência a tratamentos. Dessa forma, com a forte presença da HBP e do CaP na população masculina brasileira e as altas taxas de mortalidade do CaP, os fatores genéticos são importantes biomarcadores, que podem auxiliar no diagnóstico precoce e no prognóstico dessas doenças, guiando também o estabelecimento de protocolos de tratamento. Com isso, o objetivo geral deste estudo foi investigar a associação de variantes pontuais nos genes *AR*, *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* e a suscetibilidade ao câncer de próstata e à hiperplasia benigna prostática em indivíduos do estado do Rio de Janeiro. Para isso, foram recrutados 291 indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 50 anos. Esses indivíduos foram divididos em três grupos: controle, com 101 voluntários; HBP, com 130 voluntários; e CaP, com 60 voluntários. A partir das amostras dos voluntários, foi feita a genotipagem das variantes *AR* rs137852578, *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886 por meio da PCR em tempo real, utilizando sondas TaqMan. A variante *AR* rs137852578 apresentou uma baixa frequência na nossa amostra, portanto, não foi possível realizar análises estatísticas. No caso das variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886, não foi encontrada associação com a suscetibilidade ao CaP e à HBP. No entanto, observamos que a variante *FTO* rs9939609 tem um efeito no gotejamento pós-miccional em pacientes com HBP. Esse estudo contribui para a compreensão do papel de variantes genéticas na suscetibilidade ao CaP e à HBP na população do estado do Rio de Janeiro, sugerindo que as alterações estudadas não atuam no desenvolvimento do CaP e da HBP na nossa coorte.

Palavras-chave: envelhecimento; câncer de próstata; hiperplasia benigna prostática; variantes genéticas.

ABSTRACT

Nowadays, the world's population is aging, including in Brazil, leading to a change in the structure of the age pyramid. With the increase in the elderly population, there is also an increase in the incidence of chronic degenerative diseases, such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa). BPH can be characterized by hyperplasia of the glandular cells of the prostate and is the most common non-malignant urological disease in males over the age of 50. In general, PCa can be characterized by the unrestrained proliferation of cells and the ability to invade other tissues. Most of the time, it has a slow evolution and late manifestation of symptoms, and it is the most common type of cancer and has the highest mortality rate among males in Brazil. This is surprising, given that the cure rate for this disease is up to 90% when diagnosed early. This is because the male population finds it difficult to accept and is resistant to undergoing medical follow-up and preventive examinations, such as digital rectal examination. Some of the risk factors for developing these diseases are older age, ethnicity, smoking, high-fat diet, obesity, and genetic factors. Genetic factors are important for all cellular processes, with different genetic variations being able to modulate the risk of developing BPH and PCa and even influence the aggressiveness of the disease and resistance to treatments. Thus, with the strong presence of BPH and PCa in the Brazilian male population and the high mortality rates of PCa, genetic factors are important biomarkers that can help in the early diagnosis and prognosis of these diseases, as well as guiding the establishment of treatment protocols. The overall aim of this study was to investigate the association between point variants in the *AR*, *BCL2*, *FTO*, and *NKX3-1* genes and susceptibility to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in individuals from the state of Rio de Janeiro. To this end, 291 males aged over 50 were recruited. These individuals were divided into three groups: control, with 101 volunteers; BPH, with 130 volunteers; and PCa, with 60 volunteers. From the volunteers' samples, the *AR* rs137852578, *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609, and *NKX3-1* rs11781886 variants were genotyped by real-time PCR using TaqMan probes. The *AR* rs137852578 variant had a low frequency in our sample, so statistical analysis was impossible. In the case of the *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609, and *NKX3-1* rs11781886 variants, no association was found with susceptibility to PCa and BPH. However, we observed that the *FTO* rs9939609 variant has an effect on post-micturition drip in BPH patients. This study contributes to the understanding of the role of genetic variants in susceptibility to PCa and BPH in the population of the state of Rio de Janeiro, suggesting that the alterations studied do not play a role in the development of PCa and BPH in our cohort.

Keywords: aging; prostate cancer; benign prostatic hyperplasia; genetic variants.

Lista de Figuras

Figura 1 - Próstata.....	16
Figura 2 - Próstata saudável e com HBP	17
Figura 3 - Estágios do câncer de próstata.....	19
Figura 4 - Classificação de Gleason.....	21
Figura 5 - Via molecular do Receptor de Androgênio.....	25
Figura 6 - Via intrínseca da apoptose.....	27
Figura 7 - Mecanismos moleculares de regulação do RNA.....	30
Figura 8 - Desmetilação oxidativa	31
Figura 9 - Vias moleculares da NKX3-1	34
Figura 10 - Interações entre as vias dos genes candidatos.....	35
Figura 11 - Exemplo de amplificação do genótipo homocigoto TT para BCL2 rs2279115	41
Figura 12 - Exemplo de amplificação do genótipo heterocigoto GT para BCL2 rs2279115	41
Figura 13 - Exemplo de amplificação do genótipo homocigoto GG para BCL2 rs2279115	42

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no mundo.....	18
Tabela 2 - Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no Brasil.....	19
Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas	47
Tabela 4 - Frequência alélica do AR.....	53
Tabela 5 - Associação das variantes dos genes BCL2, FTO e NKX3-1 com HBP ...	55
Tabela 6 - Associação das variantes dos genes BCL2, FTO e NKX3-1 com CaP....	56
Tabela 7 - Análise do papel das variantes dos genes BCL2, FTO e NKX3-1 no desenvolvimento de HBP e CaP	57
Tabela 8 - Influência das variantes em características clínicas do grupo HBP	58
Tabela 9 - Influência das variantes em características clínicas do grupo CaP	60
Tabela E. 1 - Frequência alélica da variante no gene AR em outras populações...	100
Tabela E. 2 - Frequências alélicas das variantes nos genes BCL2, FTO e NKX3-1	100

Lista de Abreviações e Siglas

ATM – Ataxia-telangiectasia mutada (do inglês, *ataxia telangiectasia mutated*)

ALKBH9 – Dioxigenase dependente de alfa-cetoglutarato 9 (do inglês, *alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase 9*)

AR – Receptor de andrógenos (do inglês, *androgen receptor*)

BAK – Antagonista do BCL2 (do inglês, *BCL2 antagonist/killer*)

BAX – Associada ao BCL2 X (do inglês, *BCL2 associated X*)

BCL2 – Linfoma de células B 2 (do inglês, *B-cell lymphoma 2*)

BH3-only – Domínio de homologia 3 de Bcl-2 (do inglês, *Bcl-2 homology 3*)

BNT – Banco Nacional de Tumores

CaP – Câncer de Próstata

IC – Intervalo de confiança

DHT – Dihidrotestosterona

FTO – Associado a gordura e à obesidade (do inglês, *fat mass and obesity associated*)

HBP – Hiperplasia Benigna Prostática

HDL – Lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high density lipoprotein*)

HNRNPA2B1 – Ribonucleoproteína nuclear heterogênea A2/B1 (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1*)

HNRNPC – Ribonucleoproteína nuclear heterogênea C (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C*)

HNRNPG – Ribonucleoproteína nuclear heterogênea G (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G*)

HSPA9 – Proteína de choque térmico membro da família A 9 (do inglês, *heat shock protein family A member 9*)

HSPs – Proteínas de choque térmico (do inglês, *heat-shock proteins*)

IRX – *Iroquois homeobox* (IRX)

IGF2BP – Proteína de ligação ao mRNA do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (do inglês, *insulin like growth factor 2 mRNA binding protein*)

IMC – Índice de Massa Corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPSS – Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (do inglês, *International Prostate Symptom Score*)

KLK3 – *Peptidase 3 relacionada à calicreína* (do inglês, *kallikrein related peptidase 3*)

LabGen – Laboratório de Genética da Unigranrio

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein*)

LUTS – Sintomas do trato urinário inferior (do inglês, *lower urinary tract symptoms*)

METTL – Metiltransferase (do inglês, *methyltransferase like*)

miRNA – micro RNA

mRNA – RNA mensageiro

m⁶A – N⁶-metiladenosina

NKX3-1 – *NK3 homeobox 1*

OR – Odds ratio

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polymerase chain reaction*)

PDC – Policlínica de Duque de Caxias

PIN – Neoplasia Intraepitelial Prostática (do inglês, *prostatic intraepithelial neoplasia*)

PSA – Antígeno Específico Prostático (do inglês, *prostate-specific antigen*)

qPCR – PCR quantitativo (em tempo real [do inglês, *quantitative PCR*])

SHBG – Globulina ligadora de hormônios sexuais (do inglês, *sex hormone binding globulin*)

SMAC – Segundo ativador mitocondrial de caspases (do inglês, *Second mitochondria-derived activator of caspase*)

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

TGO/AST – Transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase

TGP/ALT – Transaminase glutâmica pirúvica/alanina aminotransferase

TMPRSS2 – *Serina Protease Transmembrana 2* (do inglês, *transmembrane serine protease 2*)

TOP1 – Topoisomerase I

TP53 – *Proteína tumoral p53* (do inglês, *tumor protein p53*)

USG – Ultrassonografia

YTHDC1 – Domínio contendo YTH 1 (do inglês, *YTH domain containing 1*)

YTHDC2 – Domínio contendo YTH 2 (do inglês, *YTH domain containing 2*)

YTHDF1 – Família do domínio YTH 1 (do inglês, *YTH domain family 1*)

Sumário

1. Introdução	15
1. 1. Próstata	15
1. 2. Hiperplasia Benigna Prostática (HBP)	16
1. 3. Câncer de Próstata (CaP)	18
1. 4. Diagnóstico	20
1. 5. Fatores de risco	22
1. 6. Fatores genéticos	23
1. 7. Genes candidatos	23
1. 7. 1. Gene <i>Receptor de Androgênio (AR)</i>	23
1. 7. 2. Gene <i>linfoma de células B 2 (BCL2)</i>	26
1. 7. 3. Gene <i>associado a gordura e à obesidade (FTO)</i>	28
1. 7. 4. Gene <i>NK3 homeobox 1 (NKX3-1)</i>	33
2. Justificativa	36
3. Objetivos	37
3.1. Objetivo geral	37
3. 2. Objetivos específicos	37
4. Metodologia	38
4. 1. Seleção e coleta de amostras	38
4. 2. Extração e quantificação do DNA genômico	39
4. 3. Análise de polimorfismos genéticos	40
4. 5. Análise estatística	42
5. Resultados	43
5. 1. Amostras e dados sociodemográficos e clínicos	43
5. 2. Variantes Genéticas	53
5. 2. 1. Variante <i>AR</i> rs137852578	53
5. 2. 2. Variantes <i>BCL2</i> rs2279115, <i>FTO</i> rs9939609 e <i>NKX3-1</i> rs11781886	54
6. Discussão	61
6. 1. Dados sociodemográficos e clínicos	61
6. 2. Variantes genéticas	66
6. 2. 1. Variante <i>AR</i> rs137852578	66
6. 2. 2. Variantes <i>BCL2</i> rs2279115, <i>FTO</i> rs9939609 e <i>NKX3-1</i> rs11781886	67
7. Limitações do estudo	70
8. Conclusão	70
9. Referência Bibliográfica	71

ANEXO A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - UNIGRANRIO.....	93
ANEXO B. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - INCA.....	94
ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	95
ANEXO D. Formulário de dados sociodemográficos, clínicos e exames bioquímicos	97
ANEXO E. Tabelas de frequência alélica em diferentes populações (dbSNP).100	

1. Introdução

Atualmente, tem sido observado o envelhecimento da população do mundo e do Brasil. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (do inglês, *World Health Organization*, WHO), em 2020, o número de indivíduos com 60 anos ou mais ultrapassou o número de crianças com menos de 5 anos (WHO, 2022). No Brasil, entre 2012 e 2021, a população idosa aumentou de 22,3 milhões (11,3% da população total na época) para 31,2 milhões (14,7% da população total na época), enquanto o número de pessoas com idade abaixo de 30 anos diminuiu de 98,7 milhões para 93,3 milhões (IBGE, 2022). Essa mudança na estrutura da pirâmide etária ocorre por conta de diversos fatores, como o aumento da expectativa de vida e o controle de natalidade (BNDES, 2017). Com isso, há um aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, que geralmente são desencadeadas por diversos fatores e acometem principalmente os idosos, como por exemplo a hiperplasia benigna prostática (HBP) e o câncer de próstata (CaP) (WHO, 2022, 2023).

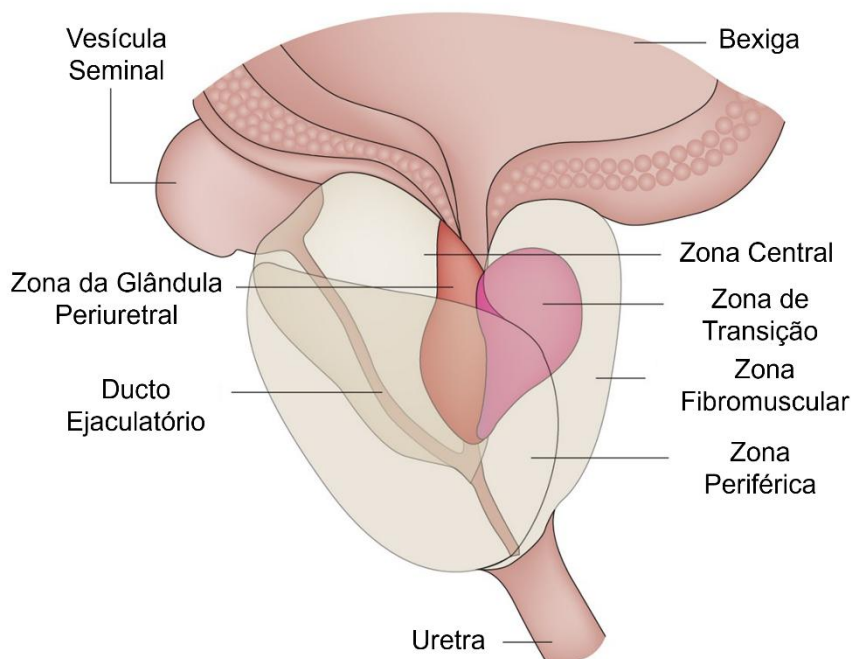
1. 1. Próstata

A próstata é um órgão, composto por glândulas tubuloalveolares, com função exócrina, que está localizada entre a bexiga e a uretra (Figura 1) (Ross; Pawlina; Barnash, 2012; Ovalle; Nahirney, 2014). Ela é envolta por uma cápsula fibroelástica que contém feixes de músculo liso. Em um adulto saudável, ela possui o tamanho de 4 cm de comprimento, e cerca de 4 a 5 cm de largura, pesando em torno de 15 a 20 g (Ross; Pawlina; Barnash, 2012; Umbreit; Shimko; Gettman, 2012; Ittmann, 2018).

Todas as glândulas da próstata apresentam tecido epitelial pseudoestratificado cilíndrico e são distribuídas em quatro zonas concêntricas: a zona periférica, que representa cerca de 70% do órgão e contém as principais glândulas; a zona central, que constitui cerca de 25% da próstata e é composta pelas glândulas da submucosa; e a zona de transição de glândulas da mucosa que, juntamente com a zona periuretral, representa cerca de 5% da próstata (Ross; Pawlina; Barnash, 2012; Ovalle; Nahirney, 2014; Chughtai *et al.*, 2016). As glândulas da mucosa secretam diretamente na uretra,

enquanto os outros dois conjuntos de glândulas secretam seu conteúdo por meio de ductos que se conectam com a uretra (Ross; Pawlina; Barnash, 2012).

Figura 1 - Próstata



Adaptado de: Chughtai *et al.*, 2016.

Legenda: Diferentes regiões da próstata e órgãos adjacentes.

O estroma prostático é caracterizado por inúmeros feixes pequenos de músculo liso, sendo descrito como estroma fibromuscular. Na ejaculação os músculos se contraem, forçando a secreção em direção à uretra (Ross; Pawlina; Barnash, 2012). Esse órgão é responsável por produzir uma parte do fluido seminal, que em sua composição contém: fosfatase ácida, ácido cítrico, zinco, antígeno específico prostático (PSA, do inglês, *prostate-specific antigen*) e outras proteases e enzimas envolvidas na liquefação do sêmen (Ovalle; Nahirney, 2014).

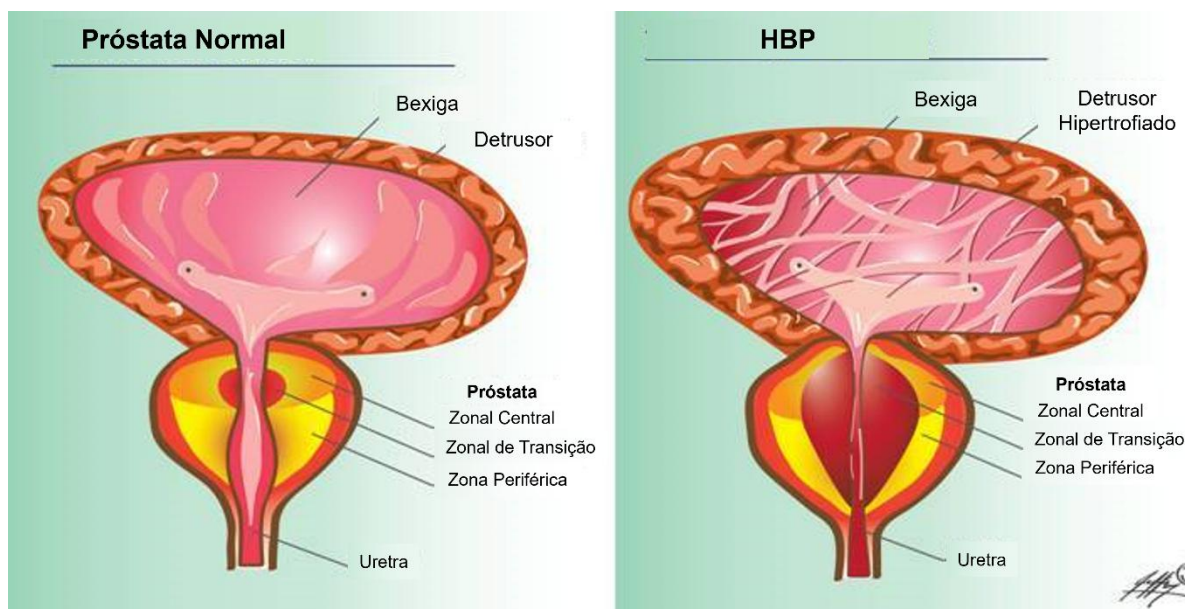
1. 2. Hiperplasia Benigna Prostática (HBP)

A HBP é a doença urológica não maligna mais comum entre indivíduos do sexo masculino com idade acima de 50 anos, podendo ser caracterizada principalmente

pela hiperplasia das células prostáticas (Egan, 2016; Minutoli *et al.*, 2016). Com relação a prevalência, temos que a HBP acomete de 50% a 75% dos indivíduos do sexo masculino com idade acima de 50 anos, e após os 70 anos, esse percentual aumenta para 80% (Egan, 2016; Minutoli *et al.*, 2016). De acordo com dados do DataSUS, entre junho de 2019 e junho de 2024, no Brasil tivemos 100.497 internações por conta da HBP, sendo a maior parte dessas internações na região sudeste, com 44,4% do total, demonstrando a forte presença da HBP no Brasil (Brasil, 2025).

A HBP geralmente se origina a partir da zona de transição e é caracterizada pela hiperplasia das células glandulares e do estroma prostático, levando a uma alteração estrutural da próstata, sem invadir tecidos adjacentes, sendo essa uma das características de um tumor benigno (Figura 2) (Ovalle; Nahirney, 2014; Barry *et al.*, 2017). Essa condição pode causar diversos sintomas como, dificuldade para urinar, aumento no número de micções (causado pelo não esvaziamento da bexiga) e incontinência urinária (incapacidade de reter a urina), infecções urinárias recorrentes, insuficiência renal, entre outros (Chughtai *et al.*, 2016; Minutoli *et al.*, 2016).

Figura 2 - Próstata saudável e com HBP



Adaptado de: Lawrentschuk; Ptasznik; Ong, 2021.

Legenda: Esquema comparando uma próstata saudável com uma próstata com hiperplasia benigna prostática. À esquerda, ilustração da próstata de um indivíduo saudável. À direita, ilustração da próstata de um indivíduo com hiperplasia benigna prostática.

A relação entre HBP e CaP ainda não foi totalmente estabelecida. No entanto, alguns estudos sugerem que a condição genética, hormonal e inflamatória dos indivíduos com HBP podem ser fatores de risco para o desenvolvimento do CaP (Maclennan *et al.*, 2006; Lorusso; Rüegg, 2008).

1. 3. Câncer de Próstata (CaP)

O CaP é uma doença maligna, altamente incidente. Nos dados mais recentes publicados, o CaP é o segundo tipo mais comum de câncer entre indivíduos do sexo masculino no mundo, com 1.467.854 casos registrados em 2022 (Ferlay *et al.*, 2024). Este perde apenas para o câncer de pulmão, com 1.572.045 casos registrados em 2022 (Tabela 1) (Ferlay *et al.*, 2024). Para os indivíduos do sexo masculino brasileiros, este é o câncer mais incidente, com 71.730 novos casos estimados em 2023 (Tabela 2) (INCA, 2023; Bray *et al.*, 2024).

Tabela 1 - Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no mundo

Localização Primária	Casos Novos	%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	1.572.045	16,4
Próstata	1.467.854	15,3
Cólon e Reto	1.069.446	11,2
Estômago	627.458	6,6
Fígado e Ductos Biliares	600.676	6,3
Bexiga	471.293	4,9
Esôfago	365.225	3,8
Linfoma não Hodgkin	311.375	3,3
Leucemia	278.120	2,9
Rim	277.800	2,9
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	9.566.825	100,0

Fonte: Elaborada pela autora a partir dos dados de Ferlay e seus colaboradores (2024).

Legenda: Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no mundo em 2022.

Tabela 2 - Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no Brasil

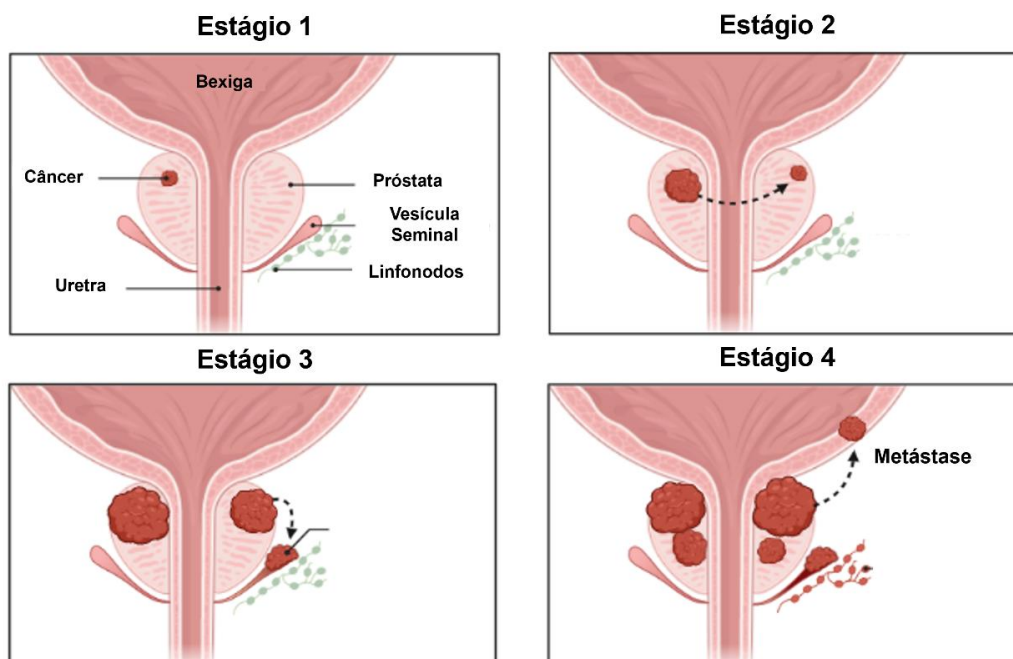
Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	71.730	30,0
Cólon e Reto	21.970	9,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5
Estômago	13.340	5,6
Cavidade Oral	10.900	4,6
Esôfago	8.200	3,4
Bexiga	7.870	3,3
Laringe	6.570	2,7
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7
Fígado	6.390	2,7
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	100,0

Fonte: Elaborada pela autora de acordo com dados do INCA (2023).

Legenda: Incidência de câncer em indivíduos do sexo masculino no Brasil em 2023.

O CaP, pode ser considerado um adenocarcinoma, tendo sua origem na maioria das vezes a partir da zona periférica da próstata (Ovalle; Nahirney, 2014).

Figura 3 - Estágios do câncer de próstata



Adaptado de: BioRender.com

Legenda: Os 4 estágios do câncer de próstata. Estágio 1: Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN). Estágio 2: câncer de próstata localizado. Estágio 3, Adenocarcinoma Prostático. Estágio 4, invasão de tecidos adjacentes e depois metástase.

