

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O *STATUS* PERIODONTAL E OS NÍVEIS DE  
PSA E PCR CIRCULANTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
PRÓSTATA**

Manaus - AM

2020

LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O *STATUS* PERIODONTAL E OS NÍVEIS DE  
PSA E PCR CIRCULANTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
PRÓSTATA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior  
Coorientadora: Prof. Dra. Adriana Corrêa de Queiroz Pimentel

Manaus – AM  
2020

### Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C183s Camilotto, Luiza Silveira  
Associação entre o status periodontal e os níveis de PSA e PCR  
circulantes em pacientes com câncer de próstata / Luiza Silveira  
Camilotto . 2020  
49 f.: 31 cm.

Orientador: Erivan Clementino Gualberto Júnior  
Coorientadora: Adriana Corrêa de Queiroz Pimentel  
Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal  
do Amazonas.

1. Neoplasias da próstata. 2. Inflamação. 3. Periodontite. 4.  
Status Periodontal. I. Gualberto Júnior, Erivan Clementino. II.  
Universidade Federal do Amazonas III. Título

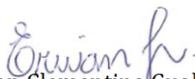
LUÍZA SILVEIRA CAMILOTTO

ASSOCIAÇÃO ENTRE O *STATUS* PERIODONTAL E OS NÍVEIS DE  
PSA E PCR CIRCULANTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
PRÓSTATA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Odontologia da Universidade Federal do Amazonas  
enquanto requisito parcial à obtenção do título de Mestre em  
Odontologia, área de concentração em Ciências  
Odontológicas.

Aprovada em 10 de julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior  
Orientador  
Universidade Federal do Amazonas – UFAM



Prof. Dr. Emílio Carlos Sponchiado Júnior  
Membro Titular  
Universidade Federal do Amazonas – UFAM



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vivian Cristina Noronha Novaes  
Membro Titular  
Centro Universitário de Santa Fé do Sul – UNIFUNEC

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por tudo. Pela família a mim concedida, as bênçãos que me foram dadas e também as dificuldades. Obrigada por sempre olhar por mim.

Aos meus pais, Gilson e Christina, por nunca medirem esforços para os meus estudos, por todas as oportunidades proporcionadas e por sempre acreditarem em mim.

À minha irmã, Mariana, por compartilhar a vida comigo nos bons e maus momentos e principalmente pelo presente que me deu, minha sobrinha Maria Valentina, que tem o dom de tornar qualquer momento difícil em feliz e que me distraiu e trouxe paz durante essa jornada.

Ao meu companheiro e melhor amigo, Iano Sá. Obrigada por ser meu porto seguro e viver todos os meus sonhos comigo.

Ao meu grande amigo Reyce Koga, por ser meu maior incentivador e apoio ao longo desses dois anos, obrigada por tanto.

Às amigas Julianna Queiroz, Beatriz Teles e Beatriz Moraes pela amizade, ajuda e dedicação durante a pesquisa na FCECON.

À minha amiga Juliana Sá, sua amizade foi um presente do Mestrado que eu vou levar pra sempre comigo. Obrigada por caminhar ao meu lado, sem você essa jornada teria sido bem mais difícil.

Ao meu orientador, Erivan pela trajetória no mestrado, orientações e dedicação. À minha coorientadora Adriana por todo auxílio na construção do projeto.

Agradeço a Universidade Federal do Amazonas, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia por terem concedido a oportunidade, à FAPEAM pela concessão da bolsa de estudo e incentivo e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio ao PPGO-UFAM.

## RESUMO

Dada a semelhança do papel da inflamação na etiologia da doença periodontal e câncer de próstata (CP), é possível existir uma associação entre estas duas condições, podendo ser manifestada pelo o aumento nos níveis de PSA e PCR circulantes no sangue. Este estudo avaliou a associação entre o *status* periodontal (SP) e os níveis de PSA e PCR circulantes em pacientes com CP. Participaram 28 homens com CP diagnosticados pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Os selecionados tiveram os níveis de PSA e PCR monitorados no *baseline*. O SP foi avaliado pelos parâmetros: Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Profundidade de sondagem (PS), Recessão Gengival (RG), Nível Clínico de Inserção (NIC). Avaliou-se a correlação entre a variação dos valores do IP, IG, PS e NIC e dos níveis de PSA e PCR através do coeficiente de correlação de Spearman. Em seguida, analisou-se a capacidade preditora dos parâmetros periodontais nos níveis de PSA e PCR por meio do teste Mann-Whitney. O nível de significância para as análises foi de 5%. Os participantes com PS  $\geq 5$ mm mostraram níveis séricos de PSA mais elevados em comparação aqueles com PS  $< 5$ mm. Não foram encontradas diferenças significativas para PCR. Dentro das limitações do estudo, foi possível observar associação entre PS  $\geq 5$ mm e os níveis de PSA. Propõe-se a realização de estudos com maior número amostral afim de elucidar melhor essa associação.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Próstata, inflamação, periodontite.

## ABSTRACT

Given the similarity of the role of inflammation in the etiology of periodontal disease and prostate cancer (PC), it is possible to have an association between these two conditions, which can be manifested by the increase in the levels of PSA and CRP circulating in the blood. This study evaluated the association between periodontal *status* (SP) and circulating PSA and CRP levels in patients with CP. 28 men with CP diagnosed by the Oncology Control Center Foundation of the State of Amazonas participated. Those selected had their PSA and CRP levels monitored at baseline. The SP was evaluated by the parameters: Plaque Index (IP), Gingival Index (IG), Probing Depth (PS), Gingival Recession (RG), Clinical Insertion Level (NIC). The correlation between the variation of the values of IP, IG, PS and NIC and the levels of PSA and PCR was evaluated through Spearman's correlation coefficient. Then, the predictive ability of periodontal parameters at PSA and PCR levels was analyzed using the Mann-Whitney test. The level of significance for the analyzes was 5%. Participants with PS  $\geq 5$ mm showed higher serum PSA compared to those with PS  $< 5$ mm. No significant differences were found for PCR. Within the limitations of the study, it was possible to observe an association between PS  $\geq 5$ mm and PSA levels. It is proposed to carry out studies with a larger sample size in order to better elucidate this association.

Keywords: Prostate neoplasms, inflammation, periodontitis.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CP** - CÂNCER DE PRÓSTATA

**SP** - *STATUS* PERIODONTAL

**TNF- $\alpha$**  - FATOR DE NECROSE TUMORAL- $\alpha$

**IL** - INTERLEUCINA

**EGF** - FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO

**TGF- $\alpha$**  - FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR- $\alpha$

**PSA** - ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

**PCR** - PROTEÍNA C REATIVA

**DP** - DOENÇA PERIODONTAL

**IL- $1\beta$**  - INTERLEUCINA –  $1\beta$

**IP** - ÍNDICE PERIODONTAL

**PS** - PROFUNDIDADE DE SONDAGEM

**IG** - ÍNDICE GENGIVAL

**NIC** - NÍVEL DE INSERÇÃO CLÍNICA

**TPB** - TERAPIA PERIODONTAL BÁSICA

**IPSS** – PONTUAÇÃO INTERNACIONAL DO SINTOMA DA PRÓSTATA

**RG** - RECESSÃO GENGIVAL

**ERO** - ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

**FCECON** – FUNDAÇÃO CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA DO ESTADO DO AMAZONAS

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO PROJETO</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>14</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>HIPÓTESE</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>14</b>
<b>5.1</b>	<b>Doença Periodontal</b>	<b>15</b>
<b>5.2</b>	<b>Diagnóstico da Doença Periodontal</b>	<b>15</b>
<b>5.3</b>	<b>Classificação das Doenças Periodontais</b>	<b>16</b>
<b>5.4</b>	<b>Doença Periodontal e sua relação com o Câncer</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>21</b>
<b>6.1</b>	<b>Desenho da Pesquisa</b>	<b>21</b>
<b>6.2</b>	<b>Seleção de Pacientes e Cálculo Amostral</b>	<b>22</b>
<b>6.3</b>	<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>23</b>
<b>6.4</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>	<b>23</b>
<b>6.5</b>	<b>Etapas do Estudo</b>	<b>23</b>
<b>6.5.1</b>	<b>Avaliação dos Parâmetros clínicos periodontais</b>	<b>23</b>
<b>6.6</b>	<b>Análise Estatística</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>68</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>40</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é uma doença crônica, de progressão lenta, que representa um significativo problema de saúde pública para homens de idade avançada em todo o mundo (ST HILL; LUTFIYYA, 2015). É o segundo tumor maligno mais frequente em homens, sendo a idade o principal fator de risco, seguido de histórico de câncer de próstata ou mama na família (DANIYAL et al., 2014), além de dieta e estilo de vida (ZUNIGA et al., 2019).

A inflamação tem sido sugerida como um fator causal em vários tumores humanos, incluindo câncer de próstata. Dentre os fatores descritos como envolvidos nos processos inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1) e anti-inflamatórias (EGF e TGF- $\beta$ ) têm importante papel na ativação de diferentes vias de transdução relacionadas com carcinogênese (TORREALBA et al., 2017). Ainda não há clareza sobre a contribuição da inflamação crônica para o desenvolvimento do câncer de próstata; no entanto, há evidências para mostrar que a inflamação crônica pode promover a progressão da doença (GANDAGLIA et al., 2017; VELASCO; UEMURA, 2018).

Componentes estromais, imunológicos e tumorais estão integrados na tumorigênese. Citocinas medeiam uma parcela significativa da comunicação entre essas células. Entre as variedades de citocinas implicadas na progressão do câncer de próstata está a IL-6, uma das mais estudadas e que tem sido associada com antiapoptose e proliferação tumoral. A inflamação crônica parece dirigir a tumorigênese de próstata por meio de alterações genéticas diretas e modificações indiretas no microambiente (BARBOSA et al., 2018; DAI et al., 2017).