Essa doença pode ser dividida em 4 estágios: no 1º estágio é possível observar uma neoplasia intraepitelial prostática (PIN, do inglês *prostatic intraepithelial neoplasia*); no 2º estágio é possível observar a doença se espalhando para o resto da próstata, caracterizando o CaP localizado; no 3º estágio, quando a doença atinge as vesículas seminais, é considerado adenocarcinoma prostático; e no 4º estágio ocorre a metástase com a invasão de tecidos adjacentes, como a bexiga, os linfonodos e os ossos (Figura 3) (Wang *et al.*, 2018).

É importante destacar que o CaP é considerado extremamente heterogêneo em relação a sua morfologia e ao seu comportamento biológico, apresentando na maioria das vezes, evolução lenta e com manifestação tardia dos sintomas (Attard *et al.*, 2016). Alguns dos sintomas, que costumam se apresentar nos estágios mais avançados, são: a dificuldade para urinar, micções mais frequentes e até mesmo dor intensa nos ossos devido à progressão para outros tecidos (Wang *et al.*, 2018).

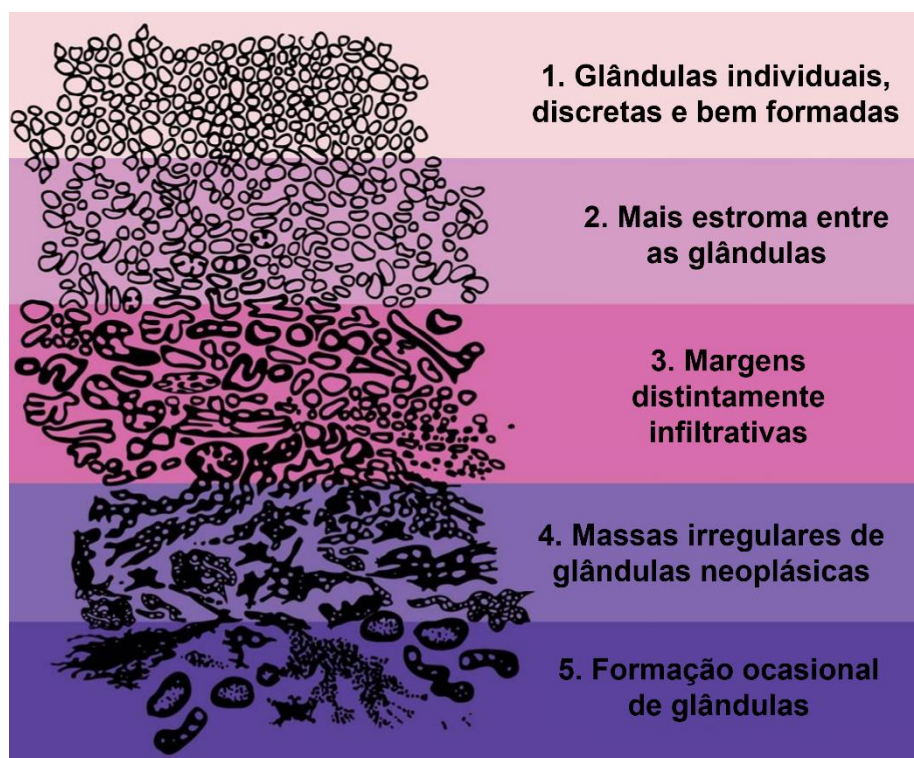
1. 4. Diagnóstico

Atualmente no diagnóstico de doenças prostáticas, a quantificação dos níveis de PSA ainda é muito utilizada. No entanto, somente um aumento no seu nível plasmático não é suficiente para o diagnóstico de uma patologia maligna, uma vez que esses níveis podem ser alterados por doenças prostáticas não malignas, como a HBP e prostatites. Além disso, pode ocorrer por condições fisiológicas, como atividade física e relações sexuais, sendo necessário realizar exames mais específicos para a confirmação do diagnóstico (Catalona *et al.*, 1991; Herkommer *et al.*, 2020). Dentre os exames, temos o toque retal, a ultrassonografia prostática e, no caso de já ter formação tumoral, pode ser realizada a determinação do grau de diferenciação histológica dos tumores biopsiados, de acordo com a classificação de Gleason (Figura 4) (Humphrey *et al.*, 2016; INCA, 2023).

A classificação de Gleason é um sistema utilizado para determinar o grau do CaP, e é feita de acordo com a morfologia e organização das células coletadas na biópsia. O tecido é classificado de 1, o mais semelhante ao tecido normal, a 5, mais desorganizado e agressivo (Swanson *et al.*, 2021; NIH, 2025). Uma nota vai ser atribuída de acordo com o padrão mais frequente no tecido, e uma segunda nota será atribuída de acordo com o segundo padrão mais presente no tecido. Esses valores

são somados e o resultado obtido é indicativo da gravidade da doença (Swanson *et al.*, 2021; NIH, 2025).

Figura 4 - Classificação de Gleason



Adaptado de: NIH, 2025.

Legenda: Esquema demonstrando o grau de diferenciação histológica de acordo com a classificação de Gleason, sendo que quanto maior o número, mais avançada a doença.

De acordo com os resultados, os indivíduos são divididos em grupos, de forma que os valores mais altos correspondem a maior gravidade:

- Gleason ≤ 6 (Grupo de Classe 1);
- Gleason $3 + 4 = 7$ (Grupo de Classe 2);
- Gleason $4 + 3 = 7$ (Grupo de Classe 3);
- Gleason 8 (Grupo de Classe 4);
- Gleason 9 e 10 (Grupo de Classe 5).

Apesar dos diferentes exames disponíveis para o diagnóstico, temos uma dificuldade de aceitação da população masculina em realizar esses testes, sendo necessária a busca de outras formas que possam auxiliar no diagnóstico precoce da neoplasia prostática. Nesse sentido, diversos estudos investigam alvos moleculares

na tentativa de encontrar potenciais biomarcadores para o diagnóstico, prognóstico e tratamento diferencial (Wei, 2015; Kgatle *et al.*, 2016).

1. 5. Fatores de risco

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do HBP e CaP de diferentes formas. Alguns exemplos desses fatores são: a idade avançada, a etnia, o tabagismo, a dieta hiperlipídica, a obesidade, e os fatores genéticos (Udensi; Tchounwou, 2016).

A idade avançada contribui para o desenvolvimento dessas doenças por conta de um conjunto de fatores que envolvem mecanismos hormonais, acúmulo de variantes e alterações epigenéticas no DNA, e mecanismos inflamatórios (Udensi; Tchounwou, 2016).

No caso da etnia, há estudos demonstrando que indivíduos afrodescendentes são mais propensos a desenvolver CaP e tem mais chances de falecer devido a essa patologia (Fowke *et al.*, 2008; Tan; Petrovics; Srivastava, 2018; DeSantis *et al.*, 2019). Isso ocorre por diferentes aspectos que podem ser genéticos, dietéticos e socioeconômicos (Fowke *et al.*, 2008; Udensi; Tchounwou, 2016; Tan; Petrovics; Srivastava, 2018; DeSantis *et al.*, 2019).

O tabagismo já é bem estabelecido na literatura como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer, devido a geração de radicais livres, que ocasionam estresse oxidativo e na inflamação (Sasco; Secretan; Straif, 2004; Udensi; Tchounwou, 2016; Caliri; Tommasi; Besaratinia, 2021).

No caso da dieta hiperlipídica, o consumo em excesso de lipídios pode ativar vias inflamatórias e gerar estresse oxidativo (Tan; Norhaizan, 2019). Além disso, o consumo excessivo de lipídios pode levar a obesidade, que também é um fator de risco para o desenvolvimento de CaP e HBP, visto que induz um estado de inflamação crônica, criando um microambiente ideal para a tumorigênese (Deng *et al.*, 2016; Udensi; Tchounwou, 2016; Tan; Norhaizan, 2019; Tang *et al.*, 2024).

E os fatores genéticos, que possuem grande importância para todo o funcionamento celular, com algumas alterações podendo interferir diretamente no ciclo celular e em diversas outras funções celulares (Udensi; Tchounwou, 2016).

1. 6. Fatores genéticos

Os fatores genéticos são importantes para todos os processos celulares, podendo modular o risco do desenvolvimento de HBP e CaP. Alterações genéticas podem influenciar nos processos de divisão, proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula (Alberts *et al.*, 2017; Hanahan, 2022). Além disso, essas alterações podem interferir em diversos mecanismos celulares, como o de reparo a danos no DNA, combate ao estresse oxidativo, metabolismo, comunicação, modulação da inflamação, dentre diversos outros (Amundadottir *et al.*, 2006; Eeles *et al.*, 2009; Gudmundsson *et al.*, 2009; Takata *et al.*, 2010; Haiman *et al.*, 2011; Eeles *et al.*, 2013).

Existem diversos estudos associando variantes genéticas com os diversos tipos de câncer. No entanto, a população brasileira possui uma intensa miscigenação étnica e uma heterogeneidade regional, sendo de extrema importância estudos que investiguem CaP e HBP nessa população. Assim, o presente estudo selecionou variantes em genes candidatos, a fim de investigar o seu potencial efeito no desenvolvimento de CaP e HBP.

1. 7. Genes candidatos

1. 7. 1. Gene *Receptor de Androgênio (AR)*

O gene *AR* (do inglês, *androgen receptor*) está localizado no cromossomo Xq12, possui 8 éxons e é um importante fator de transcrição pertencente à família de receptores nucleares de esteroides. O *AR* desempenha papel fundamental para o desenvolvimento e funcionamento da próstata, atuando na formação e diferenciação do epitélio prostático (Cunha *et al.*, 2004; Schiewer *et al.*, 2012; Harrison *et al.*, 2024).

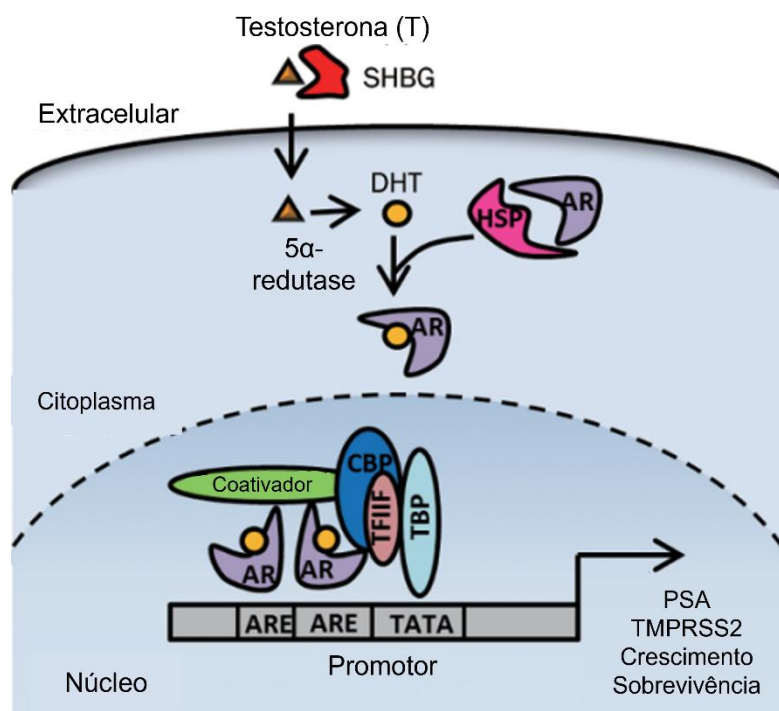
A proteína codificada por este gene funciona como um fator de transcrição que é ativado por hormônio esteroide, principalmente a dihidrotestosterona (DHT) (Berkovitz; Brown; Migeon, 1983; Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015). A testosterona é transportada até as células-alvo pela glicoproteína SHBG (do inglês, *sex hormone binding globulin*), e é convertida em dihidrotestosterona pela 5-alfa-redutase ao entrar na célula e se liga ao receptor de andrógenos (Mercier; Alfsen; Baulieu, 1966, apud

Anderson, 1974; Berkovitz; Brown; Migeon, 1983; Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015). Quando essa ligação acontece, o receptor de andrógenos se dissocia de proteínas acessórias (proteínas de choque térmico, HSPs do inglês, *heat-shock proteins*) alocando-se na membrana nuclear, onde forma um dímero com outro receptor de andrógenos e recruta cofatores para dar início à transcrição de genes-alvo (Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015). Dentre esses genes, temos o *KLK3* (do inglês, *kallikrein related peptidase 3*), que codifica o PSA, e o *TMPRSS2*, que codifica a Serina Protease Transmembrana 2, bem como outros relacionados ao crescimento e sobrevivência da célula (Figura 5) (Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015).

No processo da tumorigênese, os receptores androgênicos têm suas funções alteradas impedindo os processos de apoptose e emitindo sinais para o crescimento de células de forma desordenada (Centenera *et al.*, 2008). Estudos indicam que variações no gene *AR*, assim como a superexpressão desse gene, podem contribuir para o desenvolvimento de CaP e da HBP (Song *et al.*, 2016; Hillebrand *et al.*, 2018; Yoon; Shin; Seo, 2022; Sakamoto *et al.*, 2024).

As terapias de privação de androgênio, que são uma opção para tratamento para o CaP, podem suprimir a doença, mas em alguns casos, a regressão do CaP não acontece e ele torna-se resistente a essa terapia. Assim, a doença continua progredindo mesmo após a privação desse hormônio. A ineficiência terapêutica pode se dar através de mecanismos que incluem variantes pontuais de *AR*, superexpressão de *AR* e alterações da biossíntese de andrógenos (Grossmann *et al.*, 2001; Balk, 2002; Heinlein; Chang, 2004; Wang *et al.*, 2009; Fujita; Nonomura, 2019; Feng; He, 2019; Westaby *et al.*, 2021).

Figura 5 - Via molecular do Receptor de Androgênio



Adaptado de: Tan *et al.*, 2015.

Legenda: Via do receptor de andrógenos. A ilustração demonstra o processo de ativação do Receptor de Androgênios, que ocorre uma vez que a DHT é reconhecida pelo receptor, fazendo com que o mesmo se dissocie das HSPs e vá para o núcleo onde, juntamente a outros cofatores e coreguladores, vai estimular a transcrição de genes relacionados ao crescimento e sobrevivência das células da próstata.

A variante *AR* rs137852578 é do tipo *missense* p.(Tre878Ala) (c.2632A>G), e tem sido sugerida como associada ao CaP resistente ao tratamento de privação de andrógenos (Harrison *et al.*, 2024; Phan *et al.*, 2025). Essa alteração genética interfere no domínio de ligação do receptor de androgênio e altera as propriedades de ligação do receptor, permitindo que se ligue a substâncias e moléculas não usuais como a progesterona, o estrogênio e glicocorticoides (Prekovic *et al.*, 2016; Foroni *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2022; Varkaris *et al.*, 2022; Snaterse *et al.*, 2023). Alguns estudos relatam que essa variante está relacionada à resistência ao tratamento com Enzalutamida, fazendo com que o medicamento se torne um agonista do receptor de andrógenos (Prekovic *et al.*, 2016; Foroni *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2022; Varkaris *et al.*, 2022; Snaterse *et al.*, 2023).

Com o importante papel desse gene para as células prostáticas e no desenvolvimento de CaP e HBP, já existem estudos na população brasileira, apesar

dos estudos com a variante *AR* rs137852578 serem escassos (Ribeiro *et al.*, 2002; dos Santos *et al.*, 2003; Cabral *et al.*, 2004; dos Santos *et al.*, 2004; dos Santos *et al.*, 2008; Neto *et al.*, 2008; Kuasne *et al.*, 2010; Biolchi *et al.*, 2013; de Nóbrega *et al.*, 2020; Furini *et al.*, 2023). Além disso, não foi encontrado nenhum estudo associando a variante *AR* rs137852578 a HBP.

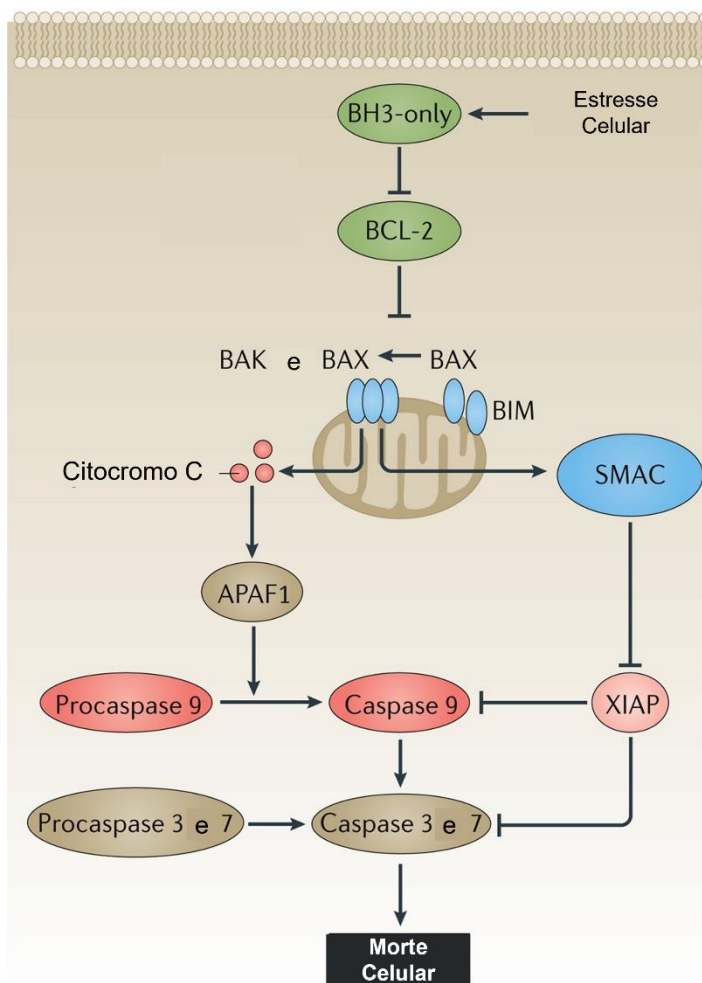
1. 7. 2. Gene *linfoma de células B 2 (BCL2)*

O gene *BCL2* (do inglês, *B-cell lymphoma 2*), está localizado no cromossomo 18q21.33, possui 3 éxons e codifica uma proteína presente na membrana mitocondrial externa que é capaz de bloquear a apoptose (Anderson; Huang; Roberts, 2014; Harrison *et al.*, 2024; NCBI, 2025). Essa proteína faz parte da família BCL-2, que é responsável, não só pela regulação da apoptose, como também está envolvida na via intrínseca da apoptose, que é de grande importância para o desenvolvimento embrionário e prevenção do câncer. Além disso, esta atua em outras atividades vitais para a célula, podendo afetar a atividade neuronal, autofagia, regulação de cálcio, dentre outras funções mitocondriais (Bassik *et al.*, 2004; Hardwick; Soane, 2013).

Na ativação da via intrínseca por estresse celular, as proteínas pró-apoptóticas *BH3-only* (do inglês, *Bcl-2 homology 3*) inibem a BCL-2, promovendo a ativação da BAK (do inglês, *BCL2 antagonist/killer*) e BAX (do inglês, *BCL2 associated X*) que vão levar à permeabilização da membrana externa mitocondrial. Isso resulta na liberação de citocromo c no citoplasma e do SMAC (do inglês, *second mitochondria-derived activator of caspase*), o que vai levar à ativação das caspases e desencadear a cascata apoptótica, levando à morte celular (Figura 6) (Ashkenazi *et al.*, 2017).

Em uma célula linfóide comum, situações adversas, como o estresse oxidativo e instabilidade genômica, induzem a expressão de proteínas da família BH3, que inibem a Bcl-2 e permitem que a apoptose ocorra (Anderson; Huang; Roberts, 2014; Riedell; Smith, 2018). No linfoma, o BCL2 é superexpresso e atua juntamente com outros oncogenes, impedindo a ocorrência de apoptose e promovendo o desenvolvimento tumoral e resistência a terapias (Schmitt; Lowe, 2001; Riedell; Smith, 2018).

Figura 6 - Via intrínseca da apoptose



Adaptado de: Ashkenazi *et al.*, 2017.

Legenda: Via intrínseca da apoptose. O estresse celular desencadeia a ação das proteínas BH3-*only*, levando a inibição da BCL-2, ativação de BAK e BAX, liberação de citocromo C e SMAC no citoplasma, e consequentemente apoptose.

No CaP, há um estudo que relata que indivíduos com o *BCL2* superexpresso apresentam melhor resposta ao tratamento (Oing *et al.*, 2018), enquanto outros relacionam a superexpressão desse gene com um pior prognóstico para o CaP e com o desenvolvimento da HBP, e até o cogitam como alvo-terapêutico (Kyprianou; Tu; Jacobs, 1996; Colombel *et al.*, 1998; Revelos *et al.*, 2005; Shariat *et al.*, 2005; Verdoodt *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2017).

A variante *BCL2* rs2279115, localizada na região 5' não traduzida (5' UTR) (c.-717C>A) foi associada com o aumento da expressão do BCL2 (Nüchel *et al.*, 2007; Harrison *et al.*, 2024; Phan *et al.*, 2025). Em um estudo brasileiro que investigou a

associação dessa variante com o CaP, o genótipo AA foi relacionado a um prognóstico negativo para o CaP (de Souza *et al.*, 2022). Outro estudo, da Áustria, relata a relação do genótipo CC com uma menor chance de sobrevivência no CaP (Renner *et al.*, 2017). Em um outro estudo brasileiro, não foi encontrada associação entre a variante *BCL2* rs2279115 e o CaP (Furini *et al.*, 2023). Por fim, Lawisch e seus colaboradores (2022) investigaram o papel da variante *BCL2* rs2279115 com o CaP e a HBP, e o genótipo CC foi relacionado à proteção (Lawisch *et al.*, 2022). Esses dados indicam um papel inconclusivo do efeito da variante no CaP, sendo necessário maiores estudos.

1. 7. 3. Gene associado a gordura e à obesidade (*FTO*)

O gene *FTO* (do inglês, *fat mass and obesity associated*), também conhecido como *ALKBH9*, (do inglês, *alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase*), está localizado no cromossomo 16q12.2 e possui 9 éxons (Harrison *et al.*, 2024; NCBI, 2025). Esse gene codifica uma proteína da superfamília AlkB, que são oxigenases dependentes de alfa-cetoglutarato e ferro não-heme (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Harrison *et al.*, 2024; NCBI, 2025).

Essas proteínas são responsáveis pela desmetilação oxidativa de regiões alquiladas no DNA e no RNA, revertendo a alquilação e funcionando como um mecanismo de reparo. Isso ocorre devido a alquilação poder levar a alterações estruturais e funcionais, interferindo na replicação e transcrição, além de poder causar danos que podem levar a ocorrência de mutações e ao desenvolvimento de doenças como o câncer (Delaney *et al.*, 2005; Welford *et al.*, 2005; Ringvoll *et al.*, 2006; Yu; Hunt, 2009; Peng; Pei, 2021). A alquilação é a adição de um grupamento alquila em uma base nitrogenada, sendo a metilação um tipo de alquilação, o que pode ocorrer nos processos celulares normais de regulação epigenética ou pela exposição a agentes alquilantes. Esse processo pode ser prejudicial ou não, já que a alquilação quando direcionada a sequências específicas, pode servir como uma forma de tratamento para o câncer (Bouziane *et al.*, 1998; Bordin *et al.*, 2013; Hirose *et al.*, 2021; Peng; Pei, 2021).

O FTO atua na desmetilação oxidativa do RNA, removendo a modificação m⁶A (N⁶-metiladenosina), que consiste na metilação do nitrogênio na posição 6 da adenina (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011). A m⁶A é a modificação de RNA mais frequente em mamíferos, tendo um importante papel no controle da estabilidade, tradução e degradação de diferentes tipos de RNA, e sendo fundamental para o metabolismo e desenvolvimento celular, embora também possa contribuir com diversas doenças (Wei; Gershowitz; Moss, 1975; Wang *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2024).