O antígeno prostático específico (PSA) é uma enzima protease serina que é sintetizada nas células epiteliais dos ácinos da próstata, sendo o biomarcador mais utilizado de carga da doença e resposta ao tratamento do câncer de próstata. Observações do nível de PSA e da cinética do PSA têm sido utilizadas como indicadores preditivos da progressão da doença da próstata (DIAMANDIS, 1996; HAH et al., 2019). Mottet et al. (2018) relataram que o rastreamento do câncer de próstata foi associado à detecção precoce da doença, sendo a técnica mais adequada a consulta com urologista o qual vai levar em consideração a história pregressa familiar,

toque retal e as variações dos níveis de PSA, sendo realizado o exame de diagnóstico (biópsia) somente em casos que demonstrem necessidade, evitando tratamentos excessivos, e prevendo através do histórico familiar de parentes de 1º grau acometidos pela doença, onde o risco se destaca nos homens >45 anos e afro-americanos.

A proteína C-reativa é um marcador não específico de inflamação produzido predominantemente pelo fígado em resposta a IL-6. Elevação modesta da PCR pode ocorrer cronicamente, sendo considerada como inflamação sistêmica de baixo grau com resultados adversos na saúde. A periodontite está associada a concentrações aumentadas da PCR sistêmica e, inversamente, a condições inflamatórias sistêmicas que podem afetar a inflamação gengival local (MEISEL et al., 2019). Considerando análises científicas, é possível indicar a associação dos níveis elevados de PCR com câncer de pulmão, próstata, mama e colorretal, a partir da inflamação crônica comum a todos, evidenciando o papel da PCR na carcinogênese (GUO et al., 2013; VARGAS-VILLAFUERTE et al., 2016).

A doença periodontal (DP) é uma doença crônico-inflamatória que causa dano aos tecidos periodontais (COCHRAN, 2008; GUVEN et al., 2019; ZEKERIDOU et al., 2019), a partir da presença de um infiltrado inflamatório, sendo caracterizada por lesões moderadas que vão de sangramento gengival e bolsa periodontal até formas mais graves que levam a perda dentária a partir da reabsorção do alvéolo periodontal (BORBA et al., 2019).

Está bem estabelecido que a resposta imuno-inflamatória é crítica para a patogênese da periodontite. Na DP, a resposta inicial a infecção bacteriana é uma reação inflamatória local que ativa o sistema imune inato (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). Os patógenos periodontais ativam uma reação inflamatória que resulta na produção de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, resultando em destruição dos tecidos de suporte periodontais (COCHRAN, 2008; GUVEN et al., 2019). A inflamação periodontal tem sido associada ao dano ao DNA celular, instabilidade cromossomal e morte celular, tendo características genotóxicas (BORBA et al., 2019). A inflamação crônica e as infecções estão associadas ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de próstata (SILVA, 2019). Existem evidências consideráveis que comprovam a inter-relação entre infecções bacterianas/virais e carcinogênese (SILVA, 2019). Desta forma, a possível

associação entre doença periodontal e risco de câncer ganha força pela presença de inflamação sistêmica induzida pela doença periodontal e desregulação imunológica (GUVEN et al., 2019).

Um número crescente de relatos sugere que a doença periodontal está significativamente associada a um risco aumentado dos cânceres humanos, porém o câncer de próstata ainda não tem uma associação bem estabelecida, sendo necessário mais estudos para comprovar a similaridade do papel da inflamação no desenvolvimento e progressão entre estas duas condições (HUANG et al., 2019). Frente a este contexto, o presente estudo avaliou a associação entre o *status* periodontal e os níveis de PSA e PCR circulantes em pacientes com câncer de próstata.

## 2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO PROJETO

Mais do que qualquer outro tipo, o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos, de forma que o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata é a idade. A etnia e a história familiar da doença também são consideradas fatores de risco (MOTTET et al., 2019; INCA, 2018). Um melhor entendimento destes fatores representa uma importante oportunidade para prevenir sua ocorrência e melhorar os indicadores de saúde dos pacientes com este diagnóstico. Desta forma, o presente trabalho pode vir a contribuir para um melhor conhecimento sobre o tema e caso esta associação seja estabelecida nos vários níveis de evidências, estas informações poderão nortear o direcionamento de recursos para as ações de prevenção e tratamento do câncer de próstata.

O papel da inflamação crônica no desenvolvimento e progressão do câncer é cada vez mais aparente e uma série de estudos investigando esta associação têm sido realizados, levando em consideração que a doença periodontal foi associada com um aumento de 17% no risco de câncer, sendo o tumor de próstata um dos mais significativos (GUVEN et al., 2019). A plausibilidade biológica para uma possível associação entre o câncer de próstata e a doença periodontal está na resposta inflamatória que é comum para ambas as condições. Além disso, o perfil epidemiológico do câncer de próstata e doença periodontal guardam similaridades que merecem ser investigadas, pois ambas as doenças aumentam sua incidência, de modo geral, com a idade.

É importante ressaltar que, além do aspecto acadêmico, os resultados do atual estudo podem ter algum impacto social, onde o tratamento da doença periodontal pode vir a ser utilizado para reduzir a inflamação e seus efeitos em outros órgãos (GUVEN et al., 2019).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

O objetivo principal desta proposta foi avaliar a associação entre o *status* periodontal (SP) e os níveis de PSA e PCR circulantes em pacientes com câncer de próstata antes do tratamento antineoplásico.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Avaliar parâmetros clínicos periodontais (índice de placa [IP], profundidade de sondagem [PS], nível clínico de inserção [NIC] e índice gengival [IG]) em pacientes com câncer de próstata;
- Avaliar a associação entre os níveis de PSA e os parâmetros periodontais;
- Avaliar a associação entre os níveis de PCR e os parâmetros periodontais.

### **4. HIPÓTESES**

Hipótese Nula: Não há associação entre o *status* periodontal e os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata.

Hipótese 1: Há associação entre o *status* periodontal e os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata.

### **5. REVISÃO DE LITERATURA**

A periodontite pertence a um grupo de doenças inflamatórias caracterizadas por sangramento gengival, formação de bolsa periodontal, destruição do tecido conjuntivo de inserção, reabsorção da superfície óssea alveolar periodontal e, eventualmente, perda dentária. Em sua patogênese bacteriana, os antígenos modulam a resposta do hospedeiro, induzindo o aumento de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a destruição do tecido periodontal de inserção e proteção, bem como para a mobilidade e perda dos dentes (BORBA et al., 2019).

## 5.1. Doença Periodontal

A doença periodontal inflamatória na sua forma de periodontite é considerada a segunda doença oral mais prevalente no mundo. Acredita-se que esta patologia cause impactos nas doenças sistêmicas, incluindo neoplasias malignas (SABHARWAL et al., 2018). A resposta inicial à infecção bacteriana é uma reação inflamatória local que ativa o sistema imune inato. A falha em cessar essa “frente inflamatória” dentro do tecido gengival resulta na expansão da resposta adjacente ao osso alveolar, impulsionando a destruição do tecido conjuntivo e osso alveolar, sendo este o sinal da doença periodontal. A perda óssea ocorre como resposta a uma inflamação e depende de dois fatores, sendo o primeiro a concentração de mediadores presentes no tecido gengival que precisam ser suficientes para levar à perda reabsorção óssea e, por segundo, os mediadores inflamatórios que penetram o tecido gengival para alcançar o osso alveolar (COCHRAN, 2008).

Altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias levam à reabsorção óssea; as principais envolvidas são as interleucinas (IL): IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fator inibitório de leucemia e oncostatina. As cininas (bradicinina e kallidin), quimiocinas e trombinas também têm um efeito estimulador na reabsorção óssea. As citocinas pró-inflamatórias são parte integrante da propagação da resposta inflamatória às regiões proximais ao osso alveolar. Em condições ósseas inflamatórias o equilíbrio é alterado de tal forma que acontece a reabsorção óssea excessiva, como na osteoporose e na periodontite (COCHRAN, 2008).

## 5.2. Diagnóstico da Doença Periodontal

Atualmente, profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e sangramento a sondagem são utilizados para estimar a gravidade de inflamação periodontal. Uma das mais confiáveis formas de medir e avaliar o estado da atividade da doença periodontal é através do uso de sondas periodontais. A variação na força de sondagem, erros de visualização da junção cimento-esmalte, variações na inflamação gengival e no registro de medições são desvantagens comuns de sondagem convencional. Sondas sensíveis à pressão foram projetadas por Amitage em 1977 e Vander Velden em 1978 para padronizar a pressão de inserção.

Posteriormente, foi modificado com um transdutor de deslocamento para leitura de profundidade de bolsa. A sonda Flórida (Florida Probe Corp, Gainesville, FL) foi desenvolvida por Gibbs et al., em 1988, consistindo de uma peça de mão de ponta e sua capa de proteção um transdutor de deslocamento, um pedal e um programa de instalação para computador pessoal. A ponta da sonda tem um diâmetro de 0,45mm e sua capa de proteção tem um diâmetro de 0,97mm. A pressão de sondagem é constante de 15 g é fornecido por molas helicoidais dentro da peça de mão. A borda da capa de proteção é a referência a partir da qual medições são feitas e a sonda tem as marcações iguais às de Williams. No entanto, a medição da profundidade da bolsa é feita eletronicamente e transferida automaticamente para o computador quando o pedal é pressionado. A sonda Flórida também pode registrar dentes perdidos, recessão gengival, profundidade de bolsa, sangramento, supuração, envolvimento de furca, avaliação de mobilidade e placa. Cada medição é gravada com potencial de 0,2 mm de precisão e comparações com dados anteriores podem ser feitas de forma mais rápida e precisa. O sistema mostra setas pretas para mudanças entre 1mm e 2mm setas vermelhas são usadas para alterações > 2 mm e os operadores precisam ser calibrados para utilizar a sonda (GUPTA et al., 2015).