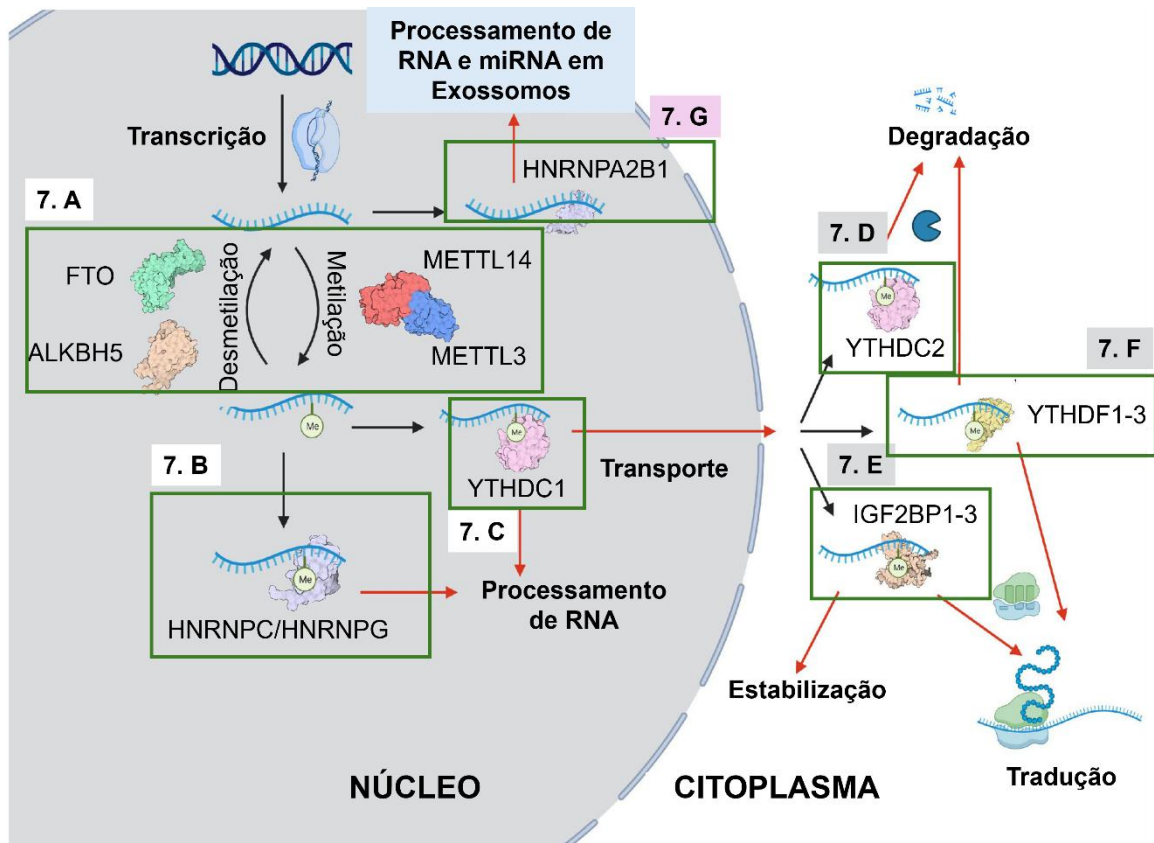
Quando o RNA é transcrito, ele pode ser metilado pelas enzimas, metiltransferases (METTL, do inglês, *methyltransferase like*), METTL3 e METTL14, formando a m⁶A (Figura 7. A) (Liu *et al.*, 2014). A localização dessa modificação vai depender dos cofatores que estarão atuando juntamente com essas enzimas, sendo a localização do m⁶A e a estrutura do RNA fatores que irão influenciar diretamente o destino do RNA (Meyer *et al.*, 2012; Patil *et al.*, 2016; Zou *et al.*, 2016; Wen *et al.*, 2018; Yue *et al.*, 2018).

Uma das possíveis vias é a m⁶A ser reconhecida pelas proteínas HNRNPC (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C*) ou HNRNPG (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G*), que são responsáveis por diversas atividades, como por exemplo o processamento de mRNA (RNA mensageiro), como no *splicing* alternativo (Figura 7. B) (König *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2019). Antes ou depois do processamento, o mRNA pode ser reconhecido pela YTHDC1 (do inglês, *YTH domain containing 1*), que atua tanto no recrutamento de proteínas para realizar o processamento do mRNA, quanto no transporte do mRNA do núcleo para o citoplasma (Figura 7. C) (Xu *et al.*, 2014; Xiao *et al.*, 2016; Roundtree *et al.*, 2017).

No citoplasma, uma das possibilidades é que a proteína YTHDC2 (do inglês, *YTH domain containing 2*) reconheça a m⁶A e direcione o mRNA para a degradação (Figura 7. D) (Wojtas *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2024). Outra possibilidade é a estabilização do mRNA, que ocorre quando proteínas da família IGF2BP (do inglês, *insulin like growth factor 2 mRNA binding protein*) (IGF2BP1-3) se ligam à m⁶A, protegendo o mRNA da degradação e prolongando sua meia-vida (Figura 7. E) (Huang *et al.*, 2018). Além disso, se a m⁶A for reconhecida por proteínas como

YTHDF1 (do inglês, *YTH domain family 1*), esse mRNA é encaminhado para a tradução (Figura 7. F) (Wang *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2017).

Figura 7 - Mecanismos moleculares de regulação do RNA



Adaptado de: Guan; Wong, 2024.

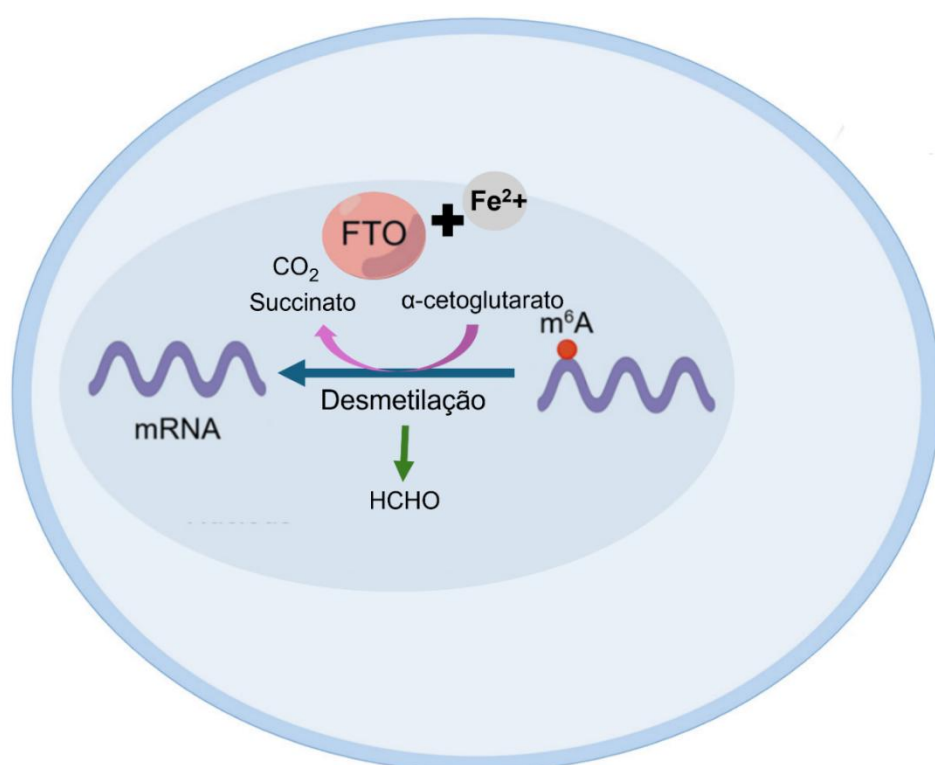
Legenda: Ilustração de algumas das vias que estão envolvidas com a presença e ausência da modificação m⁶A no RNA. 7. A – metilação e desmetilação do RNA. 7. B – processamento de mRNA com a modificação m⁶A. 7. C – transporte de mRNA com a m⁶A do núcleo para o citoplasma. 7. D – mRNA com a m⁶A é direcionado para a degradação. 7. E – mRNA com a m⁶A é protegido da degradação e estabilizado. 7. F – mRNA com a m⁶A é encaminhado para a tradução. 7. G – Processamento e empacotamento de miRNA sem a modificação m⁶A em exossomos.

Uma das possibilidades para o RNA sem a m⁶A, é ser reconhecido pela proteína HNRNPA2B1 (do inglês, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1*), estando envolvida no processamento de miRNA (micro RNA) e no empacotamento de miRNAs em exossomos (Figura 7. G) (Villarroya-Beltri *et al.*, 2013; Alarcón *et al.*, 2015). Essa proteína também pode reconhecer RNAs com m⁶A, no entanto, possui maior afinidade com RNAs sem essa modificação, sugerindo que a m⁶A talvez

funcione como um mecanismo regulatório determinando diferentes destinos para o RNA ao interagir com a HNRNPA2B1 (Alarcón *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2018).

Como já citado anteriormente, a regulação da m⁶A é dinâmica e pode ser revertida por enzimas desmetilases, como FTO e ALKBH5, que removem a modificação por desmetilação oxidativa, influenciando na estabilidade e na tradução do RNA (Figura 7. A) (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011).

Figura 8 - Desmetilação oxidativa



Adaptado de: Huang; Weng; Chen, 2020; Xu; Jing; Xiong, 2023.

Legenda: Ilustração da atuação da FTO removendo a modificação m⁶A do mRNA através da desmetilação oxidativa. Fe²⁺ - ferro não-heme, livre. CO₂ - gás carbônico liberado pela reação. HCHO - Formaldeído.

O FTO atua em uma reação enzimática, onde a m⁶A é o substrato, enquanto o ferro não-heme (Fe²⁺) e o alfa-cetoglutarato são recrutados como cofatores essenciais (Figura 8) (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011). O ferro participa como um catalisador da oxidação do grupo metila da m⁶A, iniciando sua remoção (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011). O alfa-cetoglutarato sofre descarboxilação

oxidativa, fornecendo o oxigênio necessário para a reação e sendo convertido em succinato e CO₂ (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011). Dessa forma o grupo metila é oxidado e liberado na forma de formaldeído, restaurando a adenosina ao seu estado original no RNA (Gerken *et al.*, 2007; Jia *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2011).

O *FTO* vem sendo associado em diversos estudos à obesidade, uma vez que seu papel na remoção da m⁶A de mRNAs afeta a estabilidade e tradução de diversos genes reguladores do metabolismo, atuando, por exemplo, no aumento da expressão dos genes *IRX3* e *IRX5*, que codificam fatores de transcrição da família *Iroquois homeobox* (IRX), favorecendo a adipogênese e a diferenciação de adipócitos (Zhao *et al.*, 2014; Claussnitzer *et al.*, 2015; Jiao *et al.*, 2016; Wang, L. *et al.*, 2020; Wang, X. *et al.*, 2020). Além disso, também pode afetar hormônios metabólicos, como a leptina e a grelina, interferindo na regulação do apetite e gasto energético (Benedict *et al.*, 2014; Magno *et al.*, 2018). A remoção da modificação m⁶A é um dos fatores que pode aumentar a síntese de testosterona, apesar de esta função estar mais relacionada a ALKBH5 (Chen *et al.*, 2021).

No câncer, o *FTO* pode agir como um oncogene, promovendo a estabilidade e tradução de mRNAs de genes que favorecem a tumorigênese, a invasão de outros tecidos e a resistência a terapias (Liu *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023). Na literatura, há relatos de que a superexpressão desse gene é associada a um pior prognóstico nos casos de leucemia mieloide aguda, glioblastoma e câncer colorretal (Cui *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2023; Tian *et al.*, 2025). Além disso, como já citado anteriormente, o *FTO* está relacionado à obesidade, que é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer, principalmente com a indução a um estado de inflamação crônica, criando um microambiente propício para o desenvolvimento tumoral (Arnott *et al.*, 2004; Balkwill; Charles; Mantovani, 2005; Zhao *et al.*, 2014). Estudo sugere que a diminuição na expressão do *FTO*, aumenta os níveis de m⁶A e promove o desenvolvimento tumoral e invasão de outros tecidos no CaP, indicando um prognóstico negativo (Zhao *et al.*, 2024). Além disso, a m⁶A está envolvida na regulação da expressão gênica do *TP53* (do inglês, *tumor protein p53*) (Dominissini *et al.*, 2012).

A variante *FTO* rs9939609 é uma variante intrônica (c.46-23525T>A), no qual há troca do alelo T pelo alelo A, o estudo de Andersen e seus colaboradores (2023)

sugere que essa variante leve a um aumento da expressão do *FTO* (Andersen *et al.*, 2023; Harrison *et al.*, 2024; Phan *et al.*, 2025). Essa variante foi associada com um aumento no índice de massa corporal (IMC) e com a diabetes *melittus* do tipo 2 (Sentinelli *et al.*, 2012; Sabarneh *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2023). Apesar de haver poucos estudos avaliando a associação dessa variante com o CaP, esses estudos sugerem que a presença do alelo mutado pode estar relacionada não com o desenvolvimento do CaP em si, mas com uma doença mais avançada (Lewis *et al.*, 2010; Salgado-Montilla *et al.*, 2017). Com relação a HBP, não há relatos na literatura a respeito da investigação da sua associação com o *FTO*, sendo este estudo inédito.

1. 7. 4. Gene *NK3 homeobox 1 (NKX3-1)*

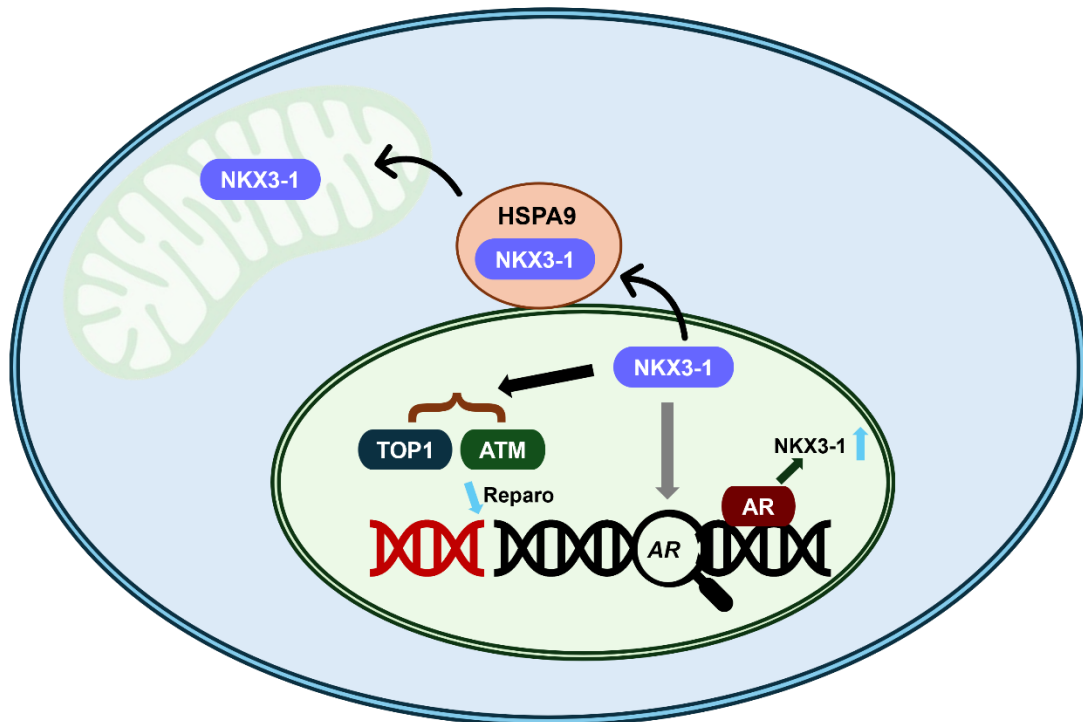
O gene *NKX3-1 (NK3 homeobox 1)* está localizado no cromossomo 8p21.2 e possui 2 éxons (Harrison *et al.*, 2024; NCBI, 2025). Esse gene codifica um fator de transcrição *homeobox* pertencente à família *NK* (Korkmaz *et al.*, 2000; Harrison *et al.*, 2024; NCBI, 2025). Os fatores de transcrição *homeobox* são proteínas que possuem um domínio conservado, denominado homeodomínio, que é capaz de reconhecer e se ligar a sequências específicas de DNA, como por exemplo as regiões promotoras, para regular a transcrição gênica (Levine; Hoey, 1988; Murthi *et al.*, 2013).

A *NKX3-1* atua na regulação de genes que estão envolvidos com o reparo de danos no DNA, proteção contra o estresse oxidativo, e interage diretamente com proteínas dessas vias, as estabilizando e facilitando sua atuação (Figura 9) (Mayeur *et al.*, 2005; Ouyang *et al.*, 2005; Erbaykent-Tepedelen *et al.*, 2011; Bowen *et al.*, 2013; Song; Bowen; Gelmann, 2013; Johnson *et al.*, 2018). Além disso, esse gene é altamente expresso no epitélio prostático, sendo regulado pelo AR, e atua na regulação de transcrição de genes que estão relacionados a proliferação e diferenciação das células prostáticas (Prescott; Blok; Tindall, 1998; Bhatia-Gaur *et al.*, 1999; Bowen *et al.*, 2000; Korkmaz *et al.*, 2000).

Quando ocorrem danos no DNA, a *NKX3-1* se liga a ATM (do inglês, *ataxia telangiectasia mutated*) e acelera sua ativação, o que vai levar ao recrutamento de outras proteínas para reparar os danos no DNA (Bowen *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2018). Além disso, a *NKX3-1* ativa a topoisomerase I (*TOP1*), auxiliando no processo

de reparo do DNA e aliviando a tensão na fita de DNA, evitando que ocorram outras quebras (Bowen *et al.*, 2007; Song; Bowen; Gelmann, 2013).

Figura 9 - Vias moleculares da NKX3-1



Fonte: Elaborada pela autora com o auxílio de Biorender.com e PowerPoint

Legenda: Esquema ilustrativo demonstrando as possíveis vias do NKX3-1. Regulação do crescimento epitelial prostático através do AR. Auxílio no reparo de danos ao DNA através da ATM e da TOP1. Combate ao estresse oxidativo, com a HSPA9 transportando a NKX3-1 para a mitocôndria.

A NKX3-1 também pode ser importada para a mitocôndria, com o auxílio da proteína HSPA9 (do inglês, *heat shock protein family A member 9*), onde vai auxiliar no combate ao estresse oxidativo (Papachristodoulou *et al.*, 2021). Essa proteína atua em conjunto com o AR, regulando a transcrição de genes que codificam proteínas relacionadas a proliferação, desenvolvimento e diferenciação do tecido prostático. O AR é capaz de aumentar a expressão de NKX3-1 e a NKX3-1 é capaz de reduzir a expressão do AR, mantendo um equilíbrio na manutenção do epitélio prostático (Prescott; Blok; Tindall, 1998; Bhatia-Gaur *et al.*, 1999; Bowen *et al.*, 2000; Korkmaz *et al.*, 2000).

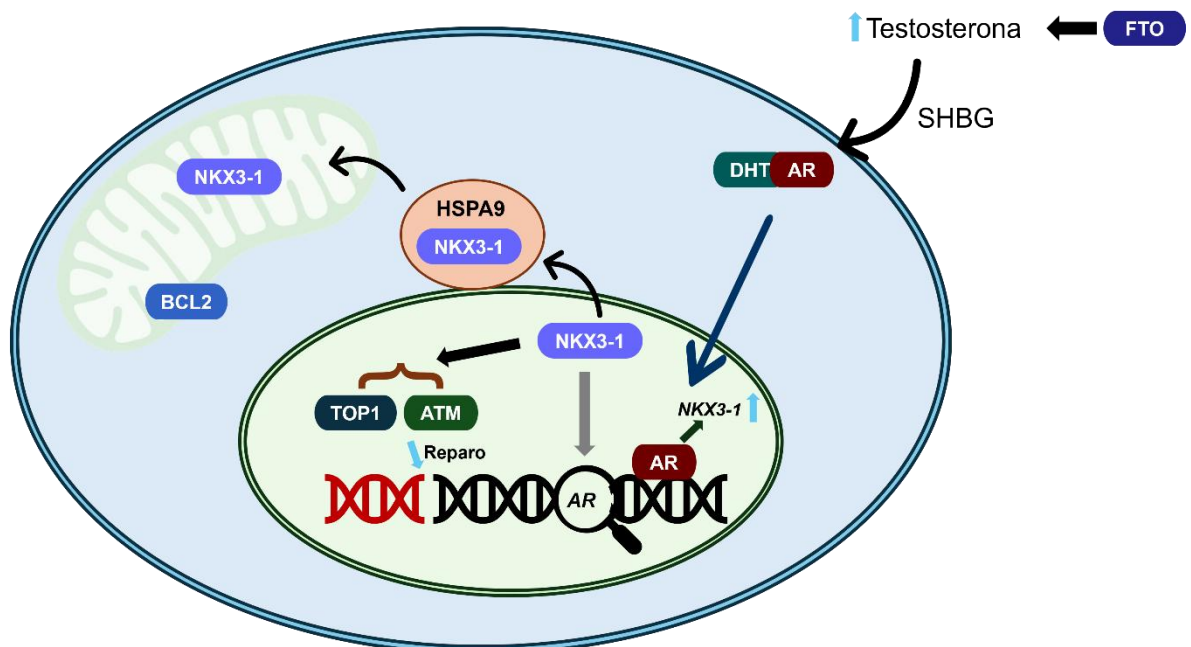
Além de sua importante função no reparo de danos ao DNA, na proteção contra o estresse oxidativo e no desenvolvimento e proliferação do tecido prostático, o NKX3-1 também está relacionado à indução de apoptose com a ativação e estabilização da

proteína p53 (Lei *et al.*, 2006). Com isso, estudos associam a deleção do *NKX3-1* com o desenvolvimento de HBP, CaP e até mesmo um pior prognóstico neste tipo de câncer (Bhatia-Gaur *et al.*, 1999; Bowen *et al.*, 2000).

A variante *NKX3-1* rs11781886 é uma variante localizada na região 5' não traduzida (5' UTR) (c.-15G>A), no qual ocorre a troca do alelo T para o alelo C (Harrison *et al.*, 2024; Phan *et al.*, 2025). Essa variante faz com que a expressão do gene *NKX3-1* seja reduzida, com alguns estudos já associando essa variante com o aumento da suscetibilidade para o CaP (Akamatsu *et al.*, 2010; Martinez *et al.*, 2014; de Souza *et al.*, 2022).

De forma geral, na Figura 10, é possível observar que as vias dos genes candidatos interagem entre si. O FTO pode influenciar no aumento da produção de testosterona, a testosterona por sua vez é transportada pela SHBG até as células prostáticas (Mercier; Alfsen; Baulieu, 1966, apud Anderson, 1974; Berkovitz; Brown; Migeon, 1983; Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2021).

Figura 10 - Interações entre as vias dos genes candidatos



Fonte: Elaborada pela autora com o auxílio de Biorender.com e PowerPoint

Legenda: Esquema ilustrativo demonstrando as interações entre as vias do *AR*, *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1*. O FTO pode influenciar no aumento da produção de testosterona; a testosterona é convertida em DHT e ativa o AR; o AR promove o crescimento epitelial e pode aumentar a transcrição de *NKX3-1*. o *NKX3-1* regula o crescimento epitelial prostático através do AR e auxilia na proteção contra o estresse oxidativo, na mitocôndria, onde também está presente o *BCL2*, que participa da regulação da via intrínseca da apoptose.

Uma vez dentro da célula, a testosterona é convertida em DHT pela 5-alfa-redutase (Berkovitz; Brown; Migeon, 1983; Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015). A DHT é reconhecida pelo AR, o AR é ativado e vai para o núcleo onde vai estimular a transcrição de genes relacionados à diferenciação, proliferação e sobrevivência do tecido prostático (Berkovitz; Brown; Migeon, 1983; Penning *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2015). O AR também pode aumentar a expressão de *NKX3-1*, que por sua vez vai estar relacionado a regulação do AR e reparo de danos no DNA (Prescott; Blok; Tindall, 1998; Bhatia-Gaur *et al.*, 1999; Bowen *et al.*, 2000; Korkmaz *et al.*, 2000). A *NKX3-1* também pode ser transportada pela HSPA9 até a mitocôndria, onde vai auxiliar na proteção contra o estresse oxidativo (Papachristodoulou *et al.*, 2021). Na mitocôndria também temos a *BCL2*, que participa da regulação da via intrínseca da apoptose (Anderson; Huang; Roberts, 2014; Riedell; Smith, 2018).

Dessa forma, o presente estudo visou investigar a associação entre as variantes nos genes, *AR*, *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* e o desenvolvimento de CaP e HBP. A importância desse estudo vai de encontro a possibilidade da descoberta de novos biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce, e na identificação de indivíduos que apresentam maior risco de desenvolvimento das patologias prostáticas. Assim, espera-se contribuir para que medidas profiláticas diferenciadas sejam providenciadas, bem como um direcionamento mais adequado da abordagem terapêutica para um melhor prognóstico dos indivíduos afetados.

2. Justificativa

Uma vez que a longevidade vem aumentando em nossa sociedade e a consequente modificação na estrutura etária da população brasileira, torna-se essencial direcionar as pesquisas para as doenças complexas crônico-degenerativas, que são prevalentes na população idosa. Entre essas doenças destacam-se a HPB e o CaP (IBGE, 2013). O curso geralmente prolongado dessas doenças, a manifestação clínica tardia, especialmente no CaP, e os índices elevados de mortalidade e morbidade representam desafios marcantes, tornando indispensável uma melhor compreensão do comportamento fisiopatológico dessas doenças.

Apesar de ter altas taxas de cura quando diagnosticado precocemente, o CaP é atualmente o tipo de câncer que mais mata indivíduos do sexo masculino no Brasil, com 16.300 mortes em 2021 (INCA, 2023). Isso ocorre devido a resistência da população masculina, uma vez que muitos se sentem envergonhados e com receio da reprovação ao realizar um exame médico como o de toque retal. É importante destacar que a saúde pública brasileira enfrenta desafios sistêmicos graves, marcados por longas filas de espera, corrupção e desigualdade no acesso aos serviços médicos, deixando parte da população com dificuldade para acessar o atendimento necessário (Moura; Rabelo, 2019; INCA, 2023). Por conta desses fatores, muitos pacientes com CaP são diagnosticados somente quando a doença já está bem avançada, diminuindo consideravelmente as chances de sobrevivência.