### **5.3 Classificação das Doenças Periodontais**

Após a nova classificação instituída pela Academia Americana de Periodontia (AAP) e Confederação Europeia de Periodontia em 2017, alguns conceitos de Gengivite e Periodontite foram alterados:

#### **I - Gengivite Induzida pelo Biofilme foi classificada em:**

- A. Associada somente ao biofilme dental
- B. Mediada por fatores de risco sistêmicos ou locais
- C. Associada a medicamento para aumento de tecido gengival

#### **A. GENGIVITE ASSOCIADA SOMENTE AO BIOFILME:**

- Gengivite em periodonto íntegro: caracteriza-se por apresentar sítios com profundidade de sondagem menor ou igual a 3 mm, 10% ou mais de sítios com

sangramento à sondagem, ausência de perda de inserção e de perda óssea radiográfica.

- Gengivite em periodonto reduzido: o paciente apresenta sítios com profundidade de sondagem de até 3 mm, 10% ou mais dos sítios com sangramento à sondagem, perda de inserção e possível perda óssea radiográfica.
- Gengivite em periodonto reduzido tratado periodontalmente: o paciente tem história de tratamento de periodontite, portanto apresenta perda de inserção, sítios com bolsa periodontal de até 3 mm, 10% ou mais dos sítios com sangramento à sondagem e perda óssea radiográfica.

Em estudos epidemiológicos, pode ainda ser classificada quanto à sua extensão em: localizada (10-30% dos sítios com sangramento à sondagem) ou generalizada (> 30% dos sítios) (CHAPPLE et al., 2018).

## **II - Periodontite**

Clinicamente, caracteriza-se por:

1. Perda de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes;  
Ou
2. Perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dental estendendo até a área cervical do dente; 3) presença da perda de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração de terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal drenando por meio do periodonto marginal; ou 5) ocorrência de fratura radicular vertical.

A Periodontite é classificada de acordo com seu ESTÁGIO e seu GRAU.

- Estágio: está relacionado com a severidade da doença. Para todos os estágios, deve-se classificar ainda quanto à extensão: localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (30% dos dentes ou mais) ou padrão molar/incisivo.

Os estágios são definidos em:

Estágio I: Característica determinante: 1-2 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%).

Características secundárias: profundidade de sondagem de até 4 mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal.

Estágio II: Característica determinante: 3-4 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%).

Fatores que modificam o estágio: profundidade de sondagem de até 5mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal.

Estágio III: Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz.

Fatores que modificam o estágio: profundidade de sondagem de 6mm ou mais, com perda dental devido à periodontite em até 4 dentes. Pode ter perda óssea vertical de até 3 mm, lesões de furca grau II ou III e defeito de rebordo moderado.

Estágio IV: Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica se estendendo à metade ou ao terço apical da raiz.

Fatores que modificam o estágio: perda dental de 5 ou mais dentes devido à periodontite. Pode ocorrer disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3), defeito de rebordo grave, problemas mastigatórios, menos de 20 dentes remanescentes.

- Grau: reflete as evidências, ou o risco, de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica.

Grau A – progressão lenta: evidência direta de não progressão de perda de inserção por 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de até 0,25 mm.

Características secundárias: pacientes com grande acúmulo de biofilme, mas pouca destruição periodontal.

Fatores de risco que podem modificar a graduação: sem fatores de risco (tabagismo ou diabetes mellitus).

Grau B – progressão moderada: evidência direta de progressão inferior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de 0,25-1 mm.

Características secundárias: destruição compatível com depósitos de biofilme.

Fatores de risco que podem modificar a graduação: fumantes abaixo de 10 cigarros e pacientes com diabetes mellitus.

Grau C – progressão rápida: evidência direta de progressão igual ou superior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano superior a 1 mm.

Características secundárias: a destruição excede ao esperado para a quantidade de biofilme. Padrões clínicos específicos sugerem períodos de rápida progressão e/ou acometimento precoce da doença.

Fatores de risco que podem modificar a graduação: tabagismo (10 ou mais cigarros/dia) ou pacientes com diabetes mellitus (HbA1c igual ou superior a 7%) (PAPAPANOU et al, 2018).

#### **5.4. Doença Periodontal e sua relação com o Câncer**

Landskron et al. (2014) salientaram que o propósito principal da resposta inflamatória é remover o agente agressor. Quando as funções fisiológicas estão normais, após o reparo tecidual ou eliminação do agente agressor, a inflamação é resolvida e o corpo volta para seu estado homeostático normal. Quando a inflamação não é resolvida completamente e se cronifica, o risco de câncer aumenta, porque a inflamação fornece moléculas bioativas de células que infiltram o ambiente tumoral, incluindo citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas. As células não sofrem apoptose e ocorre a modificação da matriz extracelular.

Infecções e doenças inflamatórias crônicas são conhecidas por influenciar o desenvolvimento de malignidade epitelial, incluindo fígado, estômago, cancro urinário da bexiga e do intestino grosso. A inflamação contribui para a carcinogênese no início da doença, proporcionando a invasão de células tumorais. A inflamação crônica tem sido estudada como uma possível causa de câncer de próstata pois os infiltrados inflamatórios são frequentemente encontrados em biópsias realizadas na próstata, quando observa-se o antígeno específico da próstata (PSA) anormal (GUREL et al., 2014). Prostatite crônica e hiperplasia benigna prostática são condições inflamatórias existentes simultaneamente com nódulos hiperplásicos, onde a inflamação crônica se infiltra numa porção de tecido da próstata, assim como a doença periodontal que também é uma doença com caráter inflamatório crônico, iniciada por bactérias gram-negativas (ESTEMALIK et al., 2017). Certos distúrbios sistêmicos compartilham fatores de risco genéticos e/ou ambientais semelhantes. Poucos medicamentos estão associados ao aumento da perda de tecido periodontal e são tipicamente medicamentos usados no tratamento de malignidades. Considerando os tumores malignos e o efeito que causam no ligamento periodontal, seria importante

diagnosticar e tratar a periodontite antes do início do tratamento antineoplásico (ALBANDAR et al., 2018).

Gurel et al. (2014) realizaram uma pesquisa para mostrar se a presença ou quantidade de inflamação presente nas prostatites benignas pode estar, de fato, relacionado ao risco de câncer de próstata. Inflamação, prevalência e extensão em áreas benignas de núcleos de biópsia foram avaliadas visualmente usando imagens digitais de seções coradas com hematoxilina e eosina. Os pacientes-caso apresentaram níveis séricos de PSA mais elevados; já 78,2% dos pacientes-controle tinham pelo menos um núcleo celular com inflamação benigna. As células presentes reconhecidas foram linfócitos e macrófagos ou seja, células de inflamação crônica. O resultado mostra que o acometimento de câncer de próstata foi maior em pacientes com mais núcleos de inflamação no seu tecido prostático benigno revelados na biópsia. Esses resultados suportam a hipótese de que a inflamação intraprostática influencia o desenvolvimento de câncer de próstata, principalmente os de alto grau. A partir desta afirmação, Estemalik et al. (2017) realizaram um estudo afim de detectar patógenos orais existentes também nas secreções prostáticas expressas de pacientes com doença periodontal e prostatite crônica ou hiperplasia benigna de próstata. Os pacientes foram classificados com periodontite, moderada e severa. Nos resultados foi possível observar que 64,7% tiveram o mesmo patógeno encontrado. Concluiu-se que a presença de DNA bacteriano oral similar em ambas as secreções (prostática e da placa bacteriana) no mesmo indivíduo sugere uma possível associação entre as duas condições inflamatórias. Esta associação ganha força quando é levado em consideração que a periodontite é uma inflamação local que sofre metástase, disseminando as toxinas bacterianas e agravando as doenças sistêmicas inflamatórias (VAN DYKE, 2011).

Alwithanani et al. (2015) desempenharam um estudo que avaliou se havia alterações nos sintomas miccionais de pacientes com os níveis de PSA sérico e de citocinas inflamatórias elevados após tratamento periodontal não cirúrgico. Além do PSA e IPSS os níveis de IL-1 $\beta$  e PCR também foram determinados antes e após o tratamento. Os resultados mostraram uma redução significativa dos níveis de PSA após 4 e 8 semanas, principalmente em 15 homens dos 27, que tinham inflamação prostática maligna (>4ng/ml). Não houve alteração significativa nos níveis de IL-1 $\beta$  e PCR. Foi possível concluir que o tratamento periodontal melhorou o *score* de sintomas da próstata e reduziu o valor de PSA em homens afetados com periodontite crônica.

Há evidências de que a condição periodontal preexistente pode piorar durante o tratamento antineoplásico, por ter uma microbiota anaeróbica favorável que facilita a imunossupressão e que, preferencialmente, os pacientes devem ter suas condições periodontais tratadas antes do início do tratamento do câncer (VARGAS-VILLAFUERTE et al., 2016).

Um estudo de coorte realizado por Lee et al. (2017) fez um levantamento dos pacientes que tiveram registro de câncer de próstata entre os anos 2002 e 2013, a partir dados do Seguro Nacional de Saúde da Coréia do Sul. Para a pesquisa, levou-se em consideração idade e renda familiar, sendo excluídos os diabéticos, hipertensos e os portadores de doenças cardiovasculares. Ao todo 934 homens com câncer de próstata foram incluídos, onde 531 apresentavam doença periodontal e 403 não. Foi observado que o câncer de próstata foi correlacionado com idade  $\geq 70$  anos, menor renda, tabagistas, etilistas e sedentários. Observou-se também que o nível de PSA é significativamente maior em pacientes com prostatite crônica com doença periodontal do que nos pacientes que não tinham doença periodontal. Foi realizada uma busca eletrônica na base de dados PubMed por Silva et al. (2019) até agosto de 2018 para todas as publicações que exploraram a associação entre as doenças periodontais/periodontite e inflamações benignas e malignas na próstata. Após analisar os resultados de todos os artigos relevantes, concluiu-se que existe uma associação entre doença periodontal e as prostatites. Existem evidências acumuladas de que citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e proteína C-reativa estão associadas na patogênese do câncer de próstata, assim como na da doença periodontal (LEE et al., 2017). Sabe-se que ainda são necessários mais estudos para caracterizar esta associação, porém estas similaridades da etiopatogenia entre ambas as doenças pode indicar um fator inflamatório em comum (SILVA et al., 2019).

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1. Desenho da Pesquisa**

Esta proposta foi um estudo observacional transversal.

## 6.2. Seleção de Pacientes e Cálculo Amostral

### Consentimento para a Pesquisa

Todos os participantes passaram pela triagem do Hospital Estadual da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) com as enfermeiras que encaminharam os pacientes para o setor de odontologia. No dia da primeira consulta, foram informados detalhadamente sobre a natureza deste estudo (objetivos, benefícios, riscos e desconfortos), e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), certificando sua concordância. Este estudo foi conduzido pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM) em parceria com o a Fundação CECON na cidade de Manaus (AM) e está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas sob o CAAE 99881418.4.0000.5020 (Anexo A). Também foi inscrito no registro brasileiro de ensaios clínicos sob o número de identificação REBEC: RBR-2QZ78Q.

Participaram deste estudo os pacientes com câncer de próstata diagnosticados pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) no período de dezembro de 2018 a fevereiro de 2020. Os participantes foram envolvidos na pesquisa antes de iniciarem o tratamento antineoplásico.

Os pacientes identificados satisfizeram os critérios iniciais de elegibilidade que reúne as seguintes informações: idade, motivo para biopsia, níveis séricos de PSA, resultados do exame patológico e não ter iniciado o tratamento antineoplásico. Estes pacientes foram subseqüentemente encaminhados para o consultório odontológico da FCECON onde receberam informações sobre a importância da manutenção da saúde bucal para a saúde sistêmica e para a realização do tratamento antineoplásico. Os mesmos tomaram conhecimento da realização desta pesquisa e foram convidados a participar. Os pacientes selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão que aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE, receberam o exame clínico dos parâmetros periodontais e tratamento periodontal.

A amostra foi calculada em 55 indivíduos, considerando um universo de 360 pacientes estimados no município para o ano de 2018 (INCA, 2018), um nível de significância de 0,05 e um poder de 80% para detectar efeitos de 0,2 entre os 4

preditores dos desfechos avaliados. Considerando uma perda de 10%, a amostra do estudo foi calculada em 61 participantes.

### **6.3 Critérios de Inclusão**

- Idade  $\geq$  21 anos;
- Diagnóstico definitivo de câncer de próstata determinado por biópsia prostática, realizada preferencialmente guiada por ultrassonografia transretal;
- Não ter iniciado o tratamento antineoplásico.
- $\geq$  06 dentes presentes;
- Capazes e dispostos a entender o protocolo e assinar um termo de consentimento;

### **6.4 Critérios de Exclusão**

- História positiva de tratamento periodontal nos últimos seis meses;
- Diabetes;
- História de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou transplante de órgão durante os últimos 6 meses;
- Necessidade de profilaxia antibiótica para a realização de procedimentos odontológicos de rotina;
- Uso de anti-inflamatórios por longo período de tempo;
- Tabagismo;
- Pacientes que estivessem impossibilitados de comparecer aos agendamentos.

### **6.5 Etapas do Estudo**

#### **6.5.1 Avaliação dos Parâmetros clínicos periodontais**

Após a anamnese os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados:

- Índice de Placa (IP): dicotômico determinado pela presença ou ausência de biofilme na margem gengival em 4 faces de cada dente – e expresso em porcentagem de faces com biofilme.
- Índice Gengival (IG): dicotômico determinado pela presença ou ausência de sangramento à sondagem em quatro faces de cada dente – expresso em porcentagem de faces com sangramento.
- Profundidade de Sondagem (PS): medida a partir da margem gengival até o fundo do sulco gengival ou bolsa periodontal.
- Nível Clínico de Inserção (NIC): mensurada a partir da junção cimento-esmalte até a porção mais apical do sulco/bolsa periodontal.
- Recessão gengival (RG): mensurada a partir da junção cimento-esmalte até a margem gengival.

A PS, NIC e RG foram medidas em seis sítios por dente, três sítios por vestibular e três sítios por lingual ou palatino. Todas as medidas foram feitas com o auxílio da sonda computadorizada (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, EUA). Os parâmetros clínicos periodontais ficaram registrados no periodontal chart do *software* (Anexo B) da sonda computadorizada.

### **Calibração do examinador**

Foram selecionados 10 pacientes, com pelo menos 2 pares de dentes unirradiculares contralaterais com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm nos sítios proximais. Cada paciente foi examinado duas vezes por meio de sonda periodontal computadorizada (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, EUA), com um intervalo de 48 horas entre o primeiro e segundo exame. Considerou-se o examinador calibrado quando o percentual de concordância entre as medidas repetidas Kappa, admitindo-se a variação máxima de 1 mm, foi maior ou igual a 80%. Utilizou-se o coeficiente de correlação intra-classe para assegurar a calibração do examinador.

## **Análises Laboratoriais**

As amostras de sangue periférico para análise dos níveis de PSA e PCR foram tomadas através de punção venosa, no laboratório de análises da FCECON. Antes da coleta para análise de PSA, os pacientes cumpriram os critérios utilizados na FCECON que são:

- Jejum de 04 horas;
- Não manter relações sexuais nas 48 horas que antecedem o exame;
- Não ter realizado exame de ultrassom transretal até 07 dias antes da coleta e nem colonoscopia nos últimos 15 dias;
- Não ter se submetido a biópsia de próstata nos últimos 30 dias;
- Não fazer exercício em bicicleta nos 02 dias antes do exame.

A análise de PCR foi indicada após o paciente ser selecionado para a pesquisa. Uma cópia dos resultados das duas análises foi entregue ao pesquisador no momento da avaliação dos parâmetros clínicos periodontais. Após 30 dias do término da terapia periodontal básica, novas análises de PSA e PCR foram feitas.

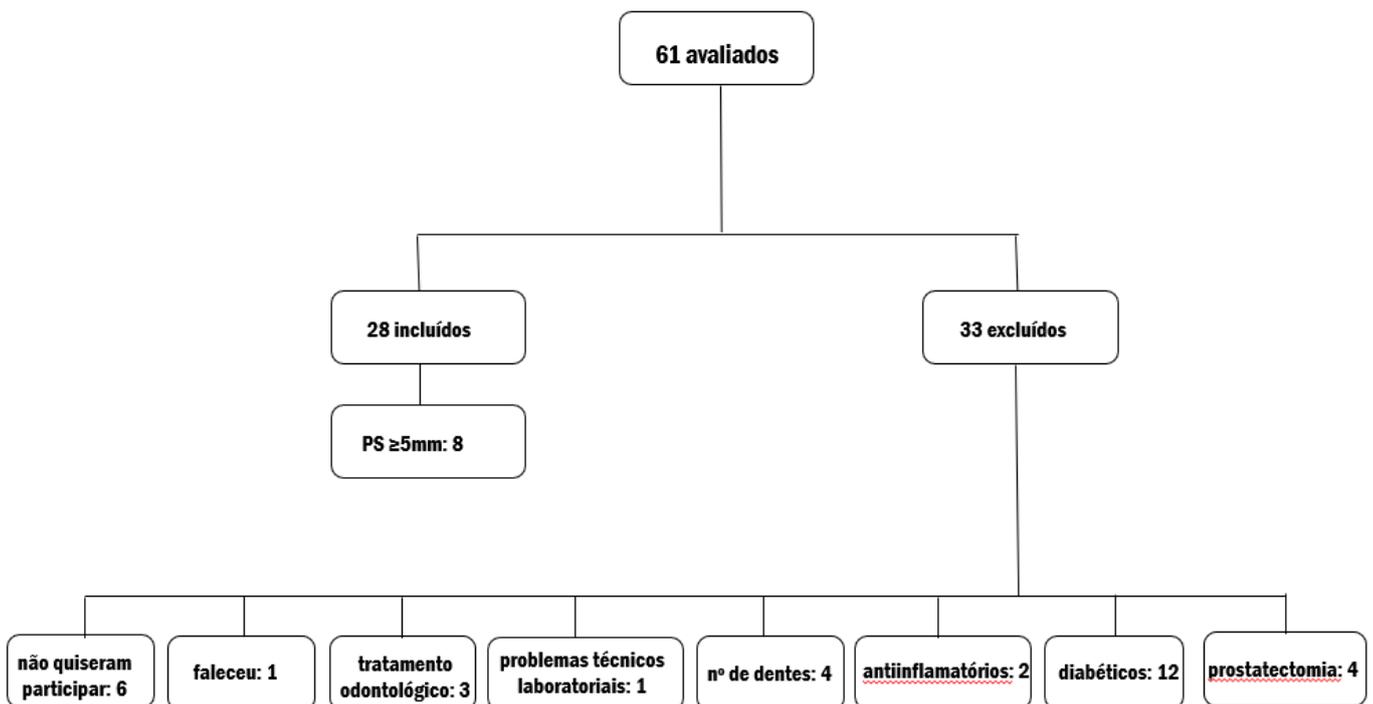
### **6.6. Análise Estatística**

Os dados coletados foram tabulados e armazenados em planilhas do programa Microsoft Excel e posteriormente exportados ao software estatístico Stata SE, versão 14. Inicialmente, realizou-se análise descritiva dos dados, por meio de medidas de tendência central e dispersão. Em seguida, avaliou-se os valores do IP, IG, PS e NIC e dos níveis de PSA e PCR por meio do coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância estipulado para todas as análises foi de 5%.

## 7. RESULTADOS

O perfil sócio demográfico dos participantes apontou uma média de idade de 66 anos, nível de escolaridade de ensino fundamental completo e renda familiar média de 2 a 5 salários mínimos. Ao longo do estudo foram avaliados 61 indivíduos. Destes, 33 foram excluídos, 12 por serem diabéticos, 2 pelo uso crônico de antiinflamatórios, 4 por apresentarem número insuficientes de dentes ou ausência total dos elementos dentários, 4 por já terem realizado prostatectomia, 1 faleceu no decorrer do projeto, os dados de 1 dos participantes foram inviabilizados por falha técnica no laboratório da FCECON, 3 haviam realizado tratamento odontológico há menos de seis meses e 6 não quiseram participar, o que resultou na inclusão de 28 participantes (Figura 1).