Por estas razões, a elucidação da participação das variações genéticas nessas doenças multifatoriais é extremamente benéfica para a população, visto que a análise dos genes candidatos pode gerar biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce. Ademais, essas análises permitem segregar os indivíduos em grupos que possuem maior risco de desenvolvimento das patologias, possibilitando que eles tomem medidas profiláticas diferenciadas, bem como direcionar a melhor abordagem terapêutica e ter uma visualização mais específica do prognóstico dos indivíduos afetados.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

O presente estudo visa investigar a associação de variantes pontuais nos genes *AR*, *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* e a suscetibilidade ao câncer de próstata e a hiperplasia benigna prostática em indivíduos do estado do Rio de Janeiro.

3. 2. Objetivos específicos

- Analisar parâmetros sociodemográficos, clínicos e bioquímicos dos participantes;

- Realizar a genotipagem das variantes nos genes *AR*, *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* na amostra total;
- Investigar a associação das variantes genéticas com a suscetibilidade ao CaP e a HBP;
- Avaliar o efeito das variantes genéticas estudadas nos traços relacionados às características clínicas de CaP e HBP.

4. Metodologia

4. 1. Seleção e coleta de amostras

No presente estudo, foi realizada a coleta de material biológico de indivíduos do sexo masculino, residentes nos municípios de Duque de Caxias e do Rio de Janeiro através de dois centros colaboradores, INCA (Instituto Nacional do Câncer) e PDC – Saúde (Policlínica de Duque de Caxias - Saúde). Na PDC-Saúde o diagnóstico clínico foi realizado pela equipe de Urologia liderada pelo Dr. Enrique Covarrubias. No INCA as amostras foram retiradas do Banco Nacional de Tumores (BNT).

Os critérios de inclusão para a formação do grupo controle foram idade (a partir de 50 anos), sexo masculino, não apresentar sintomas característicos de HBP ou CaP e exames clínicos, bioquímicos e de imagem com resultados negativos, com parâmetros como, níveis de PSA menores que 4ng/mL e toque retal sem alterações. Os critérios de inclusão para a formação do grupo HBP foram idade (a partir de 50 anos), sexo masculino, apresentar sintomas característicos da HBP e exames clínicos, bioquímicos e de imagem com resultados positivos, com parâmetros como níveis de PSA maiores que 4ng/mL, alterações no toque retal e próstata pesando mais de 30g. Os critérios de inclusão para a formação do grupo CaP foram idade (a partir de 50 anos), sexo masculino, apresentar sintomas característicos do CaP e exames clínicos, bioquímicos e de imagem com resultados positivos, com parâmetros como níveis de PSA maiores que 4ng/mL, alterações no toque retal, próstata pesando mais de 30g e biópsia positiva para malignidade. O critério de exclusão tanto para o grupo controle, quanto para os grupos de casos foi a presença de prostatites. Os indivíduos foram avaliados e devidamente diagnosticados pelas equipes médicas dos centros colaboradores. Um total de 291 amostras de sangue periférico foram coletadas em

tubos com EDTA, para obtenção do sangue total, sendo 60 do grupo CaP, 130 do grupo HBP e 101 do grupo controle.

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO (CAAE 88510618.8.0000.5283) e do INCA (CAAE 88510618.8.3002.4274) (Anexos A e B). Todos os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo C), e todo e qualquer procedimento somente foi iniciado após esse consentimento expresso por escrito.

Cada indivíduo, após concordar em participar do estudo, passou por um questionário para obtenção de dados sociodemográficos e clínicos relevantes para o projeto (Anexo D). Além disso, foram coletados dados de exames bioquímicos que estavam disponíveis do voluntário. A partir disso, obtemos informações como:

- Nome;
- Idade;
- Sexo;
- Estado civil;
- Escolaridade;
- Etnia;
- Antecedentes familiares;
- Doenças preexistentes;
- Pressão Arterial Sistólica (PAS);
- Pressão Arterial Diastólica (PAD);
- IMC;
- Escore IPSS (do inglês, *International Prostate Symptom Score*);
- Escala de Gleason;
- Níveis séricos de PSA total e livre;
- Peso da próstata;
- E exames hematológicos e bioquímicos (hemácias, hemoglobina, glicose, hemoglobina glicada, etc).

4. 2. Extração e quantificação do DNA genômico

A extração foi feita a partir da camada de leucócitos de uma alíquota de aproximadamente 5 mL de sangue periférico, utilizando o kit de extração *Flexigene*

(Qiagen®). Para avaliar a concentração e a pureza do DNA extraído, as amostras foram submetidas à quantificação por nanoespectrofotometria através do equipamento Denovix DS-11 (Uniscience, Brasil). A razão A260nm/A280nm gerada pelo aparelho foi utilizada para estimar a pureza do ácido nucleico, na qual a absorvância do DNA é lida a 260nm e a de potencial contaminante de proteína a 280nm. Dessa forma, as amostras que se encontram com a razão entre 1,8 e 2,2 foram armazenadas em freezer a -16°C no LabGen (Laboratório de Genética da Unigranrio) para utilização nos experimentos subsequentes.

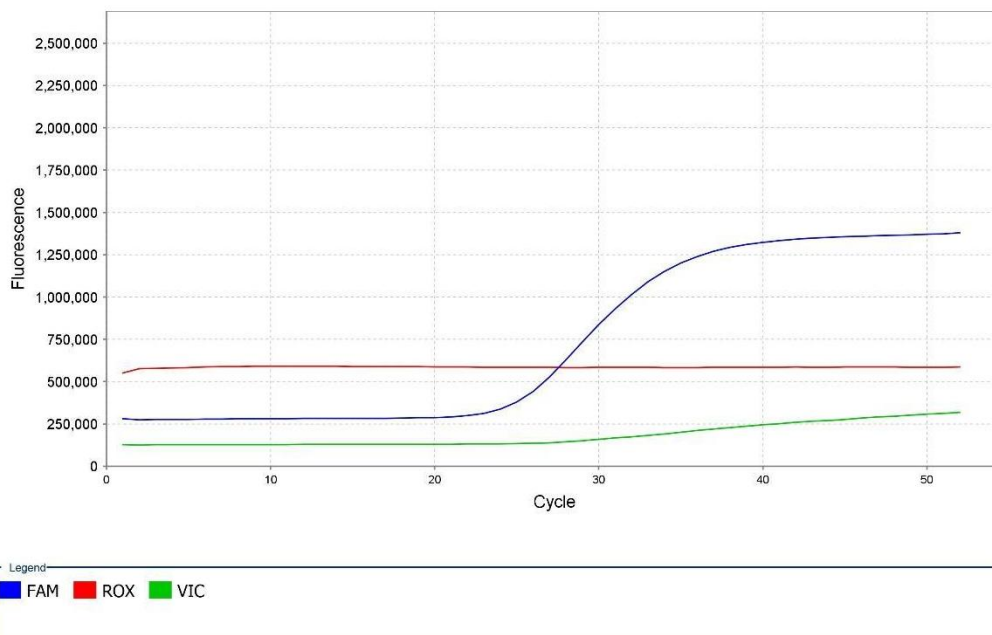
4. 3. Análise de polimorfismos genéticos

Foi feita a técnica de genotipagem através da PCR em Tempo Real (qPCR, do inglês, *quantitative PCR*), utilizando sondas TaqMan, para analisar variantes nos genes *AR* (rs137852578 - c.2632A>G), *BCL2* (rs2279115 - c.-717C>A), *FTO* (rs9939609 - c.46-23525T>A) e *NKX3-1* (rs11781886 - c.-15G>A).

As reações de qPCR foram realizadas com um volume final de 6 µl, composto por 2,5 µl de Mastermix, 0,125 µl de sonda, 1,375 µl de água e 2 µl de amostra. Após o preparo do mix, a genotipagem foi feita no equipamento QuantStudio 7 Flex da Thermofisher, com a seguinte ciclagem: 60°C por 30 segundos; 95°C por 10 minutos; e 50 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto e 30 segundos; e para finalizar 60°C por 30 segundos.

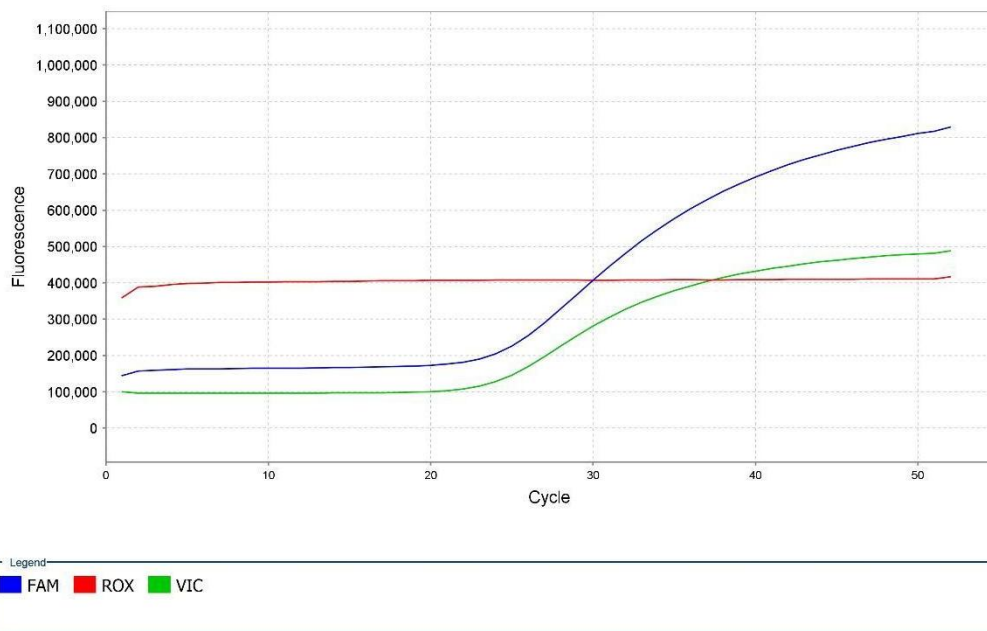
Posteriormente, foi utilizado um protocolo diferente, ainda com as sondas TaqMan, mas dessa vez com o Mastermix de qPCR *fast*, que funciona de forma bem mais rápida do que o protocolo utilizado anteriormente. As reações foram feitas com um volume final de 4µl, composto por 1,25 µl de Mastermix, 0,07 µl de sonda, 0,68 µl de água e 2 µl de amostra. Após o preparo do mix, a genotipagem foi no equipamento QuantStudio 7 Flex da Thermofisher, com a seguinte ciclagem: 60°C por 30 segundos; 95°C por 20 segundos; e 50 ciclos (sendo 40 somente no caso do *FTO*) de 95°C por 1 segundo e 60°C por 20 segundos; e para finalizar 60°C por 30 segundos. Todos os resultados foram analisados no software QuantStudio v1.3. Para exemplificar os gráficos gerados temos as Figuras 11, 12 e 13.

Figura 11 - Exemplo de amplificação do genótipo homozigoto TT para *BCL2* rs2279115



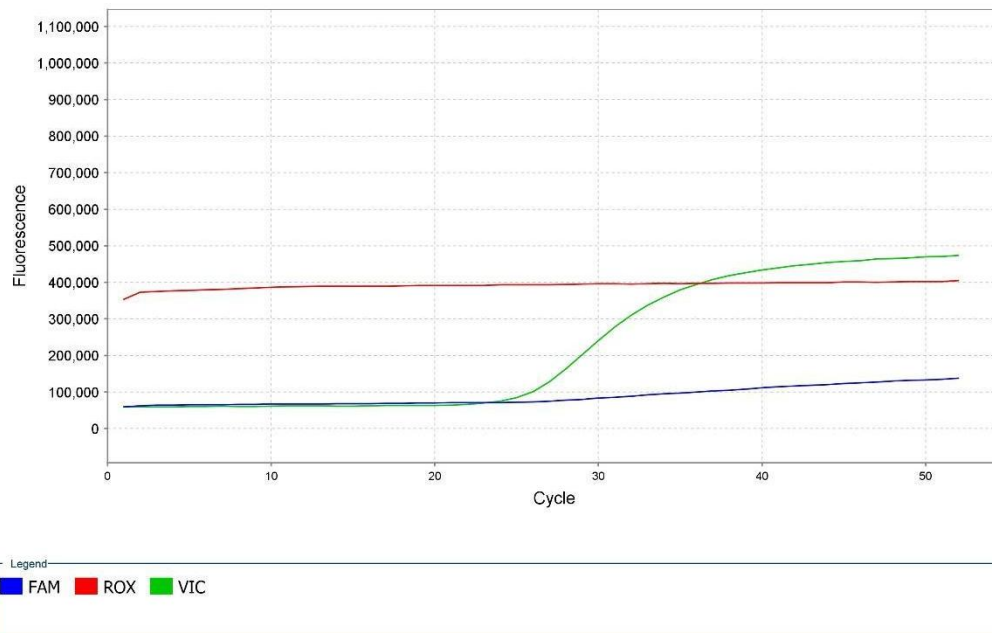
Legenda: PCR em tempo real. FAM: T. VIC: G. Genótipo: T/T.

Figura 12 - Exemplo de amplificação do genótipo heterozigoto GT para *BCL2* rs2279115



Legenda: PCR em tempo real. FAM: T. VIC: G. Genótipo: G/T.

Figura 13 - Exemplo de amplificação do genótipo homocigoto GG para *BCL2* rs2279115



Legenda: PCR em tempo real. FAM: T. VIC: G. Genótipo: G/G.

4. 5. Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi analisada pelos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Todos dados estavam dispersados de forma não normal. A distribuição das variáveis contínuas e categóricas foram apresentadas como mediana (interquartil) e número (porcentagem), respectivamente. A comparação dos dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos foram realizados por Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas) e qui-quadrado (variáveis qualitativas). Ao realizarmos comparações entre dois grupos, utilizamos o teste de Mann-Whitney para a análise.

A frequência genotípica e alélica foi calculada por contagem gênica. O teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado para todas as variantes genéticas, no qual todas estavam de acordo. As análises de associação das variantes com CaP e HBP foram realizadas por regressão logística. E os resultados foram apresentados com odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC 95%). Por fim, analisamos a influência das variantes estudadas nas características clínicas dos pacientes com HBP por Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas) ou Qui-quadrado (variáveis qualitativas). Para

execução das análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS (versão 22.0) e a inferência dos resultados foi avaliada ao nível de significância de 0,05.

5. Resultados

5. 1. Amostras e dados sociodemográficos e clínicos

Nossa coorte é composta por 60 indivíduos do grupo CaP, 130 do grupo HBP e 101 do grupo controle. As características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas dos três grupos estão apresentadas na Tabela 3.

Para os dados de idade, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos (controle, HBP e CaP), no qual o grupo controle era mais jovem que os grupos de casos. Observa-se que dentre as medianas para a idade, o grupo CaP foi o que apresentou a maior mediana (Tabela 3). Enquanto que o grupo controle foi o que apresentou a menor mediana. No caso do grupo HBP, os valores estavam intermediários, só que mais próximos do grupo CaP, com a mediana de 68,0 anos. Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos controle e HBP, e ao comparar os grupos controle e CaP.

Assim como os dados de idade, também foi encontrada diferença para cor da pele/etnia ao comparar os três grupos (controle, HBP e CaP). Tanto no grupo controle quanto no grupo CaP, a cor da pele/etnia mais presente foi a branca, com 41,6% e 42,2% respectivamente (Tabela 3). Já no grupo HBP, o maior percentual foi de indivíduos pardos, com 35,4%. O segundo maior percentual de cor da pele/etnia no grupo controle e HBP foi a preta, com 37,6% e 33,1%, respectivamente. Para o grupo CaP, o segundo maior percentual de cor da pele/etnia foi de pardos, com 37,8%. Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos controle e HBP, e ao comparar os grupos controle e CaP.

No caso da escolaridade, foi encontrada diferença ao comparar os grupos controle e HBP. É possível observar que entre os indivíduos do grupo HBP, a maior parte deles não completou o ensino fundamental (Tabela 3). Já no grupo controle, a maior parte completou pelo menos o ensino médio.

Para os dados sociodemográficos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos HBP e CaP. Os dados de estado civil não apresentaram diferenças em nenhuma das análises.

Em relação à atividade física, foi encontrada diferença ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP. Ao observar os dados da Tabela 3, é possível notar que o grupo controle é o que possui mais indivíduos que praticam atividade física, com um percentual de 43%. Já o grupo HBP, é o que possui mais indivíduos que não praticam atividade física, com um percentual de 72,3%.

Em relação a hipertensão arterial sistêmica, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP. O grupo com mais indivíduos com hipertensão foi o grupo HBP, com um percentual de 63,9% (Tabela 3). Já o grupo controle, é o que tinha menos indivíduos hipertensos, com um percentual de 45,9%.

Para os dados de altura, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP e os grupos controle e CaP. De acordo com os dados da Tabela 3, os indivíduos com a maior mediana de altura, foram os indivíduos do grupo controle, com 1,70 cm. O grupo com a menor mediana de altura, foi o grupo CaP, com 1,66 cm. A mediana do grupo HBP teve um valor intermediário, com 1,68 cm.

Em relação ao escore-IPSS e aos sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês, *lower urinary tract symptoms* [jato fraco, jato interrompido, jato afilado, esforço miccional, hesitação, poliúria, poliaciúria, noctúria, disúria, urgência, dor suprapúbica, sensação de esvaziamento incompleto e gotejamento pós-miccional]), ambos parâmetros utilizados para avaliar a gravidade da condição do paciente, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP e os grupos controle e CaP. De acordo com os dados da Tabela 3, o grupo controle é o que possui mais indivíduos com escore-IPSS leve e menos indivíduos apresentando os LUTS. Os grupos HBP e CaP possuem mais indivíduos com escore-IPSS grave e mais indivíduos apresentando os LUTS.

No caso dos dados de hemácias, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle

e CaP e os grupos HBP e CaP. De acordo com dados da Tabela 3, enquanto a mediana de hemácias no grupo controle e no grupo HBP são de 4,9% e 4,8%, respectivamente, a mediana do grupo CaP é de 4,5%, sendo o menor valor dos três grupos.

No caso dos dados de hematócrito, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP e os grupos controle e CaP. A mediana de hematócrito mais alta, foi do grupo controle, com 43,5%, enquanto a mais baixa foi a do grupo CaP, com 40,1% (Tabela 3).

No caso dos dados de hemoglobina, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e CaP e os grupos HBP e CaP. Na Tabela 3, é possível observar que o grupo CaP apresentou a menor mediana de hemoglobina, enquanto o grupo controle, apresentou a maior mediana.

Em relação aos dados de PSA total e livre, foi encontrada diferença em todas as comparações feitas. De acordo com os dados da Tabela 3, o grupo controle apresentou as menores concentrações de PSA e PSA livre. Esses valores aumentam no grupo HBP, mas teve as maiores concentrações de PSA, PSA total, e PSA livre nos pacientes com CaP.

Para os dados de peso da próstata e alteração na USG, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, assim como ao comparar os grupos controle e HBP, e os grupos controle e CaP. O grupo HBP foi o grupo com um maior percentual de indivíduos com alteração na ultrassonografia (USG), 93,8%, e também foi o grupo com a maior mediana de peso da próstata, 48,6g (Tabela 3). O grupo controle foi o grupo com o menor percentual de indivíduos com alteração na USG, 72,0%, e também foi o grupo com a menor mediana de peso da próstata, 28,0g. O grupo CaP teve um percentual de indivíduos com alteração na USG de 87,0%, e uma mediana de peso da próstata de 36,1g.

Em relação aos dados de plaquetas, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos controle e CaP. De acordo com os dados da Tabela 3, o grupo controle apresentou a menor mediana de plaquetas. Já o grupo CaP, foi o grupo com a maior mediana de plaquetas.

Ao comparar os grupos HBP e CaP, foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os dados de etilismo. De acordo com os dados da Tabela 3, o grupo CaP, possui o maior percentual de indivíduos etilistas, com 37%. E o grupo HBP, possui o maior percentual de indivíduos que não são etilistas, com 81,5%.

Em relação aos dados de tabagismo, PAS, PAD, diabetes, IMC, obesidade, peso, leucócitos totais, TGO (transaminase oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), glicose, hemoglobina glicada, uréia, ácido úrico, colesterol total, LDL (do inglês, *low density lipoprotein*), HDL (do inglês, *high density lipoprotein*), triglicerídeos e antecedentes familiares, não foi encontrada diferença em nenhuma das análises realizadas. No caso do score de Gleason, não foi possível realizar análise comparativa devido ao fato de esse dado estar disponível apenas para alguns indivíduos do grupo CaP.

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Continua na próxima página)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Idade (Anos) #£	277	66,0 (60,0; 73,0)	101	62,0 (57,0; 66,0)	130	68,0 (62,0; 75,0)	46	72,5 (64,8; 77,0)	<0,001
Etnia/Cor #£									
Amarela		1 (0,4)		1 (1,0)		0 (0)		0 (0)	
Branca		101 (37,0)		42 (41,6)		40 (31,5)		19 (42,2)	
Indígena	273	1 (0,4)	101	0 (0)	127	0 (0)	45	1 (2,2)	0,02
Preta		88 (32,2)		38 (37,6)		42 (33,1)		8 (17,8)	
Parda		82 (30,0)		20 (19,8)		45 (35,4)		17 (37,8)	
Estado Civil									
Solteiro		23 (8,9)		10 (9,9)		11 (8,5)		2 (7,4)	
Casado		186 (72,1)		75 (74,3)		88 (67,7)		23 (85,2)	
Divorciado	258	26 (10,1)	101	9 (8,9)	130	16 (12,3)	27	1 (3,7)	0,493
Viúvo		23 (8,9)		7 (6,9)		15 (11,5)		1 (3,7)	
Escolaridade #									
Analfabeto		15 (5,8)		2 (2,0)		11 (8,5)		2 (7,4)	
Fundamental Incompleto		83 (32,3)		24 (24,0)		46 (35,4)		13 (48,2)	
Fundamental Completo	257	53 (20,6)	100	21 (21,0)	130	28 (21,5)	27	4 (14,8)	0,057
Ensino Médio		75 (29,2)		38 (38,0)		32 (24,6)		5 (18,5)	
Ensino Superior		31 (12,1)		15 (15,0)		13 (10,0)		3 (11,1)	

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP.

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Continuação)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Tabagista									
Sim	257	45 (17,5)	100	17 (17,0)	130	25 (19,2)	27	3 (11,1)	0,592
Não		212 (82,5)		83 (83,0)		105 (80,8)		24 (88,9)	
Etilista §									
Sim	257	57 (22,2)	100	23 (23,0)	130	24 (18,5)	27	10 (37,0)	0,104
Não		200 (77,8)		77 (77,0)		106 (81,5)		17 (63,0)	
Atividade Física #									
Sim	256	91 (35,6)	100	43 (43,0)	130	36 (27,7)	26	12 (46,2)	0,027
Não		165 (64,5)		57 (57,0)		94 (72,3)		14 (53,9)	
Hipertensão Arterial #									
Sim	254	143 (56,3)	98	45 (45,9)	130	83 (63,9)	26	15 (57,7)	0,026
Não		111 (43,7)		53 (54,1)		47 (36,2)		11 (42,3)	
PAS (mmHg)	238	130,0 (120,0; 140,0)	90	130,0 (120,0; 140,0)	122	130,0 (120,0; 140,0)	26	130,0 (120,0; 140,0)	0,416
PAD (mmHg)	238	80,0 (80,0; 80,0)	90	80 (80; 90)	122	80,0 (80,0; 80,0)	26	80,0 (80,0; 82,5)	0,278
Diabetes									
Sim	254	68 (26,8)	98	29 (29,6)	130	34 (26,2)	26	5 (19,2)	0,555
Não		186 (73,2)		69 (70,4)		96 (73,9)		21 (80,8)	
IMC (kg/m)	238	26,3 (23,9; 28,7)	92	26,4 (24,1; 29,1)	120	26,0 (23,7; 28,7)	26	26,7 (24,4; 29,1)	0,913
Obesidade									
Eutrófico	238	82 (34,5)	92	29 (31,5)	120	45 (37,5)	26	8 (30,8)	0,755
Sobrepeso		113 (47,5)		48 (52,2)		53 (44,2)		12 (46,2)	
Obeso		43 (18,1)		15 (16,3)		22 (18,3)		6 (23,1)	

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP.