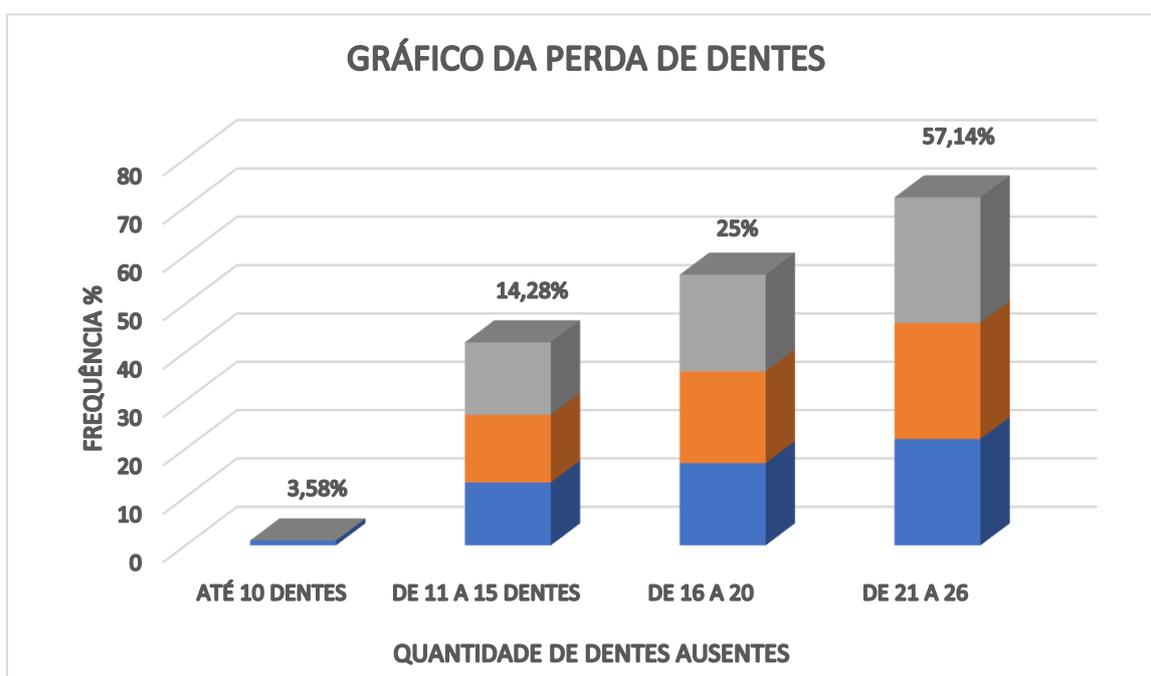
**Figura 1 - Fluxograma de perdas e exclusões dos participantes, segundo recomendações do CONSORT para ensaios clínicos**



Fonte: Próprio autor (2020).

## Perdas Dentárias

O número médio de perdas dentárias variou de 5 a 26 dentes ausentes. A alta prevalência de ausência dentária pode estar relacionada a média de idade acima de 60 anos dos pacientes analisados. O gráfico abaixo apresenta a incidência da perda dentária identificada na pesquisa, onde, 57,14% dos indivíduos apresentaram ausência de 21 a 26 elementos.



Fonte: Próprio autor (2020).

## Estatística descritiva: parâmetros periodontais

As variáveis contínuas relativas aos parâmetros periodontais avaliados estão descritas na Tabela 1. O número médio de sítios avaliados foi 66,5, variando de 24 a 162 sítios. Em relação à proporção de sangramento a sondagem, dois indivíduos apresentaram menos que 10% dos sítios com sangramento a sondagem (7,1%), sete indivíduos (25%) apresentaram de 10% a 30% dos sítios com SS e 19 (67,9%) apresentaram 30% ou mais dos sítios com SS. Em relação a profundidade de sondagem oito indivíduos apresentaram bolsas  $\geq 5$ mm.

Tabela 1: Variáveis contínuas relativas aos parâmetros periodontais avaliados

Variável	N	Média ± dp
<b>Recessão gengival (mm)</b>	28	1.58 (± 0.90)
<b>Profundidade de Sondagem (mm)</b>	28	1.60 (± 0.30)
<b>NIC (mm)</b>	28	3.17(± 1.05)
<b>Sangramento média (Nº de sítios)</b>	28	30.21 (± 21.63)
<b>Placa média (%)</b>	28	58.92 (± 30.32)
<b>Média da Profundidade Máxima/ indivíduo (mm)</b>	28	4.41 (± 1.18)
<b>Média do NIC Máximo/ indivíduo (mm)</b>	28	7.22 (± 1.88)

Fonte: Próprio autor (2020).

### **Estatística analítica para PSA e PCR**

Os pacientes que apresentaram algum sítio com profundidade de sondagem de cinco milímetros ou mais (n=8) apresentaram maiores níveis de PSA (p=0,037). Uma maior proporção de sítios com sangramento também foi associada a maiores níveis de PSA ( $r_s=0,43$ , p=0,022). Não foram encontradas diferenças significativas para o PCR, embora os pacientes com 30% ou mais dos sítios com sangramento a

sondagem tenham apresentado um nível de significância limítrofe ( $p=0,058$ ) ao mostrarem maiores valores que os demais.

## 8. DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo principal avaliar a associação entre o *status* periodontal e os biomarcadores PSA e PCR em pacientes com câncer de próstata antes do início do tratamento antineoplásico. O presente estudo está fundamentado em evidências que apontam a periodontite associada a doenças cuja causa envolvem a inflamação crônica. O mecanismo biológico que sustenta esta relação está pautado na inflamação onde macrófagos e monócitos secretam níveis elevados de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 que amplificam a resposta inflamatória levando à metástase e fazendo com que a inflamação percorra todo o organismo do indivíduo (NAIFF et al., 2020). Neste estudo, os participantes que apresentaram algum sítio com PS  $\geq$  5mm e com mais sítios com sangramento à sondagem apresentaram valores mais elevados de PSA sérico.

A literatura mostra uma associação linear entre a perda de inserção clínica e a idade, onde a profundidade de sondagem parece ser o principal contribuinte desta perda em indivíduos até 44 anos, enquanto para as idades mais avançadas a recessão gengival exerce um papel substancial (BILLINGS et al., 2018). Este perfil guarda similaridades com o câncer de próstata, sendo este mais prevalente em homens com idade média de 65 anos (XU, 2020; SOO HAH, 2019). Sabe-se que a idade avançada favorece o surgimento de outras patologias crônicas instaladas, como diabetes e hipertensão. No presente estudo foram avaliados 61 pacientes, sendo selecionados 28 participantes com média de idade de 66 anos. O perfil do universo populacional desta investigação repercutiu como um grande obstáculo para alcançar a amostra compatível com os critérios de inclusão e exclusão. Em nível de saúde sistêmica, destaca-se o alto número de pacientes excluídos por diabetes e em nível de saúde bucal ressalta-se o grande número de dentes ausentes. Ainda sobre a saúde bucal, cabe informar que o participante deste estudo foi caracterizado como edêntulo posterior superior e inferior com presença de recessões avançadas e baixa PS na bateria anterior remanescente. A literatura mostra que a superfície disto-vestibular do primeiro molar superior e mesio-vestibular do segundo molar superior apresentam as

maiores médias de perda de inserção clínica devido à DP, por sua vez os dentes anteriores inferiores consistentemente apresentam altos níveis de recessão clínica. (BILLINGS et al., 2018).

Neste estudo, os parâmetros utilizados para o diagnóstico da doença periodontal foram IP, IG, PS e NIC. A análise descritiva dos parâmetros periodontais mostrou que o perfil geral do participante é condizente com o diagnóstico de gengivite generalizada em periodonto reduzido (PS até 3 mm e perda de inserção), com médias dos valores máximos de PS (4,41mm) e NIC (7,22mm) condizentes com a periodontite. Estes achados estão em concordância com BILLINGS et al. (2018). O processo que leva à periodontite está inicialmente associado ao biofilme bacteriano, porém o colapso dos tecidos ocorre principalmente devido à exacerbação da resposta imunoinflamatória do indivíduo. Entre as células do sistema imunológico que atuam nesse processo, os monócitos / macrófagos produzem e secretam níveis elevados de metaloproteinases, espécies reativas de oxigênio (ERO), fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator nuclear kappa-B (RANK-L), que amplificam a resposta inflamatória para controlar o crescimento bacteriano enquanto leva ao colapso dos tecidos periodontais (NAIFF et al., 2020; LANDSKRON et al., 2014). Essas citocinas têm a capacidade de mediar a comunicação entre as células causando danos ao DNA celular e direcionando processos destrutivos, como o colapso dos tecidos de suporte e proteção periodontais (SILVA et al., 2019; LANDSKRON et al., 2014; GIANNOBILE, 2008). Por sua vez, a inflamação crônica dissemina os mediadores inflamatórios e as bactérias presentes na placa bacteriana através da bolsa periodontal para a corrente sanguínea, causando metástase da inflamação local e fazendo com que chegue a outras partes do corpo (LINDEN, 2013; ZEKERIDOU et al., 2019).

A avaliação deste estudo mostrou que os participantes com uma maior proporção de sítios com sangramento à sondagem apresentaram maiores níveis iniciais de PSA e apontou que os níveis séricos iniciais do PSA mostraram-se mais elevados nos participantes que apresentavam algum sítio com profundidade de sondagem  $\geq 5$ mm. Sabe-se que o PSA é o biomarcador mais utilizado para detecção de doenças da próstata e, sempre diante de uma inflamação, o nível de PSA sérico se mostra elevado e fora dos padrões ( $\geq 4$ ng/ml) (VELASCO; UEMURA, 2018). Os resultados aqui apresentados mostram evidências de que a inflamação do periodonto pode exercer efeito sobre este biomarcador. Alinhado ao presente estudo, uma coorte

mostrou uma associação positiva e significativa entre a doença periodontal e o câncer de próstata, tendo como hipótese dessa associação a inflamação generalizada que ambas as doenças promovem (Lee et al., 2017). Ainda em concordância com os resultados apresentados aqui, Joshi et al. (2010) investigaram a associação entre a doença periodontal e o PSA e encontraram que em homens com NIC  $\geq 2,7$ mm e portadores de prostatite moderada ou severa apresentavam PSA mais elevado quando comparados aos que não tinham doença periodontal, sugerindo uma associação entre a doença periodontal e os níveis de PSA em pacientes com prostatite.