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Continuação)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Peso (Kg)	243	75,0 (66,0; 83,0)	95	75,0 (67,2; 84,0)	122	74,8 (65,0; 83,0)	26	72,8 (67,3; 79,3)	0,298
Altura (m) #£	239	1,79 (1,64; 1,74)	92	1,70 (1,65; 1,75)	121	1,68 (1,64; 1,73)	26	1,66 (1,59; 1,70)	0,008
Escore-IPSS #£									
Leve		153 (60,7)		85 (86,7)		57 (44,5)		11 (42,3)	
Moderado	252	43 (17,1)	98	10 (10,2)	128	28 (21,9)	26	5 (19,3)	<0,001
Grave		56 (22,2)		3 (3,1)		43 (33,6)		10 (38,5)	
Jato Fraco #£									
Sim		75 (29,4)		9 (9,0)		56 (43,4)		10 (38,5)	
Não	255	180 (70,6)	100	91 (91,0)	129	73 (56,6)	26	16 (61,5)	<0,001
Jato Interrompido #£									
Sim		74 (29,0)		8 (8,0)		55 (42,6)		11 (42,3)	
Não	255	181 (71,0)	100	92 (92,0)	129	74 (57,4)	26	15 (57,7)	<0,001
Jato Afilado #£									
Sim		66 (25,9)		8 (8,0)		49 (38,0)		9 (34,6)	
Não	255	189 (74,1)	100	92 (92,0)	129	80 (62,0)	26	17 (65,4)	<0,001
Esforço Miccional #£									
Sim		64 (25,1)		6 (6,0)		47 (36,4)		11 (42,3)	
Não	255	191 (74,9)	100	94 (94,0)	129	82 (63,6)	26	15 (57,7)	<0,001
Hesitância #£									
Sim		61 (23,9)		5 (5,0)		48 (37,2)		8 (30,8)	
Não	255	194 (76,1)	100	95 (95,0)	129	81 (62,8)	26	18 (69,2)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP.

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Continuação)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Poliaciúria #£									
Sim	255	104 (40,8)	100	18 (18,0)	129	68 (52,7)	26	18 (69,2)	<0,001
Não		151 (59,2)		82 (82,0)		61 (47,3)		8 (30,8)	
Poliúria #£									
Sim	255	79 (31,0)	100	9 (9,0)	129	57 (44,2)	26	13 (50,0)	<0,001
Não		176 (69,0)		91 (91,0)		72 (55,8)		13 (50,0)	
Noctúria #£									
Sim	255	112 (43,9)	100	19 (19,0)	129	79 (61,2)	26	14 (53,9)	<0,001
Não		143 (56,1)		81 (81,0)		50 (38,8)		12 (46,1)	
Disúria #£									
Sim	255	58 (22,8)	100	5 (5,0)	129	46 (35,7)	26	7 (26,9)	<0,001
Não		197 (77,2)		95 (95,0)		83 (64,3)		19 (73,1)	
Urgência #£									
Sim	255	64 (25,1)	100	7 (7,0)	129	50 (38,8)	26	7 (26,9)	<0,001
Não		191 (74,9)		93 (93,0)		79 (61,2)		19 (73,1)	
Dor Suprapúbica #£									
Sim	255	52 (20,4)	100	7 (7,0)	129	38 (29,5)	26	7 (26,9)	<0,001
Não		203 (79,6)		93 (93,0)		91 (70,5)		19 (73,1)	
Sensação de Esvaziamento Incompleto #£									
Sim	255	81 (31,8)	100	10 (10,0)	129	62 (48,1)	26	9 (34,6)	<0,001
Não		174 (68,2)		90 (90,0)		67 (51,9)		17 (65,4)	

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP.

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Continuação)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Gotejamento Pós-miccional #£									
Sim	255	66 (25,9)	100	6 (6,0)	129	47 (36,4)	26	13 (50,0)	<0,001
Não		189 (74,1)		94 (94,0)		82 (63,6)		13 (50,0)	
Hemácias (milhões/mm³) £§	194	4,8 (4,4; 5,1)	66	4,9 (4,5; 5,2)	92	4,8 (4,4; 5,0)	36	4,5 (3,9; 5,0)	0,032
Hematócrito (%) #£	184	42,4 (39,5; 45,0)	59	43,5 (40,9; 46,3)	90	42,2 (39,9; 44,1)	35	40,1 (35,2; 44,2)	0,003
Hemoglobina (g/dL) £§	185	14,2 (13,2; 15,0)	62	14,4 (13,7; 15,4)	87	14,1 (13,2; 14,9)	36	13,5 (11,7; 14,6)	0,012
Leucócitos Totais (mil/mm³)	191	6500 (5200; 8000)	65	6260 (5515; 7075)	91	6440 (5000; 8050)	35	7410 (5140; 9860)	0,161
Plaquetas (mil/mm³) £	189	221 (186; 268)	65	215 (184; 255)	89	220 (180; 272)	35	248 (201; 294)	0,088
TGO/AST (U/L)	127	22,0 (19,0; 27,0)	42	23,0 (19,0; 29,0)	53	21,0 (18,0; 25,5)	32	23,0 (19,0; 28,0)	0,324
TGP/ALP (U/L)	127	21,0 (15,0; 26,0)	42	21 (16,8; 29,3)	52	21,0 (15,3; 25,0)	33	20,0 (15,0; 28,5)	0,669
Glicose (mg/dL)	196	101 (92; 120)	67	100 (93; 127)	91	104 (92; 125)	38	99,50 (90,75; 113)	0,537
Hemoglobina Glicada (%)	109	5,9 (5,4; 6,7)	40	5,9 (5,4; 6,6)	57	6,1 (5,5; 6,8)	12	5,6 (5,2; 5,9)	0,318
Uréia (mg/dL)	190	33,0 (26,0; 43,0)	59	32,0 (24,0; 40,0)	95	33,0 (26,0; 41,0)	36	35,5 (29,3; 47,0)	0,204
Ácido Úrico (mg/dL)	105	5,4 (4,5; 6,7)	36	5,7 (4,8; 7,2)	53	5,4 (4,4; 6,7)	16	4,7 (4,2; 5,9)	0,114
Colesterol Total (mg/dL)	176	193,5 (162,3; 218,0)	67	198,0 (161,0; 227,0)	85	189,0 (167,0; 215,0)	24	200,0 (149,0; 213,3)	0,526
LDL (mg/dL)	166	113,5 (90,3; 137,3)	62	118,5 (90,3; 148,0)	83	111,0 (96,0; 129,0)	21	109,0 (79,0; 137,5)	0,641
HDL (mg/dL)	170	46,5 (38,0; 57,0)	64	45,5 (37,0; 57,0)	85	48,0 (39,0; 57,5)	21	50,0 (36,0; 55,5)	0,769
Triglicerídeos (mg/dL)	162	117,5 (81,0; 174,3)	62	120,5 (92,5; 188,3)	79	113,0 (75,0; 162,0)	21	128,0 (82,0; 226,5)	0,215
PSA Total (ng/mL) #£§	225	2,1 (0,9; 5,7)	71	1,0 (0,6; 1,7)	115	2,5 (1,1; 4,9)	39	14,21 (6,1; 31,8)	<0,001
PSA Livre (ng/mL) #£§	195	0,5 (0,2; 0,9)	69	0,3 (0,2; 0,5)	105	0,5 (0,2; 1,0)	21	1,5 (1,0; 2,7)	<0,001
Peso da Próstata (g) #£	128	42,0 (31,0; 56,0)	25	28,0 (24,5; 37,0)	80	48,6 (36,0; 67,4)	23	36,1 (28,0; 60,0)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP. TGO/AST: transaminase oxalacética/aspartato aminotransferase. TGP/ALT: transaminase glutâmica pirúvica/alanina aminotransferase. LDL (do inglês, *low density lipoprotein*). HDL (do inglês, *high density lipoprotein*).

Tabela 3 - Características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas

(Conclusão)

Parâmetros	n	Total	n	Controle	n	HBP	n	CaP	P*
Alteração na USG #									
Sim	128	113 (88,3)	25	18 (72,0)	80	75 (93,8)	23	20 (87,0)	0,013
Não		15 (11,7)		7 (28,0)		5 (6,3)		3 (13,0)	
Antecedentes Familiares									
Nenhum		134 (53,6)		60 (61,2)		64 (50,8)		10 (38,5)	0,099
CaP		43 (17,2)		14 (14,3)		20 (15,9)		9 (34,6)	
Outros Ca	250	54 (21,6)	98	20 (20,4)	126	29 (23,0)	26	5 (19,2)	
HBP		18 (7,2)		3 (3,1)		13 (10,3)		2 (7,7)	
Outras Doenças		1 (0,4)		1 (1,0)		0 (0)		0 (0)	

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Comparação entre os três grupos: controle, HBP e CaP. Para as variáveis categóricas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP os dados estão dispostos em: n (%). Para as variáveis quantitativas, as colunas Total, Controle, HBP e CaP têm seus dados divididos em quartis: 50 (25; 75). P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05. # - valor de P significativo na análise de controle vs. HBP. £ - valor de P significativo na análise de controle vs. CaP. § - valor de P significativo na análise de HBP vs. CaP. USG: Ultrassonografia prostática.

5. 2. Variantes Genéticas

Todas as variantes genéticas estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

5. 2. 1. Variante AR rs137852578

Na variante AR rs137852578, temos a troca do alelo selvagem A pelo alelo mutado G. Como o gene AR está localizado em uma região do cromossomo X que não é pseudoautosômica (não é homóloga ao cromossomo Y), os indivíduos deste estudo, que são todos do sexo masculino, vão apresentar somente 1 cópia deste gene, podendo ser um alelo mutado ou selvagem. Os resultados da genotipagem indicaram a baixa frequência do alelo mutado (G) nos participantes do estudo. No grupo controle, 99 indivíduos possuíam o alelo selvagem (A), e 2 possuíam o alelo mutado (G). Nesse grupo, a frequência do alelo A foi de 98,0% e do alelo G foi de 2,0% (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência alélica do AR

Alelo	Controle n=101 (%)	HBP n=130 (%)	CaP n=60 (%)
A	99 (98,0)	128 (98,5)	57 (95,0)
G	2 (2,0)	2 (1,5)	3 (5,0)

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Frequência alélica para o AR rs137852578 em número absoluto (n) e porcentagem (%).

Já no grupo HBP, 128 indivíduos apresentavam o alelo selvagem (A) e apenas 2 indivíduos apresentavam o alelo mutado (G). Nesse grupo, a frequência do alelo A foi de 98,5% e do alelo G foi de 1,5% (Tabela 4).

Por fim, no grupo CaP, 57 indivíduos apresentavam o alelo selvagem (A) e 3 indivíduos apresentavam o alelo mutado (G). Nesse grupo, a frequência do alelo A foi de 95,0% e a frequência do alelo G subiu ligeiramente, com 5,0% (Tabela 4). Devido a raridade dessa variante na nossa amostra, não foi possível realizar as análises estatísticas.

5. 2. 2. Variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886

A genotipagem das variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886 foi feita em nossa coorte. No caso da variante *BCL2* rs2279115, temos a troca do alelo selvagem G pelo alelo mutado T. No grupo controle, 37 indivíduos eram homozigotos selvagens (G/G), 43 eram heterozigotos (G/T) e 21 eram homozigotos mutados (T/T). Neste grupo, a frequência do alelo G foi de 57,9% e do alelo T foi de 42,1%. Já no grupo HBP, 54 indivíduos eram homozigotos selvagens (G/G), 52 indivíduos eram heterozigotos (G/T) e 24 eram homozigotos mutados (T/T). Nesse grupo, a frequência do alelo G foi de 61,5% e do alelo T foi de 38,5%. Por fim, no grupo CaP, 28 indivíduos eram homozigotos selvagens (G/G), 22 indivíduos eram heterozigotos (G/T) e 10 indivíduos eram homozigotos mutados (T/T). Nesse grupo, a frequência do alelo G foi de 65,0% e do alelo T foi de 35% (Tabelas 5, 6 e 7).

Já no caso da variante *FTO* rs9939609, temos a troca do alelo selvagem T pelo alelo mutado A. No grupo controle, 32 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 53 eram heterozigotos (A/T) e 16 eram homozigotos mutados (A/A). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 57,9% e do alelo A foi de 42,1%. Já no grupo HBP, 46 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 59 indivíduos eram heterozigotos (A/T) e 25 eram homozigotos mutados (A/A). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 58,1% e do alelo A foi de 41,9%. Por fim, no grupo CaP, 21 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 31 indivíduos eram heterozigotos (A/T) e 8 indivíduos eram homozigotos mutados (A/A). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 60,8% e do alelo A foi de 39,2% (Tabelas 5, 6 e 7).

E, no caso da variante *NKX3-1* rs11781886, temos a troca do alelo selvagem T pelo alelo mutado C. No grupo controle, 47 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 47 eram heterozigotos (C/T) e 7 eram homozigotos mutados (C/C). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 69,8% e do alelo C foi de 30,2%. Já no grupo HBP, 56 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 70 indivíduos eram heterozigotos (C/T) e 4 eram homozigotos mutados (C/C). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 70,0% e do alelo C foi de 30,0%. Por fim, no grupo CaP, 32 indivíduos eram homozigotos selvagens (T/T), 23 indivíduos eram heterozigotos (C/T) e 5

indivíduos eram homocigotos mutados (C/C). Nesse grupo, a frequência do alelo T foi de 72,5% e do alelo C foi de 27,5% (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 5 - Associação das variantes dos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* com HBP

Gene (Polimorfismo)	Controle n= 101(%)	HBP n= 130 (%)	OR (95% IC)	P
<i>BCL2</i> rs2279115				
Genótipo				
GG	37 (36,6)	54 (41,5)	1,00 (Ref.)	-
GT	43 (42,6)	52 (40,0)	0,83 (0,46 - 1,48)	0,526
TT	21 (20,8)	24 (18,5)	0,78 (0,38 - 1,61)	0,505
Alelo				
G	117 (57,9)	160 (61,5)	1,00 (Ref.)	-
T	85 (42,1)	100 (38,5)	0,88 (0,62 - 1,25)	0,462
<i>FTO</i> rs9939609				
Genótipo				
TT	32 (31,7)	46 (35,4)	1,00 (Ref.)	-
AT	53 (52,5)	59 (45,4)	0,77 (0,43 - 1,39)	0,391
AA	16 (15,8)	25 (19,2)	1,09 (0,50 - 2,35)	0,833
Alelo				
T	117 (57,9)	151 (58,1)	1,00 (Ref.)	-
A	85 (42,1)	109 (41,9)	0,99 (0,69 - 1,44)	0,973
<i>NKX3.1</i> rs11781886				
Genótipo				
TT	47 (46,5)	56 (43,1)	1,00 (Ref.)	-
CT	47 (46,5)	70 (53,9)	1,25 (0,73 - 2,14)	0,414
CC	7 (6,9)	4 (3,1)	0,48 (0,13 - 1,74)	0,264
Alelo				
T	141 (69,8)	182 (70,0)	1,00 (Ref.)	-
C	61 (30,2)	78 (30,0)	0,99 (0,63 - 1,55)	0,959

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: OR – Odds ratio, razão de chances. IC – Intervalo de confiança. P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05.

Para investigar a possível associação das variantes nos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* com a HBP, bem como com CaP, foi utilizada a análise de regressão logística binária, (Tabela 5 e 6, respectivamente). No entanto, não foi encontrada nenhuma diferença na distribuição dos genótipos ou alelos entre os grupos.

Tabela 6 - Associação das variantes dos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* com CaP

Gene (Polimorfismo)	Controle n= 101(%)	CaP n= 60 (%)	OR (95% IC)	P
<i>BCL2</i> rs2279115				
Genótipo				
GG	37 (36,6)	28 (46,7)	1,00 (Ref.)	-
GT	43 (42,6)	22 (36,7)	0,68 (0,33 - 1,38)	0,280
TT	21 (20,8)	10 (16,7)	0,63 (0,26 - 1,55)	0,313
Alelo				
G	117 (57,9)	78 (65,0)	1,00 (Ref.)	-
T	85 (42,1)	42 (35,0)	0,77 (0,50 - 1,19)	0,244
<i>FTO</i> rs9939609				
Genótipo				
TT	32 (31,7)	21 (35,0)	1,00 (Ref.)	-
AT	53 (52,5)	31 (51,7)	0,89 (0,44 - 1,81)	0,750
AA	16 (15,8)	8 (13,3)	0,76 (0,28 - 2,10)	0,598
Alelo				
T	117 (57,9)	73 (60,8)	1,00 (Ref.)	-
A	85 (42,1)	47 (39,2)	0,88 (0,54 - 1,42)	0,593
<i>NKX3.1</i> rs11781886				
Genótipo				
TT	47 (46,5)	32 (53,3)	1,00 (Ref.)	-
CT	47 (46,5)	23 (38,3)	0,72 (0,37 - 1,41)	0,335
CC	7 (6,9)	5 (8,3)	1,05 (0,31 - 3,60)	0,939
Alelo				
T	141 (69,8)	87 (72,5)	1,00 (Ref.)	-
C	61 (30,2)	33 (27,5)	0,87 (0,52 - 1,46)	0,597

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: OR – Odd ratio, razão de chances. IC – Intervalo de confiança. P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05.

Para investigar o efeito dessas variantes no possível efeito de progressão de HBP para CaP foi utilizada a análise de regressão logística binária (Tabela 7). No entanto, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Tabela 7 - Análise do papel das variantes dos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* no desenvolvimento de HBP e CaP

Gene (Polimorfismo)	HBP n= 130 (%)	CaP n= 60 (%)	OR (95% IC)	P
<i>BCL2</i> rs2279115				
Genótipo				
GG	54 (41,5)	28 (46,7)	1,00 (Ref.)	-
GT	52 (40,0)	22 (36,7)	0,82 (0,42 - 1,60)	0,555
TT	24 (18,5)	10 (16,7)	0,80 (0,34 - 1,91)	0,621
Alelo				
G	160 (61,5)	78 (65,0)	1,00 (Ref.)	-
T	100 (38,5)	42 (35,0)	0,88 (0,58 - 1,34)	0,549
<i>FTO</i> rs9939609				
Genótipo				
TT	46 (35,4)	21 (35,0)	1,00 (Ref.)	-
AT	59 (45,4)	31 (51,7)	1,15 (0,59 - 2,26)	0,683
AA	25 (19,2)	8 (13,3)	0,70 (0,27 - 1,81)	0,463
Alelo				
T	151 (58,1)	73 (60,8)	1,00 (Ref.)	-
A	109 (41,9)	47 (39,2)	0,89 (0,58 - 1,39)	0,616
<i>NKX3.1</i> rs11781886				
Genótipo				
TT	56 (43,1)	32 (53,3)	1,00 (Ref.)	-
CT	70 (53,9)	23 (38,3)	0,58 (0,30 - 1,09)	0,090
CC	4 (3,1)	5 (8,3)	2,19 (0,55 - 8,74)	0,268
Alelo				
T	182 (70,0)	87 (72,5)	1,00 (Ref.)	-
C	78 (30,0)	33 (27,5)	0,86 (0,51 - 1,47)	0,582

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: Análise de regressão logística binária. SPSS statistics. OR – Odd ratio, razão de chances. IC – Intervalo de confiança. *P* – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05.

No presente estudo também investigamos o efeito das variantes nos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* nas características clínicas do grupo HBP e CaP (Tabela 8 e 9, respectivamente). Para HBP, foi encontrada influência da variante do *FTO* no gotejamento pós-miccional, no qual tivemos um aumento do genótipo TT em indivíduos com o sintoma. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para nenhuma das outras características analisadas.

Tabela 8 - Influência das variantes em características clínicas do grupo HBP

(Continua na próxima página)

Variáveis	n	BCL2 rs2279115				FTO rs9939609				NKX3-1 rs11781886			
		GG n (%)	GT n (%)	TT n (%)	P	TT n (%)	AT n (%)	AA n (%)	P	TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)	P
Jato Fraco													
Sim	56	21 (37,5)	22 (39,3)	13 (23,2)	0,481	20 (35,7)	27 (48,2)	9 (16,1)	0,789	23 (41,0)	31 (55,4)	2 (3,6)	0,878
Não	73	32 (43,9)	30 (41,1)	11 (15,0)		26 (35,6)	32 (43,8)	15 (20,6)		33 (45,2)	38 (52,1)	2 (2,7)	
Jato Interrompido													
Sim	55	25 (45,5)	19 (34,5)	11 (20,0)	0,513	22 (40,0)	23 (41,8)	10 (18,2)	0,658	21 (38,2)	32 (58,2)	2 (3,6)	0,581
Não	74	28 (37,8)	33 (44,6)	13 (17,6)		24 (32,4)	36 (48,6)	14 (19,0)		35 (47,3)	37 (50,0)	2 (2,7)	
Jato Afilado													
Sim	49	18 (36,7)	20 (40,8)	11 (22,5)	0,608	18 (36,7)	24 (49,0)	7 (14,3)	0,607	18 (36,7)	30 (61,2)	1 (2,0)	0,371
Não	80	35 (43,8)	32 (40,0)	13 (16,3)		28 (35,0)	35 (43,8)	17 (21,3)		38 (47,5)	39 (48,8)	3 (3,8)	
Esforço Miccional													
Sim	47	21 (44,7)	18 (38,3)	8 (17,0)	0,816	18 (38,3)	22 (46,8)	7 (14,9)	0,701	20 (42,6)	26 (55,3)	1 (2,1)	0,867
Não	82	32 (39,0)	34 (41,5)	16 (19,5)		28 (34,2)	37 (45,1)	17 (20,7)		36 (43,9)	43 (52,4)	3 (3,7)	
Hesitância													
Sim	48	19 (39,6)	19 (39,6)	10 (20,8)	0,88	18 (37,5)	20 (41,7)	10 (20,8)	0,758	22 (45,8)	25 (52,1)	1 (2,1)	0,824
Não	81	34 (42,0)	33 (40,7)	14 (17,3)		28 (34,6)	39 (48,1)	14 (17,3)		34 (42,0)	44 (54,3)	3 (3,7)	
Polaciúria													
Sim	68	23 (33,8)	32 (47,1)	13 (19,1)	0,175	21 (30,9)	35 (51,5)	12 (17,6)	0,363	29 (42,6)	37 (54,4)	2 (2,9)	0,973
Não	61	30 (49,2)	20 (32,8)	11(18,0)		25 (41,0)	24 (39,3)	12 (19,7)		27 (44,3)	32 (52,5)	2 (3,3)	
Poliúria													
Sim	57	20 (35,1)	28 (49,1)	9 (15,8)	0,192	21 (36,8)	28 (49,1)	8 (14,0)	0,486	27 (47,4)	28 (49,1)	2 (3,5)	0,675
Não	72	33 (45,8)	24 (33,3)	15 (20,8)		25 (34,7)	31 (43,1)	16 (22,2)		29 (40,3)	41 (56,9)	2 (2,8)	

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05.

Tabela 8 - Influência das variantes em características clínicas do grupo HBP

(Conclusão)

Variáveis	n	BCL2 rs2279115			P	FTO rs9939609			P	NKX3-1 rs11781886			P
		GG n (%)	GT n (%)	TT n (%)		TT n (%)	AT n (%)	AA n (%)		TT n (%)	CT n (%)	CC n (%)	
Noctúria													
Sim	79	31 (39,2)	30 (38,0)	18 (22,8)	0,307	28 (35,4)	38 (48,1)	13 (16,5)	0,685	30 (38,0)	47 (59,5)	2 (2,5)	0,226
Não	50	22 (44,0)	22 (44,0)	6 (12,0)		18 (36,0)	21 (42,0)	11 (22,0)		26 (52,0)	22 (44,0)	2 (4,0)	
Disúria													
Sim	46	19 (41,3)	17 (37,0)	10 (21,7)	0,749	20 (43,5)	18 (39,1)	8 (17,4)	0,374	18 (39,1)	27 (58,7)	1 (2,2)	0,650
Não	83	34 (41,0)	35 (42,2)	14 (16,9)		26 (31,3)	41 (49,4)	16 (19,3)		38 (45,8)	42 (50,6)	3 (3,6)	
Urgência													
Sim	50	15 (30,0)	24 (48,0)	11 (22,0)	0,126	17 (34,0)	25 (50,0)	8 (16,0)	0,710	21 (42,0)	27 (54,0)	2 (4,0)	0,881
Não	79	38 (48,1)	28 (35,4)	13 (16,5)		29 (36,7)	34 (43,0)	16 (20,3)		35 (44,3)	42 (53,2)	2 (2,5)	
Dor Suprapúbica													
Sim	38	11 (28,9)	18 (47,4)	9 (23,7)	0,188	13 (34,2)	19 (50,0)	6 (15,8)	0,788	18 (47,4)	20 (52,6)	0 (0)	0,392
Não	91	42 (46,2)	34 (37,4)	15 (16,5)		33 (36,3)	40 (44,0)	18 (19,8)		38 (41,8)	49 (53,8)	4 (4,4)	
Sensação de Esvaziamento Incompleto													
Sim	62	22 (35,5)	27 (43,5)	13 (21,0)	0,454	26 (41,9)	29 (46,8)	7 (11,3)	0,092	22 (35,5)	39 (62,9)	1 (1,6)	0,102
Não	67	31 (46,3)	25 (37,3)	11 (16,4)		20 (29,9)	30 (44,8)	17 (25,4)		34 (50,7)	30 (44,8)	3 (4,5)	
Gotejamento Pós-miccional													
Sim	47	16 (34,0)	21 (44,7)	10 (21,3)	0,466	23 (49,0)	19 (40,4)	5 (10,6)	0,036	19 (40,4)	28 (59,6)	0 (0)	0,228
Não	82	37 (45,1)	31 (37,8)	14 (17,1)		23 (28,0)	40 (48,8)	19 (23,2)		37 (45,1)	41 (50,0)	4 (4,9)	
PSA Total	115	2,7 (1,0; 5,6)	2,4 (1,1; 3,7)	2,6 (1,0; 7,9)	0,774	2,8 (1,7; 4,8)	1,8 (0,8; 4,6)	2,7 (1,4; 6,6)	0,091	2,5 (1,0; 5,4)	2,2 (1,1; 4,1)	2,8 (1,4; -)	0,858
PSA Livre	105	0,7 (0,3; 1,0)	0,5 (0,2; 0,8)	0,6 (0,3; 2,0)	0,113	0,7 (0,3; 1,2)	0,4 (0,2; 0,8)	0,6 (0,5; 1,1)	0,061	0,6 (0,2; 1,0)	0,5 (0,2; 0,8)	0,7 (0,6; -)	0,567
Peso da Próstata (g)	80	49,5 (40,7; 71,8)	48,6 (33,8; 65,3)	42,5 (33,6; 65,5)	0,481	43,5 (35,8; 55,5)	49,0 (34,0; 65,5)	62,1 (43,6; 80,5)	0,108	47,0 (38,0; 73,0)	49,4 (34,3; 63,8)	47,0 (47,0; 47,0)	0,957

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: P – valor de significância, sendo considerado significativo se <0,05.