Outro estudo realizado com o intuito de avaliar os efeitos da TPB sobre os níveis de PSA em pacientes com câncer de próstata mostrou uma melhora significativa no nível de PSA sérico dos participantes além de melhoras de sintomas miccionais (ALWITHANANI et al., 2015). Silva et al. (2019) constataram a relação da doença periodontal com prostatites benignas e malignas a partir da presença das citocinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  presentes em ambos processos inflamatórios (LEE et al., 2017). Por outro lado, Huang et al. (2019) concluíram que a doença periodontal não colabora para o aumento de PSA em homens com periodontite quando se leva em consideração fatores adicionais como tabagismo, raça, diabetes, nível de escolaridade e socioeconômico etc, porém diferentemente do presente estudo, a pesquisa de Huang et al. foi realizada em pacientes sem câncer de próstata.

O presente estudo não encontrou associação entre a PCR e o SP. A PCR é uma proteína produzida na presença de alguma inflamação sistêmica, sendo associada à diversos tipos de cânceres por induzir a produção de células tumorais (LIAO et al., 2016), além de aparecer elevada na presença de doença periodontal como reação à produção da IL-6 (MEISEL et al., 2019). Um estudo realizado para análise da PCR em pacientes com doença periodontal demonstrou melhora no nível do marcador após terapia periodontal realizada antes do início do tratamento oncológico em pacientes com câncer e periodontite, e redução discreta de PCR após tratamento periodontal nos pacientes que já estavam realizando tratamento antineoplásico (VARGAS-VILLAFUERTE et al., 2016), assim como em pacientes que apresentavam gengivite aguda e foram submetidos a terapia periodontal básica (MEISEL et al., 2019). Em contrapartida, outra pesquisa demonstrou que a terapia periodontal não promoveu melhora na PCR (ALWHITANANI et al., 2015).

Como primeiro passo para a compreensão do *link* entre saúde periodontal e saúde sistêmica as pesquisas em níveis séricos de diferentes biomarcadores inflamatórios foram realizadas por diferentes grupos. Grandes variações e respostas heterogêneas a terapia periodontal foram relatados quando um ou dois biomarcadores específicos são avaliados. Zekeridou et al. (2019) encontraram uma correlação significativa entre os níveis de várias citocinas encontradas no fluido gengival e no soro de indivíduos com periodontite, contudo ao avaliarem o efeito da TPB aos 30 dias e 3 meses do tratamento, concluíram que a TPB não exerce efeito sobre as citocinas e apontaram uma grande heterogeneidade de resultados com redução do pico de algumas citocinas aos 30 dias após a TPB. Nossos resultados corroboram com esses achados e fortalecem o conceito multifatorial de doença periodontal e seu tratamento. Vários fatores, como protocolo de tratamento, características do paciente, gravidade da periodontite, presença de outras comorbidades, podem ser responsáveis por esta heterogeneidade observada entre os estudos.

Embora não tenha sido objetivo da presente pesquisa, o grande número de dentes ausentes dos participantes foi um achado relevante, pois além do elevado número, os elementos perdidos eram principalmente aqueles que estão mais relacionados as maiores perdas de inserção clínica devido a DP. (BILLINGS et al., 2018; STEFFENS et al, 2018). Somando-se a isto, a idade média de 66 anos dos participantes bem, como a associação linear entre a perda de inserção clínica e a idade na DP (BILLINGS et al., 2018; STEFFENS et al, 2018), seria razoável supor que a DP poderia ter sido uma importante causa da perda destes elementos. Nos EUA a periodontite é considerada a principal causa de perda dentária (MICHAUD, 2018) porém, sabe-se que outros fatores também são responsáveis por esta perda, tal como a cárie, de modo que as variáveis estudadas no presente estudo não permitem afirmar que a perda dentária encontrada foi consequência da DP. Outros estudos sobre a relação do edentulismo, periodontite e risco de câncer foram realizados, os quais não foi possível estabelecer essa relação, apesar dos fortes indícios de que a perda dentária dos participantes envolvidos tenha sido consequência DP em sua forma mais severa (MICHAUD, 2017; MICHAUD, 2018).

Os resultados deste estudo devem ser analisados observando-se os limites do estudo. Uma limitação foi o número amostral alcançado. Os critérios de inclusão e exclusão adotados tornaram-se obstáculos para alcançar um maior tamanho amostral no universo populacional estudado. Soma-se a isto o alto índice de perda dentária dos

participantes que impactou no perfil do *status* periodontal e diagnóstico geral de gengivite.

## 9. CONCLUSÃO

Dentro das limitações do estudo uma associação entre  $PS \geq 5\text{mm}$  e a elevação dos níveis de PSA foi observada, aceitando a hipótese de que há uma associação entre os *Status* Periodontal e os níveis de PSA circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata. Sugere-se a realização de estudos com maior tamanho amostral que possam elucidar esta associação e evidenciar os mecanismos pelos quais a doença periodontal pode influenciar os níveis de PSA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBANDAR, J.M.; SUSIN, C.; HUGHES, F.J. **Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations.** Journal of Clinical Periodontology, v.20, p.171-189, 2018.
2. ALWITHANANI, N. et al. **Periodontal Treatment Improves Prostate Symptoms and Lowers Serum PSA in Men with High PSA and Chronic Periodontitis.** Dentistry, v. 5 (3), p. 284, 2015.
3. BARBOSA, R.R.T.; ROSETTE, J.; SALAS, R.S. **Prostate cancer multifocality, the index lesion, and the microenvironment.** Current Opinion in Urology, v.28, n.6, p.499-505, 2018.
4. BILLINGS, M. et al. **Age-dependent Distribution of Periodontitis in Two Countries: Findings From NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012.** Journal of Clinical Periodontology, v.45, n.20, p.130-148, 2018.
5. BORBA, T.T. et al. **Periodontitis: Genomic instability implications and associated risk factors.** Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, v.840, p.20-23, 2019.
6. CHAPPLE, I.L.C. et al. **Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.** Journal of Clinical Periodontology, v. 45, p. 68-77, 2018.
7. COCHRAN, D.L. **Inflammation and bone loss in periodontal disease.** Journal of Periodontology, v.79, p.1569-1576, 2008.

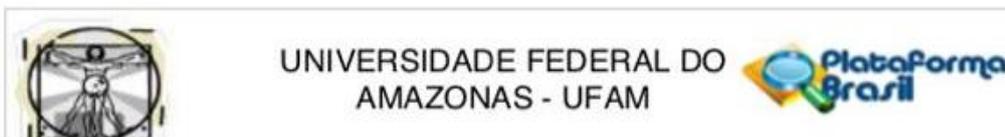
8. DAI, J. et al. **Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer.** Chinese Journal of Cancer, v.36, n.29, p.1-8, 2017.
9. DANIYAL, M. et al. **Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v.15, n.22, p.9575-9578, 2014.
10. DIAMANDIS, E.P. **Prostate specific antigen – New applications in breast and other cancers.** Anticancer Res, v.16, p.3983-3984, 1996.
11. Estemalik, J. et al. **Simultaneous Detection of Oral Pathogens in Subgingival Plaque and Prostatic Fluid of Men With Periodontal and Prostatic Diseases.** Journal of Clinical Periodontology, v. 88, p. 823-829, 2017.
12. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância.** Rio de Janeiro, p.154, 2018.
13. GANDAGLIA, G. et al. **The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases.** Current Opinion in Urology, v.27, n.2, p.99-106, 2017.
14. GIANNOBILE, W. **Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases.** Journal of Periodontology, v.79, n.8, p.1592-1600, 2008.
15. GUO, Y. et al. **Association between C-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v.14, p.243-248, 2013.
16. GUPTA, M.N.; RATH, C.S.K.; LOHRA, M.P. **Comparative evaluation of accuracy of periodontal probing depth and attachment levels using a Florida probe versus traditional probes.** Medical Journal Armed Forces India, v.71, n.4, p.352-358, 2015.

17. GUREL, B. et al. **Chronic Inflammation in Benign Prostate Tissue Is Associated with High-Grade Prostate Cancer in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, v. 23 (5), p. 1-10, 2014.
18. GUVEN, D.C. et al. **Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases.** *Turkish Journal of Medical Sciences*, v.49, p.826-831, 2019.
19. HAH, Y.S. et al. **Effect of Prior Local Treatment and Prostate-Specific Antigen Kinetics during Androgen-Deprivation Therapy on the Survival of Castration-Resistant Prostate Cancer.** *Scientific Reports – nature search*, v.9, n.1, p.1-9, 2019.
20. HUANG, Y. et al. **The association between clinically determined periodontal disease and prostate-specific antigen concentration in men without prostate cancer: the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey.** *Cancer Causes and Control*, v.30, p.1293-1300, 2019.
21. JOSHI, N. et al. **Association Between Periodontal Disease and Prostate-Specific Antigen Levels in Chronic Prostatitis Patients.** *Journal of Periodontology*, v.81, n.6, p.864-869, 2010.
22. LANDSKRON, G. et al. **Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment.** *Journal of Immunology Research*, v.20, p.1-19, 2014.
23. LEE, J-H. et al. **Association between Periodontal disease and Prostate cancer: Results of a 12-year Longitudinal Cohort Study in South Korea.** *Journal of Cancer*, v.8, n.15, p.2959-2965, 2017.
24. LIAO, S.; CHENG, H.; LEI, Y. **C-Reactive Protein is a Prognostic Marker for Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer.** *Oncology Research and Treatment*, v.39, p.266-271, 2016.
25. LINDEN, G.J. et al. **Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.** *Journal of Clinical Periodontology*, v.40, n.14, p.20-23, 2013.