Tabela 9 - Influência das variantes em características clínicas do grupo CaP

Variáveis	n	<i>BCL2</i> rs2279115				<i>FTO</i> rs9939609				<i>NKX3-1</i> rs11781886			
		GG	GT	TT	<i>P</i>	TT	AT	AA	<i>P</i>	TT	CT	CC	<i>P</i>
PSA Total	39	12,2 (5,3; 23,3)	17,4 (8,3; 87,4)	13,7 (9,3; 43,2)	0,454	20,5 (4,3; 30,8)	12,5 (7,6; 22,6)	15,3 (9,9; 105,0)	0,714	17,3 (8,8; 77,6)	15,6 (5,8; 23,0)	10,6 (4,8; 12,7)	0,265
PSA Livre	21	1,5 (0,6; 2,5)	1,7 (1,0; 21,9)	1,0 (0,9; 10,1)	0,555	1,0 (0,5; 4,8)	1,7 (1,0; 2,9)	1,5 (0,9; 7,3)	0,702	1,7 (0,58; 4,8)	1,5 (1,00; 7,7)	1,0 (1,0; -)	0,749
Peso da Próstata (g)	23	37,0 (25,0; 64,5)	50,9 (31,0; 76,5)	31,2 (28,0; 55,6)	0,646	35,0 (24,5; 61,0)	37,0 (27,0; 60,0)	36,1 (35,0; -)	0,783	40,0 (29,0; 74,4)	35,0 (29,0; 52,0)	43,0 (26,0; -)	0,810

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: *P* – valor de significância, sendo considerado significativo se $<0,05$.

Também foi investigada a influência das variantes nos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1* nas características clínicas do grupo CaP (Tabela 9). Só foram levadas em consideração as características de PSA total, PSA livre e peso da próstata, pois, os dados dos LUTS estavam disponíveis para poucos indivíduos do grupo CaP. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa.

6. Discussão

6. 1. Dados sociodemográficos e clínicos

Em relação aos dados de idade, os resultados indicam uma maior suscetibilidade dos indivíduos mais idosos de desenvolverem HBP e CaP, uma vez que os indivíduos do grupo controle eram mais jovens que os indivíduos dos grupos de caso. A importância do envelhecimento na etiologia dessas doenças já foi citada na introdução deste trabalho e é fortemente sustentada pela literatura (Udensi; Tchounwou, 2016). Isso ocorre por diversos fatores, que envolvem mecanismos hormonais, como acúmulo de variantes e alterações epigenéticas no DNA, mecanismos inflamatórios, entre outros (Udensi; Tchounwou, 2016). Nos dados publicados em 2024, dentre os 1.467.854 casos de CaP, 785.344 eram de indivíduos com idade acima de 70 anos, representando cerca de 53,5% dos casos (Ferlay *et al.*, 2024).

Em relação aos dados de cor da pele/etnia, foi encontrada diferença ao comparar os três grupos (controle, HBP e CaP), bem como ao comparar os grupos controle e HBP e os grupos controle e CaP. A literatura indica que indivíduos afrodescendentes são mais propensos a desenvolver CaP e tem menos chances de sobrevivência, e isso se deve a diferentes condições que envolvem o contexto sociocultural, econômico, genético e outros (Fowke *et al.*, 2008; Udensi; Tchounwou, 2016; Tan; Petrovics; Srivastava, 2018; DeSantis *et al.*, 2019; Moura; Rabelo, 2019; da Silva; de Souza, 2021). No entanto, ao observar os dados na Tabela 3, tivemos um maior percentual, tanto no grupo controle, quanto no grupo CaP, de indivíduos brancos, enquanto no grupo HBP foi de indivíduos pardos. A maior parte dos indivíduos do estudo eram brancos, com a segunda maior parte sendo de indivíduos,

de cor da pele/etnia, preta, e a terceira maior parte de indivíduos pardos. A segunda cor da pele/etnia mais presente em cada um dos grupos foi: preta, para o grupo controle e o grupo HBP; e parda para o grupo CaP. Esses resultados diferem do que foi encontrado na literatura, provavelmente porque a população brasileira é extremamente miscigenada, com a cor da pele/etnia mais predominante sendo a parda, em seguida a branca e só então a preta (IBGE, 2022). Mesmo os indivíduos considerados brancos ou pretos, podem ser descendentes de diferentes etnias, uma vez que a população brasileira possui diversos indivíduos que descendem dos indígenas, dos europeus, principalmente portugueses, e também de africanos (Brasil, 2022). Além disso, os resultados também podem ser influenciados por conta do número de indivíduos no grupo CaP ser menor do que nos outros grupos.

No caso da escolaridade, os dados da literatura confirmam os resultados deste estudo, onde um maior percentual de indivíduos do grupo controle possuía um maior grau de escolaridade em relação aos indivíduos do grupo HBP. Indivíduos com maior grau de escolaridade, são provavelmente indivíduos com maior conhecimento acerca das medidas preventivas e acompanhamento médico (Kalu *et al.*, 2020). Indivíduos com baixa escolaridade, são, na maioria das vezes, de uma população mais pobre, com menos acesso ao conhecimento e aos cuidados médicos (Kalu *et al.*, 2020). Assim, essa pode ser uma possível razão dos fatores que influenciam no risco de desenvolver HBP e até mesmo CaP (Simões; Amaral, 2018; Moura; Rabelo, 2019).

Em um estudo realizado no sul do maranhão, foram avaliados dados de 70 indivíduos diagnosticados com HBP, no qual foi possível perceber que grande parte desses indivíduos tinham baixa escolaridade, com 20,0% sendo de analfabetos, 54,3% que completaram o ensino fundamental e 25,7% que completaram o ensino médio (Santos *et al.*, 2023). Existem ainda estudos de diferentes países que observam, além da escolaridade, outros fatores socioeconômicos que podem estar associados com a HBP (Fowke *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2018; Kalu *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2022). Além disso, mesmo dentre os indivíduos diagnosticados com HBP, os que possuem uma maior escolaridade também possuem uma melhor qualidade de vida em relação ao tratamento dos sintomas (da Silva; de Souza, 2021; Park *et al.*, 2022).

Em relação à atividade física, foi encontrada diferença ao comparar os três grupos, especial devido a diferença entre os grupos controle e HBP. De acordo com

os resultados, o grupo controle é o que possui mais indivíduos que praticam atividade física, e o grupo HBP é o que possui mais indivíduos que não praticam atividade física. Isso sugere uma possível influência da atividade física na redução do risco de desenvolver HBP. Em um estudo brasileiro, foram avaliados os dados de 20.732 indivíduos que foram atendidos no Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo) entre 2008 e 2018 (Pitta *et al.*, 2024). O estudo observou que indivíduos que praticavam atividades físicas tinham menos chances de apresentar os LUTS, que são os sintomas associados à HBP (Pitta *et al.*, 2024). Outros estudos, apresentam resultados similares, associando a atividade física à redução do risco de desenvolver HBP, além disso, a atividade física tem sido vista como uma forma de tratamento para os sintomas da HBP (Platz *et al.*, 1998; Maso *et al.*, 2006; Parsons; Kashfi, 2008; Zhang; Wen; Qi, 2011; Wolin *et al.*, 2015). No estudo de Wang e seus colaboradores (2021), foi avaliado o efeito dos exercícios aeróbicos em um modelo de camundongos obesos com HBP (Wang *et al.*, 2021). Os resultados sugerem que o exercício aeróbico pode aliviar os sintomas da HBP, possivelmente através da regulação de vias de sinalização hormonal e metabólica, como a via AR/androgênio/PI3K/AKT (Wang *et al.*, 2021). Além disso, há estudos que associam o sedentarismo a um maior risco de desenvolver CaP, no entanto, não foi encontrada nenhuma associação neste projeto (Morote *et al.*, 2014; Kok *et al.*, 2018).

Em relação a hipertensão arterial sistêmica, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, indicando uma principal diferença entre os grupos controle e HBP (Tabela 3). Estes resultados entram em concordância com os dados de outros estudos, que têm sugerido uma associação entre a hipertensão arterial sistêmica e a HBP, uma vez que a hipertensão leva a um estado de inflamação crônica, podendo estar envolvida na etiologia da HBP (Zusman, 2004; Zhang; Wen; Qi, 2011; Fu *et al.*, 2024). Ademais, a hipertensão faz parte da síndrome metabólica, que também tem sido associada à HBP (Zusman, 2004; Daher *et al.*, 2023; Fu *et al.*, 2024). Além disso, há relatos de que indivíduos hipertensos acometidos pela HBP, tendem a ter sintomas do trato urinário inferior mais graves do que os indivíduos não hipertensos (Zhang; Wen; Qi, 2011; Hwang *et al.*, 2015). Por fim, de forma interessante, um estudo japonês sugeriu a associação da HBP com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Suzuki *et al.*, 2024).

Quanto aos dados de altura, foi encontrada diferença estatisticamente significativa, principalmente do grupo controle em relação aos grupos de caso. Em relação ao CaP, enquanto existem estudos que sugerem que indivíduos mais altos podem ter um risco aumentado para o desenvolvimento de CaP, outros não encontram associação (Bjerregaard *et al.*, 2016; Khankari *et al.*, 2016; Lophatanamon *et al.*, 2017; Farris *et al.*, 2018; Cui *et al.*, 2024). No estudo de Handelsman e seus colaboradores (2015) foi observado que indivíduos mais baixos tinham menores níveis séricos de testosterona, DHT e E2 (Handelsman *et al.*, 2015). Renehan e seus colaboradores (2004), encontrou associação entre altas concentrações de IGF-1 e o risco aumentado para o CaP, sendo o IGF-1 um hormônio que desempenha um papel importante no crescimento (Renehan *et al.*, 2004). No entanto, enquanto os estudos que encontraram algum tipo de associação relacionam uma maior estatura com o risco de CaP, os resultados deste trabalho discordam disso, uma vez que o grupo com a maior mediana de altura é o grupo controle, enquanto o grupo com a menor mediana de altura é o grupo CaP, e o grupo HBP estando em uma posição intermediária. Pode ser que isso ocorra por conta do número de indivíduos no grupo CaP ser bem menor do que nos outros grupos, ou talvez, por conta de algum mecanismo ainda não conhecido. Em relação à HBP, existem artigos que associam a altura com um risco aumentado para o desenvolvimento da HBP (Gupta *et al.*, 2006; Meng *et al.*, 2019). Em contrapartida, outros artigos não encontram nenhuma relação entre a altura e a HBP, demonstrando uma certa divergência nos resultados (Badmus *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2023).

Em relação ao escore-IPSS e aos sintomas do trato urogenital, ambos parâmetros utilizados para avaliar a gravidade da condição do paciente, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, em especial entre os controles com HBP e CaP. Ao observar os dados da Tabela 3, é possível perceber que o grupo controle foi o que apresentou mais indivíduos com escore-IPSS leve e menos indivíduos com LUTS, enquanto os grupos HBP e CaP tinham mais indivíduos com escore-IPSS grave e mais indivíduos apresentando LUTS, reforçando a grande importância desses parâmetros na avaliação clínica da saúde prostática (Hosseini *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2014; Windisch *et al.*, 2024).

No caso dos dados de hemácias, hematócrito e hemoglobina, ao comparar os três grupos foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 3). Para os

dados de hemácias e hemoglobina, também foi encontrada diferença ao comparar os grupos controle e CaP e os grupos HBP e CaP. Para os dados de hematócrito, foi encontrada diferença ao comparar os grupos controle e HBP e controle e CaP.

De forma geral, anemia normocítica normocrômica é comum em pacientes com câncer, seja por conta de baixos níveis de ferro ou tratamento com quimioterápicos (Ludwig *et al.*, 2004; Madeddu *et al.*, 2018). Há estudos relacionando a contagem de células e outros elementos presentes no sangue com o CaP, uma vez que a testosterona está relacionada à produção de eritropoietina, podendo interferir na contagem de hemácias e nos níveis de hemoglobina, hematócrito e plaquetas, sendo que este último, apresentou diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos controle e CaP. Além disso, o processo inflamatório também é um importante fator que influencia a contagem de células no sangue (George-Gay; Parker, 2003; Ghoshal; Bhattacharyya, 2014; Watts *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2024).

Em relação aos dados de PSA total e livre, foi encontrada diferença em todas as comparações feitas. A partir dos dados da Tabela 3, é possível observar que o grupo controle tinha as menores concentrações de PSA total e livre, e as concentrações de PSA aumentam do grupo controle para o grupo HBP e do grupo HBP para o grupo CaP, sendo este último o grupo com os maiores valores de concentração para PSA total e livre. Isso reforça a grande importância desse fator para o diagnóstico das doenças prostáticas, não eliminando o fato de que somente a alteração nos níveis de PSA não é suficiente para fechar o diagnóstico de CaP ou HBP especificamente, uma vez que o PSA pode ser afetado por diferentes condições (Catalona *et al.*, 1991; Collins *et al.*, 1993; Naito *et al.*, 2012; Herkommer *et al.*, 2020; INCA, 2023).

Para os dados de peso da próstata e alteração na USG, foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos, em especial ao comparar o grupo controle com os grupos de caso. De acordo com os dados da Tabela 3, o grupo controle possui a menor mediana de peso da próstata, enquanto os grupos de caso apresentam medianas bem maiores. Esse resultado já era esperado, uma vez que ambas as doenças se caracterizam por formação tumoral, o que leva a um aumento de tamanho da próstata (Punglia *et al.*, 2006; Ovalle; Nahirney, 2014; Attard *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018; Barry *et al.*, 2017).

De forma interessante, ao observar os dados na Tabela 3, é possível perceber que os dados indicam que o peso da próstata de indivíduos com HBP era maior do que o de indivíduos com CaP. Esse resultado provavelmente ocorre porque o HBP se caracteriza principalmente pela hiperplasia das células prostáticas. Já o CaP, nem sempre causa um aumento generalizado da próstata, principalmente nos estágios iniciais, podendo invadir tecidos adjacentes sem levar a uma grande diferença de tamanho e peso (Punglia *et al.*, 2006; Ovalle; Nahirney, 2014; Attard *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018; Barry *et al.*, 2017).

Ademais, foi encontrada diferença para os dados de etilismo ao comparar os grupos HBP e CaP. Ao verificar a Tabela 3, observa-se que o grupo CaP, possui um maior percentual de indivíduos que consomem álcool, o que corrobora com a literatura, uma vez que o consumo é considerado um fator de risco para o desenvolvimento do câncer (Hong *et al.*, 2020; Rungay *et al.*, 2021). Era esperado que fosse encontrada diferença para os dados de tabagismo e obesidade, uma vez que ambos são fatores de risco e podem contribuir com o desenvolvimento tumoral (Arnott *et al.*, 2004; Sasco; Secretan; Straif, 2004; Balkwill; Charles; Mantovani, 2005; Zhao *et al.*, 2014; Deng *et al.*, 2016; Udensi; Tchounwou, 2016; Caliri; Tommasi; Besaratinia, 2021; Tang *et al.*, 2024). No entanto, não observamos essa relação.

6. 2. Variantes genéticas

6. 2. 1. Variante AR rs137852578

No caso da variante AR rs137852578, apesar da baixa frequência em que essa variante apareceu nesta pesquisa, diversos estudos sugerem que a mesma está relacionada ao CaP resistente ao tratamento, principalmente do medicamento Enzalutamida (Steinestel *et al.*, 2015; Sumiyoshi *et al.*, 2019; Foroni *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2022).

Ao observar dados coletados no banco de dados dbSNP, é possível perceber que a variante AR rs137852578 também é rara em outras populações ou ainda não existem muitos estudos sobre ela (Tabela E. 1) (NCBI, 2025; Phan *et al.*, 2025).

6. 2. 2. Variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886

No presente estudo também foram avaliadas variantes em genes que atuam em diversos processos metabólicos importantes para a regulação e manutenção celular. As variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886, analisadas, foram consideradas polimorfismos devido a sua frequência maior que 1% da coorte. Ao comparar a frequência alélica dos indivíduos em nosso estudo com os dados de populações obtidos através do banco de dados dbSNP, é possível perceber que há uma divergência desses dados entre populações (Tabela E. 2) (NCBI, 2025; Phan *et al.*, 2025). Ademais, observamos que há uma escassez de informações a respeito das populações latino-americanas, com os principais estudos se concentrando na população europeia (NCBI, 2025; Phan *et al.*, 2025).

No presente estudo também investigamos a associação dos polimorfismos com a suscetibilidade a CaP e a HBP. No entanto, nossos resultados não mostraram um papel dessas variantes no desenvolvimento destas patologias. No entanto, ao investigarmos o papel da variante do *FTO* rs9939609 com relação aos LUTS, observamos que este influenciava o gotejamento pós-miccional. Esse achado é inédito na literatura, visto que não há relatos a respeito da investigação do *FTO* com hiperplasia benigna prostática. De forma interessante, observamos que o genótipo selvagem era um fator de risco para o desenvolvimento dos sintomas de HBP. No entanto, o papel desta variante foi investigado em relação ao desenvolvimento de CaP sugerindo que a presença do alelo mutado (A) pode estar relacionado com a progressão da doença (Lewis *et al.*, 2010; Salgado-Montilla *et al.*, 2017). Mais estudos são necessários para a compreensão deste achado em outras populações e com maior tamanho amostral.

Com relação a variante presente no gene *BCL2* (rs227915), nossos resultados não mostraram uma associação com as doenças estudadas, bem como seus traços e sintomas relacionados. Na literatura, alguns estudos apontam que a presença do genótipo mutado está associada a um prognóstico negativo e uma menor chance de sobrevivência no CaP, enquanto outros não encontram associação (Renner *et al.*, 2017; de Souza *et al.*, 2022; Furini *et al.*, 2023).

Renner e seus colaboradores (2017) realizaram a genotipagem de amostras de 701 indivíduos participantes de um estudo prévio na Áustria (Renner *et al.*, 2017). No estudo anterior, indivíduos com CaP que estavam recebendo tratamento de radioterapia e terapia de privação de andrógenos foram acompanhados durante o período de 1 mês a 245 meses (Renner *et al.*, 2017). Informações como idade no diagnóstico e data do falecimento, por conta do CaP ou por conta de outras causas, foram utilizadas para investigar a possível associação da variante *BCL2* rs2279115 com esses fatores (Renner *et al.*, 2017). Este estudo sugeriu o genótipo CC como associado de forma recessiva a menores chances de sobrevivência e pior resposta ao tratamento de terapia de privação de andrógenos. Indivíduos heterozigotos tiveram resultados parecidos com os homozigotos AA (Renner *et al.*, 2017).

Apesar de não termos encontrado nenhuma associação, ao observar os dados dos indivíduos com o genótipo para a variante *BCL2* rs2279115 GG no grupo HBP, é possível perceber que as medianas desses indivíduos para PSA total, PSA livre e peso da próstata são maiores do que a dos indivíduos com o genótipo GT e TT (Tabela 8).

No estudo de Lawisch e seus colaboradores (2022), foi feita genotipagem da variante *BCL2* rs2279115 em 348 indivíduos brasileiros, sendo 123 com CaP, 143 com HBP e 82 controles (Lawisch *et al.*, 2022). Os resultados demonstraram que indivíduos do grupo controle com o genótipo CC, apresentaram menores níveis de PSA e menor volume prostático, sugerindo o genótipo CC como um fator de proteção (Lawisch *et al.*, 2022).

Em outro estudo, de Souza e seus colaboradores (2022), fizeram genotipagem da variante *BCL2* rs2279115 em brasileiros, sendo 283 indivíduos com CaP e 283 indivíduos saudáveis (de Souza *et al.*, 2022). Inicialmente, não foi encontrada associação entre a variante *BCL2* e o CaP. No entanto, ao comparar essa variante com as características de histórico familiar e dados clínico patológicos, o genótipo AA e AC foram associados a um maior risco de desenvolver CaP e a um pior prognóstico. Esses resultados são diferentes dos observados por Renner e seus colaboradores (2017) (Renner *et al.*, 2017; de Souza *et al.*, 2022). Além disso, este estudo também investigou a variante *NKX3-1* rs11781886, e constatou que a sua associação com a

variante no gene *BCL2* rs2279115, levava a uma maior suscetibilidade ao CaP (de Souza *et al.*, 2022).

Já para Furini e seus colaboradores (2023), ao genotipar 197 indivíduos brasileiros com CaP que passaram por prostatectomia radical, não foi encontrada associação da variante *BCL2* rs2279115 com a doença (Furini *et al.*, 2023). Dessa forma, observa-se que mesmo dentro da população brasileira, os dados apresentam divergência, reforçando a necessidade de mais estudos para compreender o papel da *BCL2* rs2279115 no CaP e na HBP.

Por fim, no caso da variante *NKX3-1* rs11781886, a expressão do gene *NKX3-1* é reduzida, e alguns estudos associam essa variante com o aumento da suscetibilidade para o CaP (Akamatsu *et al.*, 2010; Martinez *et al.*, 2014; de Souza *et al.*, 2022). O estudo realizado por Akamatsu e seus colaboradores (2010) sugeriram que o alelo C estaria relacionada a uma menor expressão do gene *NKX3-1* (Akamatsu *et al.*, 2010). A baixa expressão desse gene poderia levar ao desenvolvimento tumoral, uma vez que este está envolvido no auxílio de enzimas de reparo de DNA, na proteção contra o estresse oxidativo e a regulação da proliferação das células prostáticas (Mayeur *et al.*, 2005; Ouyang *et al.*, 2005; Erbaykent-Tepedelen *et al.*, 2011; Bowen *et al.*, 2013; Song; Bowen; Gelmann, 2013; Johnson *et al.*, 2018).

Martinez e seus colaboradores (2014), realizaram a genotipagem da variante *NKX3-1* em 1.866 indivíduos com CaP e 3.135 indivíduos controle, de origem dos Estados Unidos da América, Canadá e Porto-Rico (Martinez *et al.*, 2014). Os resultados indicaram uma associação com o aumento nos níveis de PSA e foi encontrada associação ao risco de CaP para indivíduos que tomavam suplementação de vitamina E ou Selênio (Martinez *et al.*, 2014). Os mecanismos por trás desses resultados ainda não foram esclarecidos (Martinez *et al.*, 2014).

O estudo de Souza e seus colaboradores (2022) demonstrou resultados que sugerem que o genótipo *NKX3-1* rs11781886 CT e CC, estão associados a um maior risco de CaP e a um pior prognóstico, principalmente quando associada ao genótipo AA e AC da variante *BCL2* rs2279115 (de Souza *et al.*, 2022). Esses resultados são diferentes dos observados no nosso estudo, nos quais não encontramos associação entre a variante *NKX3-1* rs11781886 e o CaP ou HBP.

Embora exista uma escassez de resultados em relação a HBP, acreditamos que diversas pesquisas estejam sendo desenvolvidas envolvendo a influência de fatores genéticos no desenvolvimento da hiperplasia benigna prostática, para que tenhamos uma melhor compreensão do envolvimento do *NKX3-1* na fisiologia da próstata.

7. Limitações do estudo

A principal dificuldade do estudo está relacionada a ausência de parte dos dados de alguns participantes, como informações sociodemográficas, aspectos clínicos e exames bioquímicos. Além disso, tivemos um tamanho amostral reduzido para participantes com CaP, o que pode ser um indicativo da baixa adesão da população masculina ao acompanhamento médico e realização de exames de rotina. Por fim, o presente estudo não realizou análise de ancestralidade, o que teria sido de grande importância, visto a grande miscigenação e diversidade da população brasileira.

8. Conclusão

Ao analisar os parâmetros sociodemográficos, clínicos e bioquímicos dos participantes, foram encontradas diferenças entre o grupo controle e CaP e HBP. Foi possível observar diversos elementos que podem de fato influenciar no desenvolvimento de CaP e HBP. Os resultados reforçam o que já vem sendo dito na literatura a respeito da relação do envelhecimento com o desenvolvimento de HBP e CaP. No caso da cor da pele/etnia, apesar de ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa, é preciso levar em conta a intensa miscigenação da população brasileira.

Além disso, os resultados sugerem uma associação entre a baixa escolaridade, falta de atividade física e HAS ao desenvolvimento de HBP. Os resultados também reforçam a importância do escore-IPSS, dos LUTS, da dosagem sérica do PSA total e livre e do peso da próstata no diagnóstico de doenças próstáticas. Também é sugerida uma associação entre o etilismo e o CaP.

Ademais, foi realizada a genotipagem das amostras para as variantes *AR* rs137852578, *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886. Os resultados sugerem que o *AR* rs137852578 é raro em nossa amostra.

Não foi encontrada associação entre as variantes avaliadas neste estudo e a suscetibilidade para o CaP e a HBP. Ao investigar o efeito das variantes *BCL2* rs2279115, *FTO* rs9939609 e *NKX3-1* rs11781886 nas características clínicas do grupo HBP e CaP, foram observados resultados que sugerem uma relação entre o sintoma de gotejamento pós-miccional e a variante *FTO* rs9939609. Estudos com amostras maiores são necessários para esclarecer essa relação e confirmar os achados deste trabalho.

Acreditamos que os resultados encontrados auxiliam na geração de dados a respeito da influência de variantes genéticas na suscetibilidade ao CaP e a HBP na população do Rio de Janeiro.

9. Referência Bibliográfica

AKAMATSU, S. *et al.* A functional variant in NKX3.1 associated with prostate cancer susceptibility down-regulates NKX3.1 expression. **Human molecular genetics**, v. 19, n. 21, p. 4265-4272, 2010.

ALARCÓN, C. R. *et al.* HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. **Cell**, v. 162, n. 6, p. 1299-1308, 2015.

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2017.

ANDERSEN, M. K. *et al.* Physical Activity and Insulin Sensitivity Independently Attenuate the Effect of *FTO* rs9939609 on Obesity. **Diabetes care**, v. 46, n. 5, p. 985-992, 2023.

ANDERSON, D. C. Sex-hormone-binding globulin. **Clinical Endocrinology**, n. 3, p. 69-96, 1974.

ANDERSON, M. A.; HUANG, D.; ROBERTS, A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. **Seminars in Hematology**, v. 51, n. 3, p. 219-227, 2014.

ASHKENAZI, A. *et al.* From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 16, p. 273-284, 2017.

ARNOTT, C. H. *et al.* Expression of both TNF-alpha receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development. **Oncogene**, v. 23, n. 10, p. 1902-1910, 2004.

ATTARD, G. *et al.* Prostate Cancer. **The Lancet**, v.387, p.70-82, 2016.

BADMUS, T. A. *et al.* Benign prostate hyperplasia: average volume in southwestern Nigerians and correlation with anthropometrics. **The Nigerian postgraduate medical journal**, v. 19, n. 1, p. 15-18, 2012.

BALK, S. P. Androgen receptor as a target in androgen-independent prostate cancer. **Urology**, v. 60, n. 3, p. 132-138, 2002.

BALKWILL, F.; CHARLES, K. A.; MANTOVANI, A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. **Cancer Cell**, v. 7, n. 3, p. 211-217, 2005.

BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL (BNDES). **Envelhecimento e transição demográfica**. Brasil, 2017. Disponível em: <<https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/conhecimento/noticias/noticia/envelhecimento-transicao-demografica>>. Acesso em: 10 de março de 2024.

BARRY, M. J. *et al.* The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. **The Journal of urology**, v. 197, n. 2S, p. S189-S197, 2017.

BASSIK, M. C. *et al.* Phosphorylation of BCL-2 regulates ER Ca²⁺ homeostasis and apoptosis. **The EMBO Journal**, v. 23, n. 5, p. 1207-1216, 2004.

BENEDICT, C. *et al.* Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults. **Diabetes**, v. 63, n. 11, p. 3955-3959, 2014.

BERKOVITZ, G. D.; BROWN, T. R.; MIGEON, C. J. Androgen receptors. **Clinics in endocrinology and metabolism**, v. 12, n. 1, p. 155-173, 1983.

BHATIA-GAUR, R. *et al.* Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. **Genes & development**, v. 13, n. 8, p. 966-977, 1999.

BIOLCHI, V. *et al.* Androgen receptor GGC polymorphism and testosterone levels associated with high risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **Molecular biology reports**, v. 40, n. 3, p. 2749-2756, 2013.

BJERREGAARD, L. G. *et al.* Childhood height, adult height, and the risk of prostate cancer. **Cancer causes & control**, v. 27, n. 4, p. 561-567, 2016.

BORDIN, D. L. *et al.* DNA alkylation damage and autophagy induction. **Mutation research**, v. 753, n. 2, p. 91-99, 2013.

BOUZIANE, M. *et al.* Repair of DNA alkylation damage. **Acta biochimica Polonica**, v. 45, n. 1, p. 191-202, 1998.

BOWEN, C. *et al.* Functional activation of ATM by the prostate cancer suppressor NKX3.1. **Cell reports**, v. 4, n. 3, p. 516-529, 2013.

BOWEN, C. *et al.* Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. **Cancer research**, v. 60, n. 21, p. 6111-6115, 2000.

BOWEN, C. *et al.* NKX3.1 homeodomain protein binds to topoisomerase I and enhances its activity. **Cancer research**, v. 67, n. 2, p. 455-464, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 25 de março de 2025.

BRASIL. Ministério das Relações Exteriores. **Etnias e miscigenação**. Brasília, DF: Ministério das Relações Exteriores, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/mre/pt-br/embaixada-porto-principe/porto-principe-arquivos/portugues/o-brasil/etnias-e-miscigenacao>>. Acesso em: 25 de março de 2025.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 2, p. 1-35, 2024.

CABRAL, D. F. *et al.* Rarity of DNA sequence alterations in the promoter region of the human androgen receptor gene. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 37, n. 12, p. 1789-1794, 2004.

CALIRI, A. W.; TOMMASI, S.; BESARATINIA, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation research/Reviews in mutation research**, v. 787, p. 108365, 2021.

CATALONA, W. J. *et al.* Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **The New England journal of medicine**, v. 324, n. 17, p. 1156-1561, 1991.

CENTENERA, M. M. *et al.* Minireview: The contribution of different androgen receptor domains to receptor dimerization and signaling. **Molecular endocrinology**, v. 22, n. 11, p. 2373-2382, 2008.

CHEN, Y. *et al.* m6A mRNA methylation regulates testosterone synthesis through modulating autophagy in Leydig cells. **Autophagy**, v. 17, n. 2, p. 457-475, 2021.

CHUGHTAI, B. *et al.* Benign prostatic hyperplasia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 16031, 2016.

CLAUSSNITZER, M. *et al.* FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 10, p. 895-907, 2015.

COLLINS, G. N. *et al.* Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. **British journal of urology**, v. 71, n. 4, p. 445-450, 1993.

COLOMBEL, M. *et al.* Zonal variation of apoptosis and proliferation in the normal prostate and in benign prostatic hyperplasia. **British journal of urology**, v. 82, n. 3, p. 380-385, 1998.

CUI, H. *et al.* Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses. **PLoS medicine**, v. 21, n. 3, p. e1004362, 2024.

CUI, Q. *et al.* m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. **Cell Reports**, v. 18, n. 11, p. 2622-2634, 2017.

CUNHA, G. R. *et al.* Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 92, n. 4, p. 221-236, 2004.

DAHER, M. *et al.* Benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome; prevalence and association: a cross-sectional study in Syria. **BMC urology**, v. 23, n. 1, p. 187, 2023.

DA SILVA, M. H.; DE SOUZA, J. A. Vulnerabilidade de pacientes com hiperplasia prostática tratados com dutasterida e finasterida. **Revista Bioética**, v. 29, n. 2, p. 394-400, 2021.

DELANEY, J. C. *et al.* AlkB reverses etheno DNA lesions caused by lipid oxidation in vitro and in vivo. **Nature structural & molecular biology**, v. 12, n. 10, p. 855-860, 2005.

DENG, T. *et al.* Obesity, Inflammation, and Cancer. **Annual review of pathology**, v. 11, p. 421-449, 2016.

DESANTIS, C. E. *et al.* Cancer statistics for African Americans, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 3, p. 211-233, 2019.

DE NÓBREGA, M. *et al.* Association of polymorphisms of *PTEN*, *AKT1*, *PI3K*, *AR*, and *AMACR* genes in patients with prostate cancer." **Genetics and molecular biology**, v. 43, n. 3, 2020.

DE SOUZA, M. R. *et al.* Polymorphic variants of the *CASP3*, *CASP9*, *BCL-2* and *NKX3-1* genes as candidate markers for prostate cancer susceptibility and poor prognosis. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 9, p. 9079-9087, 2022.

DOMINISSINI, D. *et al.* Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. **Nature**, v. 485, n. 7397, p. 201-206, 2012.

DOS SANTOS, M. *et al.* Androgen receptor CAG repeat polymorphism in prostate cancer from a Brazilian population. **Cancer detection and prevention**, v. 27, n. 5, p. 321-326, 2003.

DOS SANTOS, R. M. *et al.* Genotyping of *AR* and PSA polymorphisms in a patient with Klinefelter syndrome, non-Hodgkin lymphoma, and adenocarcinoma of the prostate. **Cancer genetics and cytogenetics**, v. 153, n. 2, p. 165-169, 2004.

DOS SANTOS, R. M. *et al.* PSA and androgen-related gene (*AR*, *CYP17*, and *CYP19*) polymorphisms and the risk of adenocarcinoma at prostate biopsy. **DNA and cell biology**, v. 27, n. 9, p. 497-503, 2008.

EELES, R. A. *et al.* Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. **Nature genetics**, v. 45, n. 4, p. 385-391, 2013.

EELES, R. A. *et al.* Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. **Nature genetics**, v. 41, n. 10, p. 1116-1121, 2009.

EGAN, K. B. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. **Urologic clinics of North America**, v. 43, n. 3, p. 289-297, 2016.

ERBAYKENT-TEPEDELEN, B. *et al.* NKX3.1 contributes to S phase entry and regulates DNA damage response (DDR) in prostate cancer cell lines. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 414, n. 1, p. 123-128, 2011.

FARRIS, M. S. *et al.* Anthropometric measurements and survival after a prostate cancer diagnosis. **British journal of cancer**, v. 118, n. 4, p. 607-610, 2018.

FERLAY, J. *et al.* **Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1)**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/today>>. Acesso em: 10 de abril de 2024.

FENG, Q.; HE, B. Androgen receptor signaling in the development of castration-resistant prostate cancer. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 858, 2019.

FORONI, C. *et al.* When Less Is More: Specific Capture and Analysis of Tumor Exosomes in Plasma Increases the Sensitivity of Liquid Biopsy for Comprehensive Detection of Multiple Androgen Receptor Phenotypes in Advanced Prostate Cancer Patients. **Biomedicines**, v. 8, n. 5, p. 131, 2020.

FOWKE, J. H. Race and Socioeconomic Status are Independently Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. **The Journal of Urology**, v. 180, n. 5, p. 2091-2096, 2008.

FU, X. *et al.* Association between metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: The underlying molecular connection. **Life sciences**, v. 358, p. 123192, 2024.

FUJITA, K.; NONOMURA, N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. **The world journal of men's health**, v. 37, n. 3, p. 288-295, 2019.

FURINI, H. H. *et al.* An MGMT Allelic Variant Can Affect Biochemical Relapse in Prostate Cancer Patients. **Anticancer research**, v. 43, n. 1, p. 369-379, 2023.

GERKEN, T. *et al.* The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. **Science**, v. 318, n. 5855, p. 1469-1472, 2007.

GEORGE-GAY, B.; PARKER, K. Understanding the complete blood count with differential. **Journal of perianesthesia nursing**, v. 18, n. 2, p. 96-114, 2003.

GHOSHAL, K.; BHATTACHARYYA, M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. **The Scientific World Journal**, v. 2014, n. 781857, 2014.

GROSSMANN, M. E.; HUANG, H.; TINDALL, D. J. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 22, p. 1687-1697, 2001.

GUAN, A.; WONG, J. Targeting RNA modifications with pharmacological agents: New frontiers in cancer therapy. **Cancer medicine**, v. 13, n. 7, p. e6989, 2024.

GUPTA, A. *et al.* Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. **Urology**, v. 68, n. 6, p. 1198-1205, 2006.

HAIMAN, C. A. *et al.* Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. **PLoS genetics**, v. 7, n. 5, p. e1001387, 2011.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.

HANDELSMAN, D. J. *et al.* Age-specific population centiles for androgen status in men. **European journal of endocrinology**, v. 173, n. 6, p. 809-817, 2015.

HARDWICK, J. M.; SOANE, L.; Multiple functions of BCL-2 family proteins. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 5, n. 2, p. a008722-a008722, 2013.

HARRISON, P. W. *et al.* Ensembl 2024 (version 113). **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. D1, p. D891-D899, 2024.

HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. Androgen receptor in prostate cancer. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 2, p. 276-308, 2004.

HERKOMMER, K. *et al.* MP75-05 Effect of sexual behavior on prostate-specific antigen levels in middle-aged men screened for prostate cancer: results from the probase trial. **Journal of Urology**, v. 203, n. 4, p. e1143, 2020.

HILLEBRAND, A. C. *et al.* Androgen receptor isoforms expression in benign prostatic hyperplasia and primary prostate cancer. **PloS one**, v. 13, n. 7, p. e0200613, 2018.

HIROSE, Y. *et al.* Evaluation of the DNA Alkylation Properties of a Chlorambucil-Conjugated Cyclic Pyrrole-Imidazole Polyamide. **Chemistry**, v. 27, n. 8, p. 2782-2788, 2021.

HONG, S. *et al.* Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2188, 2020.

HOSSEINI, M. *et al.* Sensitivity and specificity of international prostate symptom score (IPSS) for the screening of Iranian patients with prostate cancer. **Acta medica Iranica**, v. 49, n. 7, p. 451-455, 2011.

HUANG, H.; WENG, H.; CHEN, J. m⁶A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer. **Cancer cell**, v. 37, n. 3, p. 270-288, 2020.

HUANG, M. *et al.* Comparison of the predictive value of anthropometric indicators for the risk of benign prostatic hyperplasia in southern China. **Asian journal of andrology**, v. 25, n. 2, p. 265-270, 2023.

HUMPHREY, P. A. *et al.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. **European urology**, v. 70, n. 1, p. 106-119, 2016.

HWANG, E. C. *et al.* Men with Hypertension are More Likely to Have Severe Lower Urinary Tract Symptoms and Large Prostate Volume. **Lower urinary tract symptoms**, v. 7, n. 1, p. 32-36, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características gerais dos moradores 2020-2021**. Brasil: IBGE, 2022. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101957>>. Acesso em: 05 de setembro de 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população por sexo e idade no Brasil 2000–2060**. Brasil: IBGE, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estatísticas de câncer**. Brasil, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Acesso em: 19 de setembro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Câncer de próstata**. Brasil, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>>. Acesso em: 09 de março de 2024.

ITTMANN, M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 5, 2018.

JIA, G. *et al.* N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. **Nature chemical biology**, v. 7, n. 12, p. 885-887, 2011.

JIA, G. *et al.* Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. **FEBS letters**, v. 582, n. 23-24, p. 3313-3319, 2008.

JIAO, Y. *et al.* The Fto Gene Regulates the Proliferation and Differentiation of Pre-Adipocytes in Vitro. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p. 102, 2016.

JOHNSON, T. E. *et al.* Homeodomain Proteins Directly Regulate ATM Kinase Activity. **Cell reports**, v. 24, n. 6, p. 1471-1483, 2018.

KALU, O. *et al.* Knowledge Of Benign Prostatic Hyperplasia And Ultrasound Screening Among Non-Academic Males Of A University Community In Enugu, South-East, Nigeria. **European Journal of Medical and Health Sciences**, v. 2, n. 3, 2020.

KGATLE, M. M. *et al.* Prostate cancer: epigenetic alterations, risk factors, and therapy. **Prostate cancer**, v. 2016, 2016.

KHAN, A. *et al.* Structural and molecular insights into the mechanism of resistance to enzalutamide by the clinical mutants in androgen receptor (AR) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. **International journal of biological macromolecules**, v. 218, p. 856-865, 2022.

KHANKARI, N. K. *et al.* Association between Adult Height and Risk of Colorectal, Lung, and Prostate Cancer: Results from Meta-analyses of Prospective Studies and Mendelian Randomization Analyses. **PLoS medicine**, v. 13, n. 9, p. e1002118, 2016.

KOK, V. C. *et al.* Association Between Erectile Dysfunction and Subsequent Prostate Cancer Development: A Population-Based Cohort Study With Double Concurrent Comparison Groups. **American journal of men's health**, v. 12, n. 5, p. 1492-1502, 2018.

KÖNIG, J. *et al.* iCLIP reveals the function of hnRNP particles in splicing at individual nucleotide resolution. **Nature structural & molecular biology**, v. 17, n. 7, p. 909-915, 2010.

KORKMAZ, K. S. *et al.* Full-length cDNA sequence and genomic organization of human NKX3A - alternative forms and regulation by both androgens and estrogens. **Gene**, v. 260, n. 1-2, p. 25-36, 2000.

KUASNE, H. *et al.* Polymorphisms in the AR and PSA genes as markers of susceptibility and aggressiveness in prostate cancer. **Cancer investigation**, v. 28, n. 9, p. 917-924, 2010.

KYPRIANOU, N.; TU, H.; JACOBS, S. C. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. **Human pathology**, v. 27, n. 7, p. 668-675, 1996.

LAWISCH, G. K. *et al.* The role of FASL, BCL-2 and BAX polymorphisms in brazilian patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **Molecular biology reports**, v. 49, n. 10, p. 9445-9451, 2022.

LAWRENTSCHUK, N.; PTASZNIK, G.; ONG, S. **Benign Prostate Disorders**. National Library of Medicine, 2021. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279008/>>. Acesso em: 17 de fevereiro de 2025.

LEI, Q. *et al.* NKX3.1 stabilizes p53, inhibits AKT activation, and blocks prostate cancer initiation caused by PTEN loss. **Cancer cell**, v. 9, n. 5, p. 367-378, 2006.

LEVINE, M.; HOEY, T. Homeobox proteins as sequence-specific transcription factors. **Cell**, v. 55, n. 4, p. 537-540, 1988.

LEWIS, S. J. *et al.* Associations between an obesity related genetic variant (FTO rs9939609) and prostate cancer risk. **PloS one**, v. 5, n. 10, 2010.

LI, D. Q. *et al.* FTO demethylates YAP mRNA promoting oral squamous cell carcinoma tumorigenesis. **Neoplasma**, v. 69, n. 1, p. 71-79, 2022.

LI, X. *et al.* Long-term follow-up of International Prostate Symptom Score (IPSS) in men following prostate brachytherapy. **World journal of urology**, v. 32, n. 4, p. 1061-1066, 2014.

LI, Z. *et al.* FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N6-Methyladenosine RNA Demethylase. **Cancer Cell**, v. 31, n. 1, p. 127-141, 2017.

LIN, Y. *et al.* Tumor suppressor miRNA-204-5p promotes apoptosis by targeting BCL2 in prostate cancer cells. **Asian journal of surgery**, v. 40, n. 5, p. 396-406, 2017.

LIN, Z. *et al.* N6-methyladenosine demethylase FTO enhances chemo-resistance in colorectal cancer through SIVA1-mediated apoptosis. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 2, p. 517-534, 2023.

LIU J. *et al.* A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. **Nature Chemical Biology**, v. 10, n. 2, p. 93-95, 2014.

LIU, J. *et al.* m6A demethylase FTO facilitates tumor progression in lung squamous cell carcinoma by regulating MZF1 expression. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 502, n. 4, p. 456-464, 2018.

LIU, N. *et al.* N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. **Nature**, v. 518, n. 7540, p. 560-564, 2015.

LOPHATANANON, A. *et al.* Height, selected genetic markers and prostate cancer risk: results from the PRACTICAL consortium. **British journal of cancer**, v. 117, n. 5, p. 734-743, 2017.

LORUSSO, G.; RÜEGG, C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. **Histochemistry and cell biology**, v. 130, n. 6, p. 1091-1103, 2008.

LUDWIG, H. *et al.* The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. **European journal of cancer**, v. 40, n. 15, p. 2293-2306, 2004.

MACLENNAN, G. T. *et al.* The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow up study. **The Journal of urology**, v. 176, n. 3, p. 1012-1016, 2006.

MADEDDU, C. *et al.* Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. **Frontiers in physiology**, v. 9, n. 1294, 2018.

MAGNO, F. C. *et al.* Influence of FTO rs9939609 polymorphism on appetite, ghrelin, leptin, IL6, TNF α levels, and food intake of women with morbid obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 11, p. 199-207, 2018.

MARTINEZ, E. E. *et al.* A functional variant in NKX3.1 associated with prostate cancer risk in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). **Cancer prevention research**, v. 7, n. 9, p. 950-957, 2014.

MASO, L. D. *et al.* Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia. **International journal of cancer**, v. 118, n. 10, p. 2632-2635, 2006.

MAYEUR, G. L. *et al.* Ku Is a Novel Transcriptional Recycling Coactivator of the Androgen Receptor in Prostate Cancer Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 11, p. 10827-10833, 2005.

MENG, J. *et al.* Age, height, BMI and FBG predict prostate volume in ageing benign prostatic hyperplasia: Evidence from 5285 patients. **International journal of clinical practice**, v. 73, n. e13438, p. 1-9, 2019.

MERCIER, C.; ALFSEN, A.; BAUWEU, E-E. A testosterone binding globulin. In: SECOND SYMPOSIUM ON STEROID HORMONES, 2., 1965, Ghent. Proceedings of the Second Symposium on Steroid Hormones. Amsterdam: **Excerpta Medica International Congress Series**, 1966. p. 212.

MEYER, K. D. *et al.* Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. **Cell**, v. 149, n. 7, p. 1635-1646, 2012.

MINUTOLI, L. *et al.* Apoptotic Pathways Linked to Endocrine System as Potential Therapeutic Targets for Benign Prostatic Hyperplasia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1311, 2016.

MOROTE, J. *et al.* Sedentarism and overweight as risk factors for the detection of prostate cancer and its aggressiveness. **Actas urológicas españolas**, v. 38, n. 4, p. 232-237, 2014.

MOURA, F. V.; RABELO, J. B. Aspectos Socioculturais que envolvem o Câncer de Próstata na Ótica dos Usuários e Assistentes Sociais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 65, n. 2, p. e-05125, 2019.

MURTHI, P. *et al.* Homeobox genes and down-stream transcription factor PPAR γ in normal and pathological human placental development. **Placenta**, v. 34, n. 4, p. 299-309, 2013.

NAITO, M. *et al.* Association of obesity and diabetes with serum prostate-specific antigen levels in Japanese males. **Nagoya journal of medical Science**, v. 74, n. 3-4, p. 285-292, 2012.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). National Cancer Institute. SEER Training Modules. Prostate Cancer: **Morphology & Grade**. Estados Unidos da América, 2025. Disponível em: <<https://training.seer.cancer.gov/prostate/abstract-code-stage/morphology.html>>. Acesso em: 07 de março de 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Gene: NCBI Gene database. Bethesda, MD: National Library of Medicine, [s.d.]. 2025. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>>. Acesso em: 16 de março de 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. dbSNP: NCBI dbSNP database. Bethesda, MD: National Library of Medicine, [s.d.]. 2025. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>>. Acesso em: 9 de março de 2025.

NETO, B. S. *et al.* Polymorphic CAG and GGC repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: analysis of a Brazilian population. **Cancer investigation**, v. 26, n. 1, p. 74-80, 2008.

NÜCKEL, H. *et al.* Association of a novel regulatory polymorphism (-938C>A) in the *BCL2* gene promoter with disease progression and survival in chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 109, n. 1, p. 290-297, 2007.

OING, C. *et al.* BCL2-overexpressing prostate cancer cells rely on PARP1-dependent end-joining and are sensitive to combined PARP inhibitor and radiation therapy. **Cancer letters**, v. 423, p. 60-70, 2018.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. **Netter Bases da Histologia**. 2. Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2014.

OUYANG, X. *et al.* Loss-of-function of Nkx3.1 promotes increased oxidative damage in prostate carcinogenesis. **Cancer research**, v. 65, n. 15, p. 6773-6779, 2005.

PAPACHRISTODOULOU, A. *et al.* NKX3.1 Localization to Mitochondria Suppresses Prostate Cancer Initiation. **Cancer Discovery**, v. 11, n. 9, p. 2316-2333, 2021.

PARK, M. *et al.* Association between the symptoms of benign prostatic hyperplasia and social disparities: Does social capital promote prostate health?. **Andrologia**, v. 50, n. 10, p. e13125, 2018.