26. MEISEL, P. et al. **The sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein: Data from a general population.** Journal of Periodontology, v.00, p.1-9, 2019.
27. MOTTET, N. et al. **European Association of Urology - Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona, 2019.**
28. NAIFF, P. et al. **Mechanical Periodontal Therapy Recovered the Phagocytic Function of Monocytes in Periodontitis.** International Journal of Dentistry, v.2020, p.1-9, 2020.
29. PAPAPANOU, P.N. et al. **Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.** Journal of Clinical Periodontology, v. 45, p. 62-70, 2018.
30. SABHARWAL, A.; GOMES-FILHO, I.S.; STELLRECHT, E. **Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update.** Periodontology 2000, v.78, p.212-226, 2018.
31. SILVA, A.P.B. et al. **Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship.** American Journal of Clinical and Experimental Urology, v.7, n.5, p.1-10, 2019.
32. ST HILL, C.A.; LUTFIYYA, M.N. **An epidemiological analysis of potential associations between C-reactive protein, inflammation, and prostate cancer in the male US population using the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data.** Front Chem., v. 28, p. 3-55, 2015.
33. TAYLOR, J.J.; PRESHAW, P.M.; LALLA, E. **A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes.** Journal of Clinical Periodontology, v.40, n.14, p.113-134, 2013.
34. TONETTI, M.S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K.S. **Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition.** Journal of Periodontology, v.1, p.159-172, 2018.

35. TORREALBA, N. et al. **Expression of several cytokines in prostate cancer: Correlation with clinical variables of patients. Relationship with biochemical progression of the malignance.** *Citokine*, v.89, p.105-115, 2017.
36. VAN DYKE, TE. **Proresolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis.** *Journal of Clinical Periodontology*, v.38, p.119-125, 2011.
37. VARGAS VILLA-FUERTE, K.R. et al. **Preliminary Results of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy.** *Journal of Periodontology*, v.87, n.11, p.1268-1277, 2016.
38. VELASCO, M.A.; UEMURA, H. **Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going?** *Current Opinion in Urology*, v.28, n.1, p.15-24, 2018.
39. XU, W. et al. **Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis.** *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, v.120, p.45-84, 2020.
40. ZEKERIDOU, A. et al. **Systemic Inflammatory Burden and Local Inflammation in Periodontitis: What Is the Link Between Inflammatory Biomarkers in Serum and Gingival Crevicular Fluid?** *Clinical and Experimental Dental Research*, v.5, n.2, p.128-135, 2019.
4. ZUNIGA, K.B. et al. **Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer.** *Urologic Oncology*, v.00, p.1-13, 2019.

## ANEXO A APROVAÇÃO AO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL BÁSICA SOBRE OS NÍVEIS DE PCR E PSA CIRCULANTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E PERIODONTITE

**Pesquisador:** LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 99881418.4.0000.5020

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Amazonas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.987.526

#### Apresentação do Projeto:

A inflamação está correlacionada ao aumento do desenvolvimento de lesões de risco para o câncer de próstata (CP). A inflamação crônica em biópsias benignas da próstata pode ser associada com tumores de próstata de alto grau em áreas adjacentes. Níveis do Antígeno Prostático Específico (PSA) 4 ng/ml são considerados presença de inflamação ou malignidade. A Proteína C-reativa (PCR) induz a síntese de interleucinas (IL) IL-1a, IL-1b, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-) em células mononucleares do sangue periférico. Na doença periodontal as bactérias ativam uma reação inflamatória que resulta na produção de várias citocinas pró-inflamatória, tais como a IL-1B, IL-6 e TNF- pelo hospedeiro. Dada a semelhança do papel da inflamação no desenvolvimento e progressão da doença periodontal e câncer de próstata, é possível que exista uma associação entre estas duas condições, e que esta associação possa se manifestar pelo o aumento nos níveis de PSA e PCR circulantes no sangue. Participarão deste estudo 25 pacientes com câncer de próstata e doença periodontal, diagnosticados pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Os pacientes selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão terão seus níveis de PSA, PCR monitorados por meio de análises laboratoriais conforme o protocolo utilizado na Fundação CECON. Em seguida serão submetidos ao exame clínico periodontal para avaliação dos seguintes parâmetros: Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Profundidade de sondagem (PS), Recessão Gengival (RG), Nível Clínico de Inserção (NCI). As análises clínicas

**Endereço:** Rua Teresina, 495

**Bairro:** Adrianópolis

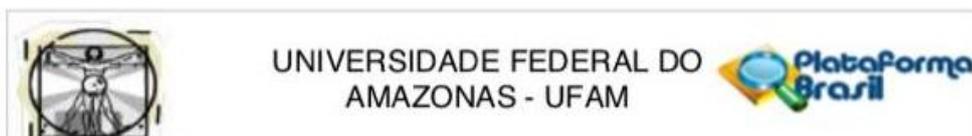
**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**CEP:** 69.057-070

**Telefone:** (92)3305-1181

**E-mail:** cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.987.526

laboratoriais e periodontais serão realizadas baseline e 45 dias após o término da terapia periodontal básica (TPB). Todos os participantes receberão terapia periodontal preventiva e tratamento periodontal conforme suas necessidades. Inicialmente, será avaliada a correlação entre a variação dos valores do IP, IG, PS e NIC e dos níveis de PSA, PCR por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Em seguida será avaliada a capacidade preditora da condição periodontal nos níveis de PSA e PCR por meio de análises de regressão linear. O nível de significância estipulado para todas as análises será de 5%.

**Hipótese:**

- Hipótese Nula: A Terapia periodontal básica não tem efeito sobre os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata e doença periodontal.- Hipótese 1: A Terapia periodontal básica diminui os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata e doença periodontal.- Hipótese 2: A Terapia periodontal básica aumenta os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata e doença periodontal.

**Metodologia Proposta:**

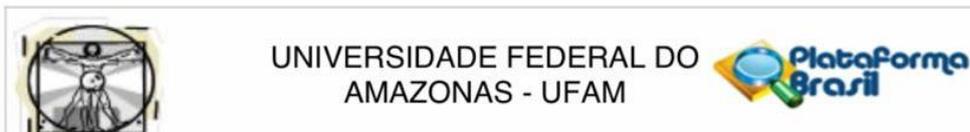
Serão envolvidos 25 pacientes com câncer e doença periodontal. O cálculo amostral foi feito para garantir 90% de chance de detectar uma diferença considerando nível de significância de 5% e 10% de possibilidade de drop-out. Após a seleção e consentimento dos participantes, estes serão encaminhados agendados com dia e hora marcados para FAO/UFAM, onde será realizada a avaliação dos parâmetros clínicos periodontais e receberão o tratamento periodontal de acordo com suas necessidades. Os exames clínicos periodontais serão realizados por um único examinador devidamente treinado e calibrado, utilizando a sonda eletrônica computadorizada de pressão controlada (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, EUA).

**Critério de Inclusão:**

1) idade  $\geq$  21 anos; 2) diagnóstico definitivo de câncer de próstata determinado por biópsia prostática, realizada preferencialmente guiada por ultrassonografia transretal; 3) nenhuma profilaxia dentária profissional realizada nos últimos 3 meses; 4) 06 dentes presentes; 5) capazes e dispostos a entender o protocolo e assinar um termo de consentimento.

**Critério de Exclusão:**

<b>Endereço:</b> Rua Teresina, 495	<b>CEP:</b> 69.057-070
<b>Bairro:</b> Adrianópolis	
<b>UF:</b> AM	<b>Município:</b> MANAUS
<b>Telefone:</b> (92) 3305-1181	<b>E-mail:</b> cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.987.526

1) história positiva de tratamento periodontal nos últimos seis meses;2) diabetes;3) história de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou transplante de órgão durante os últimos 6 meses.4) necessidade de profilaxia antibiótica para a realização de procedimentos odontológicos de rotina;5) uso de anti-inflamatórios por longo período de tempo, ou qualquer medicamento que possa interferir nos aspectos periodontais;6) tabagismo;7) pacientes que estivessem impossibilitados de comparecer aos agenciamentos.

**Metodologia de Análise de Dados:**

Serão envolvidos 25 pacientes com câncer e doença periodontal. O cálculo amostral foi feito para garantir 90% de chance de detectar uma diferença considerando nível de significância de 5% e 10% de possibilidade de drop-out.

Amostra: 25

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

O objetivo principal desta proposta é avaliar o efeito da terapia periodontal básica (TPB) sobre os níveis de PSA e PCR circulantes no sangue de pacientes com câncer de próstata e doença periodontal.

Objetivo Secundário:

- Avaliar parâmetros clínicos periodontais (índice de placa [IP], profundidade de sondagem [PS], nível clínico de inserção [NIC] e índice gengival [IG]) em pacientes com câncer de próstata.- Avaliar a relação entre os níveis de PSA e NIC;- Avaliar a relação entre os níveis de PCR e NIC;- Avaliar a relação entre a TPB e PSA;- Avaliar a relação entre TPB e PCR.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

- Desconforto e contaminação microbiana decorrentes da coleta de sangue para as análises de PSA e PCR. Para minimizar este risco, contar-se-á com a experiência do profissional responsável por este procedimento na FCECON e com a infra-estrutura do laboratório da FCECON.- Desconforto decorrente do exame periodontal. Para minimizar este risco o exame será conduzido por profissionais especialistas na área.- Desconforto após o tratamento periodontal, que irá diminuir em algumas horas após a realização do procedimento. Para minimizar este risco serão prescritos remédios para dor, caso haja necessidade. Os profissionais responsáveis pela pesquisa também

**Endereço:** Rua Teresina, 495

**Bairro:** Adrianópolis

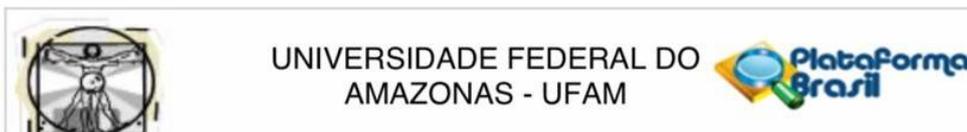
**CEP:** 69.057-070

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)3305-1181

**E-mail:** cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.987.526

estarão a disposição para um pronto atendimento quando necessário.