PARK, S. *et al.* Factors associated with quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia, 2009–2016. **Medicine**, v. 101, n. 36, p. e30091, 2022.

PARSONS, J. K.; KASHEFI, C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. **European urology**, v. 53, n. 6, p. 1228-1235, 2008.

PATIL, D. P. *et al.* m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. **Nature**, v. 537, n. 7620, p. 369-373, 2016.

PENG, Y.; PEI, H. DNA alkylation lesion repair: outcomes and implications in cancer chemotherapy. **Journal of Zhejiang University - Science B**, v. 22, n. 1, p. 47-62, 2021.

PENNING, T. M. *et al.* Pre-receptor regulation of the androgen receptor. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 281, n. 1-2, p. 1-8, 2008.

PHAN, L. *et al.* The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research. **Nucleic acids research**, v. 53, n. D1, p. D925-D931, 2025.

PITTA, R. M. *et al.* Association between physical activity levels and lower urinary tract symptoms: a cohort study in 20,732 Brazilian men. **Einstein**, v. 22, n. eAO1204, p. 1-9, 2024.

PLATZ, E. A. *et al.* Physical activity and benign prostatic hyperplasia. **Archives of internal medicine**, v. 158, n. 21, p. 2349-2356, 1998.

PREKOVIC, S. *et al.* The Effect of F877L and T878A Mutations on Androgen Receptor Response to Enzalutamide. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 15, n. 7, p. 1702-1712, 2016.

PRESCOTT, J. L.; BLOK, L.; TINDALL, D. J. Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3.1. **The Prostate**, v. 35, n. 1, p. 71-80, 1998.

PUNGLIA, R. S. *et al.* Impact of age, benign prostatic hyperplasia, and cancer on prostate-specific antigen level. **Cancer**, v. 106, n. 7, p. 1507-1513, 2006.

RENNER, W. *et al.* BCL2 genotypes and prostate cancer survival. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 193, n. 6, p. 466-471, 2017.

REVELOS, K. *et al.* Immunohistochemical expression of Bcl2 is an independent predictor of time-to-biochemical failure in patients with clinically localized prostate cancer following radical prostatectomy. **Anticancer research**, v. 25, n. 4, p. 3123-3133, 2005.

- RIBEIRO, M. L. *et al.* Allelic frequencies of six polymorphic markers for risk of prostate cancer. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 35, n. 2, p. 205-213, 2002.
- RIEDEL, P. A.; SMITH, S. M. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. **Cancer**, v. 124, n. 24, p. 4622-4632, 2018.
- RINGVOLL, J. *et al.* Repair deficient mice reveal mABH2 as the primary oxidative demethylase for repairing 1meA and 3meC lesions in DNA. **The EMBO journal**, v. 25, n. 10, p. 2189-2198, 2006.
- ROSS, M. H.; PAWLINA, W.; BARNASH, T. A. **Atlas de histologia descritiva**. 1. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2012.
- ROUNDTREE, I. A. *et al.* YTHDC1 mediates nuclear export of N6-methyladenosine methylated mRNAs. **eLife**, v. 6, n. e31311, 2017.
- RUMGAY, H. *et al.* Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3173, 2021.
- SABARNEH, A. *et al.* Common *FTO* rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. **BMC medical genetics**, v. 19, n. 156, 2018.
- SAKAMOTO, S. *et al.* Copy Number Gain in Androgen Receptors Predicts the Poor Prognosis in Japanese Castration-resistant Prostate Cancer. **Anticancer research**, v. 44, n. 2, p. 639-647, 2024.
- SALGADO-MONTILLA, J. L. *et al.* Impact of *FTO* SNPs rs9930506 and rs9939609 in Prostate Cancer Severity in a Cohort of Puerto Rican Men. **Archives in cancer research**, v. 5, n. 3, p. 148, 2017.
- SANTOS, M. A. *et al.* Prevalência de sintomas do trato urinário inferior relacionados à hiperplasia prostática benigna em um ambulatório de urologia no sul do estado do Maranhão. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 26, n. 1, p. 4-13, 2023.
- SASCO, A. J.; SECRETAN, M. B.; STRAIF, K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. **Lung cancer**, v. 45, n. 2, p. S3-9, 2004.

- SCHIEWER, M. J.; AUGELLO, M. A.; KNUDSEN, Karen E. The AR dependent cell cycle: mechanisms and cancer relevance. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 352, n. 1-2, p. 34-45, 2012.
- SCHMITT, C. A.; LOWE, S. W. Bcl-2 mediates chemoresistance in matched pairs of primary E(mu)-myc lymphomas in vivo. **Blood cells, molecules & diseases**, v. 27, n. 1, p. 206-216, 2001.
- SENTINELLI, F. *et al.* Association of FTO polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects. **Experimental diabetes research**, v. 2012, n. 872176, 2012.
- SHARIAT, S. F. *et al.* Expression of survivin and apoptotic biomarkers in benign prostatic hyperplasia. **The Journal of urology**, v. 174, n. 5, p. 2046-2050, 2005.
- SHI, C. *et al.* The relationship between complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers and benign prostatic hyperplasia in middle-aged and elderly individuals in the United States: Evidence from NHANES 2001-2008. **PloS one**, v. 19, n. 7, p. e0306860, 2024.
- SHI, H. *et al.* YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA. **Cell research**, v. 27, n. 3, p. 315-328, 2017.
- SIMÕES, C. F.; AMARAL, S. C. A relação entre a escolaridade e a pobreza: uma análise das políticas para democratização do acesso ao ensino superior no Brasil. **Revista Brasileira de Ensino Superior**, v. 4, n. 2, p. 21-43, 2018.
- SNATERSE, G. *et al.* Androgen receptor mutations modulate activation by 11-oxygenated androgens and glucocorticoids. **Prostate cancer and prostatic diseases**, v. 26, n. 2, p. 293-301, 2023.
- SONG, L.; BOWEN, C.; GELMANN, E. P. Structural and functional interactions of the prostate cancer suppressor protein NKX3.1 with topoisomerase I. **The Biochemical journal**, v. 453, n. 1, p. 125-136, 2013.
- SONG, L. *et al.* Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. **Bosnian journal of basic medical sciences**, v. 16, n. 3, p. 201-208, 2016.

STEINESTEL, J. *et al.* Detecting predictive androgen receptor modifications in circulating prostate cancer cells. **Oncotarget**, v. 10, n. 41, p. 4213-4223, 2015.

SUMIYOSHI, T. *et al.* Clinical utility of androgen receptor gene aberrations in circulating cell-free DNA as a biomarker for treatment of castration-resistant prostate cancer. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 4030, 2019.

SUZUKI, Y. *et al.* Benign Prostatic Hyperplasia and Incident Cardiovascular Disease. **Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 88, n. 3, p. 408-416, 2024.

SWANSON, G. P. *et al.* Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. **American journal of clinical pathology**, v. 155, n. 5, p. 711-717, 2021.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2579, 2019.

TAN, M. *et al.* Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, p. 3-23, 2015.

TANG, C. *et al.* Obesity-dependent selection of driver mutations in cancer. **Nature Genetics**, v. 56, p. 2318-2321, 2024.

THOMPSON, I. M. *et al.* Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 8, p. 529-534, 2006.

TIAN, Q. IDO1 inhibits ferroptosis by regulating FTO-mediated m6A methylation and SLC7A11 mRNA stability during glioblastoma progression. **Cell Death Discovery**, v. 11, n. 22, 2025.

TAN, B.; NORHAIZAN, M. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. **Nutrients**, v. 11, n. 2579, 2019.

TAN, S.; PETROVICS, G.; SRIVASTAVA, S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 4, p. 1255, 2018.

UMBREIT, E.; SHIMKO, M.; GETTMAN, M. Prostate Anatomy and Prostate Cancer Screening, Diagnosis, Staging, and Prevention. **Springer Nature**, p. 29-40, 2012.

UDENSI, U. K.; TCHOUNWOU, P. B. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, p. 1-19, 2016.

VARKARIS, A. *et al.* A Case of Prostate Cancer Harboring Androgen Receptor T878A Progesterone-Responsive Mutant Emerging After Abiraterone Acetate Treatment Responding to Darolutamide. **JCO Precision Oncology**, v. 6, 2022.

VERDOODT, B. *et al.* MicroRNA-205, a novel regulator of the anti-apoptotic protein Bcl2, is downregulated in prostate cancer. **International journal of oncology**, v. 43, n. 1, p. 307-314, 2013.

VILLARROYA-BELTRI, C. *et al.* Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. **Nature communications**, v. 4, n. 2980, 2013.

WANG, F. LncRNA FTO-IT1 promotes glycolysis and progression of hepatocellular carcinoma through modulating FTO-mediated N6-methyladenosine modification on GLUT1 and PKM2. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 42, n. 1, p. 267, 2023.

WANG, G. *et al.* Genetics and biology of prostate cancer. **Genes & Development**, v. 32, n. 17-18, p. 1105-1140, 2018

WANG, L. *et al.* NADP modulates RNA m⁶A methylation and adipogenesis via enhancing FTO activity. **Nature Chemical Biology**, v. 16, n.12, p. 1394-1402, 2020.

WANG, Q. *et al.* Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. **Cell**, v. 138, n. 2, p. 245-256, 2009.

WANG, S. *et al.* Aerobic exercise ameliorates benign prostatic hyperplasia in obese mice through downregulating the AR/androgen/PI3K/AKT signaling pathway. **Experimental gerontology**, v. 143, n. 111152, 2021.

WANG, X. *et al.* m⁶A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7. **Autophagy**, v. 16, n. 7, p. 1221-1235, 2020.

WANG, X. *et al.* N(6)-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. **Cell**, v. 161, n. 6, p. 1388-1399, 2015.

WANG, Y. *et al.* N6-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells. **Nature cell biology**, v. 16, n. 2, p. 191-198, 2014.

WATTS, E. L. *et al.* Hematologic Markers and Prostate Cancer Risk: A Prospective Analysis in UK Biobank. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 29, n. 8, p. 1615-1626, 2020.

WEI, C. M.; GERSHOWITZ, A.; MOSS, B. Methylated nucleotides block 5' terminus of HeLa cell messenger RNA. **Cell**, v. 4, n. 4, p. 379-386, 1975.

WEI, J. T. Urinary Biomarkers for Prostate Cancer in Current Opinion Urology (Dan Lin Editor). **Current opinion in urology**, v. 25, n. 1, p. 77, 2015.

WELFORD, R. W. *et al.* Incorporation of oxygen into the succinate co-product of iron (II) and 2-oxoglutarate dependent oxygenases from bacteria, plants and humans. **FEBS letters**, v. 579, n. 23, p. 5170-5174, 2005.

WEN, J. *et al.* Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. **Molecular cell**, v. 69, n. 6, p. 1028-1038.e6, 2018.

WESTABY, D. *et al.* A new old target: Androgen receptor signaling and advanced prostate cancer. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 62, 2021.

WINDISCH, P. *et al.* Converting between the International Prostate Symptom Score (IPSS) and the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) urinary subscales: modeling and external validation. **BMC urology**, v. 24, n. 28, 2024.

WOJTAS, M. N. *et al.* Regulation of m⁶A Transcripts by the 3'→5' RNA Helicase YTHDC2 Is Essential for a Successful Meiotic Program in the Mammalian Germline. **Molecular cell**, v. 68, n. 2, p. 374-387.e12, 2017.

WOLIN, K. Y. *et al.* Physical activity and benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 47, n. 3, p. 581-592, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ageing and health**. World Health Organization, 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. World Health Organization, 2023.

WU, B. *et al.* Molecular basis for the specific and multivariant recognitions of RNA substrates by human hnRNP A2/B1. **Nature communications**, v. 9, n. 420, 2018.

XIAO, W. *et al.* Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing. **Molecular cell**, v. 61, n. 4, p. 507-519, 2016.

XU, C. *et al.* Structural basis for selective binding of m⁶A RNA by the YTHDC1 YTH domain. **Nature chemical biology**, v. 10, n. 11, p. 927-929, 2014.

XU, Z.; JING, X.; XIONG, X. Emerging Role and Mechanism of the FTO Gene in Cardiovascular Diseases. **Biomolecules**, v. 13, n. 5: 850, 2023.

YOON, B. W. *et al.* Risk Allele Frequency Analysis and Risk Prediction of Single-Nucleotide Polymorphisms for Prostate Cancer. **Genes**, v. 13, n. 11, p. 2039, 2022.

YU, B.; HUNT, J. F. Enzymological and structural studies of the mechanism of promiscuous substrate recognition by the oxidative DNA repair enzyme AlkB. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 106, n. 34, p. 14315-14320, 2009.

YUE, Y. *et al.* VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation. **Cell Discovery**, v. 4, n. 10, 2018.

ZHANG, L.; WEN, J.; QI, J. Association between hypertension, body mass index and benign prostatic hyperplasia. **Chinese Journal of Public Health**, v. 27, n. 4, p. 505-507, 2011.

ZHANG, T. *et al.* Understanding YTHDF2-mediated mRNA degradation by m⁶A-BERT-Deg. **Briefings in bioinformatics**, v. 25, n. 3, p. bbae170, 2024.

ZHANG, Y. *et al.* Minor alleles of *FTO* rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, n. 1249070, 2023.

ZHAO, X. *et al.* FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. **Cell Research**, v. 24, n. 12, p. 1403-1419, 2014.

ZHAO, Y. *et al.* The FTO Mediated N6-Methyladenosine Modification of DDIT4 Regulation with Tumorigenesis and Metastasis in Prostate Cancer. **Research**, v. 7, n. 0313, 2024.

ZHOU, K. I. *et al.* Regulation of Co-transcriptional Pre-mRNA Splicing by m6A through the Low-Complexity Protein hnRNPG. **Molecular cell**, v. 76, n. 1, p. 70-81.e9, 2019.

ZOU, S. *et al.* N(6)-Methyladenosine: a conformational marker that regulates the substrate specificity of human demethylases FTO and ALKBH5. **Scientific reports**, v. 6, n. 25677, 2016.

ZUSMAN, R. Patients with uncontrolled hypertension or concomitant hypertension and benign prostatic hyperplasia. **Clinical cardiology**, v. 27, n. 2, p. 63-69, 2004.

ANEXO A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - UNIGRANRIO



Duque de Caxias, 23 de agosto de 2018

Do: Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO

Para Pesquisadora Principal: Tamara Silva


Para Orientadores: Prof. Dr. Pedro Hernán Cabello Acero

Prof. Dr. Paulo Emilio Correa Leite

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO, após avaliação considerou **aprovado** o projeto de pesquisa **“RASTREAMENTO DE MUTAÇÕES EM GENES ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E DA HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA E AVALIAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS QUANTO A EFICIÊNCIA E CITOTOXICIDADE DA DOXORRUBICINA”**, protocolado sob o número de CAAE 88510618.8.0000.5283, encontrando-se a referida pesquisa e o Termo de consentimento Livre e Esclarecido em conformidade com a Resolução N.º 466, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Os pesquisadores deverão informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa, conforme cronograma apresentado, encaminhe a este comitê um sumário dos resultados do projeto, a fim de que seja expedido o certificado de aprovação final.


Prof. Renato C. Zambrotti
Coordenador do CEP-UNIGRANRIO


Andreia Peter Christo
Secretária do CEP/UNIGRANRIO

CEP/UNIGRANRIO – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA da UNIGRANRIO
Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – 25 de Agosto – Duque de Caxias – CEP: 25071-202
Tel.: 21 2672-7733 – E-mail: cep@unigranrio.com.br

ANEXO B. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - INCA



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Rastreamento de mutações em genes associados ao desenvolvimento do Câncer de Próstata e da Hiperplasia Benigna Prostática e avaliação de nanopartículas quanto a eficiência e citotoxicidade da doxorubicina.

Pesquisador: TAMARA SILVA

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 5

CAAE: 88510618.8.3002.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.659.168

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.410.724 de 25/06/2019.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.410.724 de 25/06/2019.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.410.724 de 25/06/2019.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de resposta ao Parecer Consubstanciado CEP/INCA nº 3.639.061 de 14/10/2019

Estudo exploratório para investigar a associação de polimorfismos genéticos (SNP) com o

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO CEP: 20 231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 3.659.168

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 24 de Outubro de 2019

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa “**Análise de fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Câncer de Próstata e Hiperplasia Benigna Prostática**”, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Os objetivos desse estudo são:

- 1) Este projeto se propõe estudar fatores genéticos que possam estar influenciando o desenvolvimento de doenças características da população idosa masculina como o Câncer de Próstata e Hiperplasia Benigna Prostática.
- 2) Pretende-se ainda, estudar fatores que modulem o risco de desenvolver tais doenças.
- 3) Compreender a forma de atuação de todos esses fatores de maneira a identificar a doença de maneira precoce que permita adotar os tratamentos e cuidados médicos mais adequados para atenuar ou diminuir esses riscos.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em realizar a leitura e assinatura do termo de consentimento para que sejam coletadas amostras de 5 ml de sangue total e utilizadas para posterior extração de DNA, podendo ser solicitada uma segunda coleta, caso o material não seja suficiente ou sofra algum tipo de alteração (coagulação, hemólise), **sem que isto acarrete nenhum prejuízo ou risco para a saúde do paciente, exceto aqueles relacionados com um pequeno desconforto comum à retirada rotineira de sangue, que será realizada por pessoal previamente treinado.**

O material biológico coletado (sangue) será encaminhado ao LabGen (Laboratório de Genética Humana da UNIGRANRIO para o estudo molecular. Serão respeitadas as normas vigentes para Pesquisa em Seres Humanos segundo a resolução do Ministério da Saúde 196/96, especialmente relevantes aos estudos de caráter genético.

Custo/Reembolso para o participante: A participação nesta pesquisa não envolverá custo adicional com sua participação. As consultas, exames, tratamentos serão totalmente gratuitos, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação.

Confidencialidade da pesquisa: O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas pelo estudo serão preservados. A identidade dos participantes não será revelada, pois cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. Os resultados serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados

em revistas científicas. Os indivíduos que se opuserem a ingressar no projeto, ou que quiserem se retirar do mesmo, não sofrerão nenhum tipo de penalidade referente ao seu atendimento

clínico, acesso a tratamentos disponíveis, ou acesso a qualquer outro tipo de atividade assistencial e/ou de pesquisa que por ventura possam existir no futuro.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis.

Pesquisador(a) responsável: Dr. Pedro Hernán Cabello

Endereço: LabGen - Laboratório de Genética Humana/Escola de Ciências da Saúde / Universidade do Grande Rio – Bloco F – Rua José de Souza Herdy 1160, Duque de Caxias, RJ; CEP 25071-202; Telefone: (21) 2672-7881; Email: phca01@gmail.com

Dr. Pedro H. Cabello
Pesquisador Responsável
Tel.: (21) 2672-7881
Email: phca01@gmail.com

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado pelos procedimentos que serão realizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado), a quem poderei contatar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone (021) 2672-7881 ou e-mail phca01@gmail.com sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizada na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 - Telefone (021) 2672-7733 - Endereço Eletrônico: cep@unigranrio.com.br.

Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

_____, _____ de _____ de 20____.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

ANEXO D. Formulário de dados sociodemográficos, clínicos e exames bioquímicos



Questionário de Histórico Clínico do Paciente

“Análise de fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Câncer de Próstata e Hiperplasia Benigna Prostática”

Data da

Coleta: ___ / ___ / ___

Nome:	Número de Prontuário:
Nascimento: / /	Idade: anos
Raça: () Branca () Parda () Negra	
Estado Civil: () Solteiro () Casado () Divorciado () Viúvo	
Escolaridade: () 0 () 1-4 () 5-8 () 9-12 () mais de 12 anos. Profissão:	
Grupo Amostral:	
Queixa Principal:	
OBS:	

Medicamentos Usados:		
Alergias: () Não () Sim Qual?		
Tabagista: () Não () Sim Etilista: () Não () Sim		
Atividade Física: () Não () Sim Frequência:		
PA: ___ x ___ mmHg. Peso: ___ kg. Altura: ___ m. IMC: ___ kg/m.		
Antecedentes Pessoais		Antecedentes Familiares
() Nenhum () Obesidade () Hipertensão Arterial () Diabetes () Apneia Obstrutiva do Sono () Litíase () Cirurgia. Qual?		() Nenhum () Câncer de Próstata () Hiperplasia Benigna Prostática () Câncer de Mama () Outro. Qual? _____
Score I-PSS	Esvaziamento (Obstrutivos)	Irritativos (Armazenamento)
() Leve: 0 a 7 pontos () Moderado: 8 a 19 pontos () Graves: 20 a 35 pontos	Jato Fraco () Não () Sim Jato Interrompido () Não () Sim Jato Afilado () Não () Sim Esforço Miccional () Não () Sim Hesitância () Não () Sim	Polaciúria (freq.) () Não () Sim Poliúria (vol.) () Não () Sim Noctúria () Não () Sim Disúria () Não () Sim Urgência () Não () Sim Dor Suprapúbica () Não () Sim
Pós-miccional		
Sensação de esvaziamento vesical incompleto () Não () Sim Gotejamento Pós-miccional () Não () Sim		

Questionário de Histórico Clínico do Paciente

“Análise de fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Câncer de Próstata e Hiperplasia Benigna Prostática”

Escore Internacional de Sintomas Prostáticos

(I-PSS – International Prostate Symptom Score)

		Nenhuma vez	Menos que 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
1	No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
2	No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente em menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
3	No último mês, quantas vezes você observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5
4	No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5
5	No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco ?	0	1	2	3	4	5
6	No último mês, quantas vezes você teve de fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5
		Nenhuma	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes
7	No último mês, quantas vezes em média você teve de se levantar à noite para urinar ?	0	1	2	3	4	5

Escore I-PSS

- () Sintomas leves: 0 a 7 pontos
- () Sintomas moderados: 8 a 19 pontos
- () Sintomas graves: 20 a 35 pontos

Questionário de Histórico Clínico do Paciente

“Análise de fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Câncer de Próstata e Hiperplasia Benigna Prostática”

Exames

Datas	/ /	/ /	/ /
Hemácias (milhões/mm ³)			
Hematócrito (%)			
Hemoglobina (g/dL)			
Leucócitos Totais (mil/mm ³)			
Plaquetas (mil/mm ³)			
Glicose (mg/dL)			
Hemoglobina Glicada (% Hb Total)			
Ureia (mg/dL)			
Creatinina (mg/dL)			
Ácido Úrico (mg/dL)			
Colesterol Total (mg/dL)			
Colesterol LDL (mg/dL)			
Colesterol HDL (mg/dL)			
Triglicerídeos (mg/dL)			
TGO/AST (U/L)			
TGP/ALP (U/L)			
PSA Total (ng/mL)			
PSA Livre (ng/mL)			
Inibidor de α -Redutase (pg/mL)			
EAS			
Ultrassonografia de Próstata	Data: ___/___/___ Volume da Próstata:		
Biópsia de Próstata	Data: ___/___/___ Negativa () Positiva () Score de Gleason: Estadiamento: Número de Fragmentos: OBS:		
Outros			
Tratamento e Conduta			

ANEXO E. Tabelas de frequência alélica em diferentes populações (dbSNP)

Tabela E. 1 - Frequência alélica da variante no gene *AR* em outras populações

Populações no mundo	n	A (%)	G (%)
Total	660	100,0	0
Europeus	78	100,0	0
Africanos	434	100,0	0
Asiáticos	34	100,0	0
Latino-Americanos	0	0	0
Outros	108	100,0	0
Grupos deste estudo	n	A	G
Total	291	97,6	2,4
Controle	101	98,0	2,0
HBP	130	98,5	1,5
CaP	60	95,0	5,0

Fonte: Elaborada pela autora com dados de Phan *et al.*, 2025.

Tabela E. 2 - Frequências alélicas das variantes nos genes *BCL2*, *FTO* e *NKX3-1*

Populações no mundo	<i>BCL2</i>			<i>FTO</i>			<i>NKX3-1</i>		
	n	G (%)	T (%)	n	T (%)	A (%)	n	T (%)	C (%)
Total	27822	53,2	46,8	84190	60,1	39,9	113274	74,1	25,9
Europeus	24856	49,0	51,0	73860	59,0	41,0	103890	74,5	25,5
Africanos	2122	94,0	6,0	3744	52,6	47,4	3484	69,5	30,5
Asiáticos	90	80,0	20,0	3274	87,0	13,0	290	71,4	28,6
Latino-Americanos 1	42	100,0	0	436	57,3	42,7	298	72,1	27,9
Latino-Americanos 2	74	100,0	0	928	74,7	25,3	1962	68,0	32,0
Outros	596	65,4	34,6	1676	67,0	33,0	3230	72,5	27,5
Grupos deste estudo	n	G (%)	T (%)	n	T (%)	A (%)	n	T (%)	C (%)
Total	582	61,0	39,0	582	58,6	41,4	582	70,4	29,6
Controle	202	57,9	42,1	202	57,9	42,1	202	69,8	30,2
HBP	260	61,5	38,5	260	58,1	41,9	260	70,0	30,0
CaP	120	65,0	35,0	120	60,8	39,2	120	72,5	27,5

Fonte: Elaborada pela autora com dados de Phan *et al.*, 2025.