**Benefícios:**

A) Benefícios diretos para o paciente:- Avaliação dos níveis de PSA e PCR;- Avaliação e diagnóstico periodontal;- Instrução sobre higiene oral;- Orientação sobre as possíveis associações da saúde oral com a saúde sistêmica;- Tratamento periodontal planejado conforme o diagnóstico.B) Benefícios para comunidade: - Melhor conhecimento sobre a associação entre a doença periodontal e o câncer de próstata;gerando evidencias, que somadas a outras, possam determinar se esta associação pode ser estabelecida ou não;- Contribuir para definir se um paciente com periodontite tem risco aumentado de desenvolvercâncer de próstata e se a TPB pode influenciar nos níveis de PSA e PCR circulantes e assimnortear ações de prevenção e tratamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de intervenção. Participarão deste estudo 25 pacientes com câncer de próstata, diagnosticados pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas e com doença periodontal. Os pacientes selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão terão seus níveis de PSA e PCR analisados em dois momentos, antes da terapia periodontal e depois da terapia periodontal. Inicialmente os pacientes serão submetidos ao exame clínico periodontal para a avaliação dos seguintes parâmetros. Índice de placa (IP), índice gengival (IG), profundidade de sondagem (PS), recessão gengival (RG), nível clínico de inserção (NCI). Todos os participantes receberão terapia periodontal preventiva e tratamento periodontal conforme suas necessidades. Será avaliada a correlação entre os valores do IP, IG, PS e NIC e dos níveis de PSA e PCR por meio do coeficiente de correlação de Pearson. Será feita a análise dos níveis de PSA e PCR antes e 30 (trinta dias)depois da terapia periodontal com o objetivo de avaliar o efeito desta terapia sobre estes níveis. O nível de significância estipulado para todas as análises será de 5%.

Trata-se de uma dissertação de mestrado, segunda submissão.

Em primeira submissão o projeto em tela apresentou as seguintes pendências:

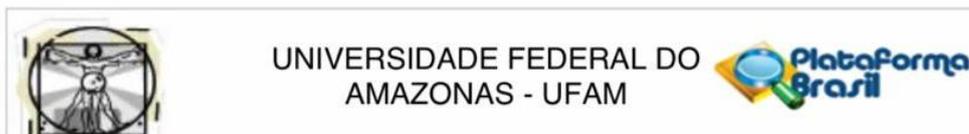
1. Termo de anuência: apresentar termo de anuência da instituição onde será realizada a pesquisa.

Em segunda submissão a pesquisadora atendeu a solicitação

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

Folha de rosto: assinada pela profa Dra Maria Augusta Bessa Rebelo, coordenadora do PPGO.

<b>Endereço:</b> Rua Teresina, 495	<b>CEP:</b> 69.057-070
<b>Bairro:</b> Adrianópolis	
<b>UF:</b> AM	<b>Município:</b> MANAUS
<b>Telefone:</b> (92)3305-1181	<b>E-mail:</b> cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.987.526

Termo de anuência: Assinado por Kátia Luz Torres Silva, diretora de ensino e pesquisa da Fundação CECON

TCLE: adequado

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

A pesquisadora atendeu a todas as pendências. O projeto está em acordo com a Res 466/2012CNS

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1199265.pdf	08/10/2018 17:30:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnuenciaFCECON.pdf	08/10/2018 17:30:24	LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/09/2018 13:07:54	LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	28/09/2018 13:07:30	LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/09/2018 13:02:56	LUIZA SILVEIRA CAMILOTTO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 29 de Outubro de 2018

Assinado por:  
Eliana Maria Pereira da Fonseca  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



**APÊNCIDE A**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Convidamos você, \_\_\_\_\_  
para participar **voluntariamente** da pesquisa intitulada “EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL BÁSICA SOBRE OS NÍVEIS DE PCR E PSA CIRCULANTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E PERIODONTITE” tendo como responsáveis pela execução a cirurgiã dentista Luiza Silveira Camilotto e o seu orientador Prof. Dr. Erivan Clementino Gualberto Júnior, Professor da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM). Os responsáveis podem ser encontrados na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas Endereço: Av. Waldemar Pedrosa (antiga Av. Ayrão), 1539 – Centro. CEP: 69025-050. Manaus – AM. Telefone: (92) 3305-4901 e por meio dos e-mails: luizacamilott@hotmail.com; erivanguualberto@ufam.edu.br.

Declaro que tomei ciência e que fui esclarecido de maneira a não restarem quaisquer dúvidas sobre minha participação no estudo, de acordo com as informações abaixo, que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- O estudo será realizado com o objetivo de avaliar o efeito da terapia periodontal básica sobre os níveis de PCR e PSA em homens com câncer de próstata (CP).
- Esta análise será feita após a avaliação dos seus exames que levaram ao diagnóstico do CP, após a realização dos exames dos parâmetros clínicos periodontais e coleta do meu sangue.
- A coleta do seu sangue para análise dos níveis de inflamação por meio dos marcadores PSA e PCR será feita no Laboratório da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). A análise de PSA já faz parte da rotina do controle do câncer de próstata enquanto a análise de PCR é um controle adicional para melhor monitoramento da inflamação. Como toda coleta de sangue, haverá risco de

contaminação microbiológica e você poderá sentir desconforto durante o procedimento. Para minimizar esses riscos a coleta será feita por um profissional experiente da FCECON utilizando a infra-estrutura do laboratório da FCECON. O sangue será analisado no laboratório da FCECON e você será informado dos resultados.

- Após a realização do diagnóstico periodontal, será elaborado um plano de tratamento periodontal. No caso de que você não tenha doença periodontal será feita a terapiapreventiva como, instruções de higiene oral, raspagem supra gengival e/ou profilaxia dental.
- O tratamento periodontal será realizado com curetas manuais e/ou ultrassônicas, e você estará sob anestesia local durante a raspagem subgengival.
- Poderá sentir desconforto após o tratamento periodontal, que irá diminuir em algumas horas após a realização do procedimento, serão prescritos remédios para dor, caso você tenha necessidade. Caso haja necessidade, você terá a segurança do pronto atendimento por parte dos profissionais responsáveis pela pesquisa.
- Todo material a ser empregado nas coletas e no tratamento periodontal serão descartáveis ou previamente esterilizados (livre de germes), e armazenado em embalagem individual que será aberta na sua frente.
- Você será informado antes e durante a realização da pesquisa, de como esta se desenvolverá, bem como de que forma ocorrerá a sua participação na mesma.
- Os benefícios que deverá esperar com sua participação serão diretos, como diagnóstico e tratamento da doença periodontal, monitoramento da inflamação, além de informações e tratamento para prevenir a doença periodontal, melhorando sua qualidade de vida.
- Você estará disposto a autorizar sua participação para que os resultados encontrados possam ajudar outras pessoas.

- Você poderá, a qualquer momento, deixar de participar, sem que isso traga qualquer penalidade ou prejuízo, e que também poderá recolher junto aos idealizadores do estudo todos os documentos com seus dados coletados.
- Não será oferecido nenhum tipo de pagamento pela sua participação. Mas, se necessário, será fornecido (Lanche e/ou almoço) e transporte de ida e volta por meio de vale transporte. Caso necessário, será garantido o ressarcimento, de eventuais despesas decorrentes de sua participação nessa pesquisa bem como de um acompanhante se comprovada a necessidade do mesmo para este fim. O Ressarcimento será feito em moeda corrente mediante comprovação da despesa decorrente exclusivamente da sua participação neste projeto.
- No caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo você terá direito a cobertura material para reparação do dano. Está assegurado direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes de sua participação neste estudo, pelo tempo que for necessário. Estão asseguradas o direito a indenizações e cobertura material para reparação do dano, causado pela pesquisa ao participante da pesquisa.
- Será assegurada a garantia de sigilo, com a descrição dos seus dados em conformidade com a Resolução CNS nº. 466 de 2012. Ao final da pesquisa, você será informado sobre todos os resultados obtidos.

Para qualquer outra informação, você poderá entrar em contato diretamente com o responsável pela pesquisa ou com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM. **O CEP/UFAM localiza-se na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-1181 ou (92) 99171-2496. O Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).**

**Consentimento pós informação**

Desta forma, eu confirmo que recebi de maneira clara, todas as etapas da pesquisa e tendo compreendido perfeitamente todas as informações sobre minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos direitos, das responsabilidades, dos riscos e dos benefícios, concordo em participar da mesma por isso assino este documento, **POR LIVRE E ESPONTÂNEA VONTADE**. Estou ciente que este documento foi elaborado e assinado em duas vias, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra via assinada ficará sob minha responsabilidade.

**Endereço do participante-voluntário**

Domiciliado (Rua, Avenida, Conjunto):

Bloco/ N°/ Complemento:

Bairro/ Cidade:

Telefone:

E- mail:

**Endereço do responsável pela pesquisa**

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Av. Waldemar Pedrosa (antiga Av. Ayrão), 1539 – Centro. CEP: 69025-050. Manaus – AM. Telefone: (92) 3305-4901

Manaus, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

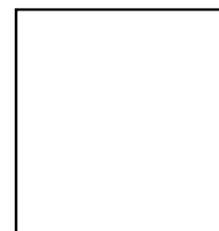
\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável:

Luiza Silveira Camilotto

CPF: 982.217.522-15

\_\_\_\_\_  
Paciente ou Responsável –

CPF:

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Orientador:  
Erivan Clementino Gualberto Júnior  
CPF:527.459.963-04

Impressão Dactiloscópica