

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Glayson Pereira Vitor

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E CÂNCER DE PRÓSTATA E
NÍVEIS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)**

Belo Horizonte
2024

Glayson Pereira Vitor

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E CÂNCER DE PRÓSTATA E NÍVEIS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Odontologia – área de concentração em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota.

Belo Horizonte
2024

Ficha Catalográfica

V845a Vitor, Glayson Pereira.
2024 Associação entre periodontite e câncer de próstata e
níveis de antígeno prostático específico (PSA) / Glayson
T Pereira Vitor. -- 2024.

100 f. : il.

Orientador: Luís Otávio de Miranda Cota.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Neoplasias da próstata. 2. Fatores de risco. 3. Periodontite. 4. Antígeno prostático específico. I. Cota, Luís Otávio de Miranda. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E CÂNCER DE PRÓSTATA E NÍVEIS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

GLAYSON PEREIRA VITOR

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em ODONTOLOGIA, área de concentração PERIODONTIA.

Aprovada em 14 de outubro de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Luís Otávio de Miranda Cota - Orientador
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Karina Imaculada Rosa Teixeira
Faculdade Arnaldo Janssen

Prof. Bernardo de Carvalho Dutra
UNA

Prof. Fernando de Oliveira Costa
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Lucas Guimarães Abreu
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 14 de outubro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo de Carvalho Dutra, Usuário Externo**, em 14/10/2024, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Otavio de Miranda Cota, Professor do Magistério Superior**, em 14/10/2024, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Guimaraes Abreu, Professor do Magistério Superior**, em 14/10/2024, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Karina Imaculada Rosa Teixeira, Usuário Externo**, em 14/10/2024, às 10:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando de Oliveira Costa, Professor do Magistério Superior**, em 14/10/2024, às 10:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

À minha mãe, minha primeira professora,
que proporcionou as oportunidades
necessárias para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela força e sabedoria concedidas ao longo desta jornada. Aos meus irmãos, Glauber e Glaucia, por compartilhar a vida.

Ao meu orientador, prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota, por sua orientação e aos colegas do programa de pós-graduação, pela troca de conhecimento.

Às Dras. Rafaela Reis, Juliana Naves e Ana Paula de Carvalho, pela parceria, escuta e partilha de momentos.

À Ms. Karolina Skarlet Silva Viana, pelas considerações.

Aos profs. Dr. Dhelfeson Willya Douglas de Oliveira, Dr. Lucas Guimarães Abreu e Dr. Fernando de Oliveira Costa, pelas contribuições ao longo do estudo.

Ao acadêmico em Odontologia Áquila Daniel Lamar Lopes, pela companhia durante a pesquisa de campo.

Ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo suporte acadêmico.

À Fundação Mário Pena / Hospital Luxemburgo, pelo suporte essencial para a realização deste estudo. Agradeço à equipe médica e administrativa pela colaboração e por todo o apoio logístico e técnico.

Aos pacientes do Hospital Luxemburgo que participaram desta pesquisa, pela confiança e colaboração, sem os quais este estudo não teria sido possível. Saúde a todos!

Enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, direta ou indiretamente.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso!”

Josué 1:9

RESUMO

A periodontite tem sido reconhecida como um estímulo inflamatório sistêmico crônico com potencial risco para o desenvolvimento ou agravamento de várias condições de saúde sistêmica, incluindo doenças da próstata. Assim, este estudo apresenta duas propostas de investigação distintas com objetivos específicos: 1) um estudo caso-controle para avaliar a associação entre periodontite e câncer de próstata (CAP); 2) uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a associação entre periodontite e os níveis de PSA (*prostate-specific antigen*). O estudo caso-controle incluiu 372 indivíduos, sendo 152 homens com CAP (idade 63.02 ± 8.67 anos) e 220 controles (idade 62.71 ± 8.79 anos), selecionados no Ambulatório de Urologia do Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte – Minas Gerais. Os participantes foram submetidos a exame periodontal completo e a condição periodontal classificada de acordo com os critérios da Academia Americana de Periodontia e da Federação Européia de Periodontologia de 2018. O estadiamento do CAP foi realizado de acordo com os escores do sistema de Gleason. A associação entre CAP e variáveis de interesse foi avaliada por regressão logística multivariada. Os casos apresentaram maior ocorrência ($p=0,019$) e gravidade ($p=0,005$) de periodontite. A ocorrência de CAP foi associada a escolaridade <9 anos (OR ajustado=1,95), ao consumo de álcool (OR ajustado=3,46), ao tabagismo (OR ajustado=2,53) e a periodontite (OR ajustado=1,76). Em relação à gravidade do CAP, os escores de Gleason 1-2 foram associados à periodontite (OR ajustado=1,90), mas os escores de Gleason 3-5 não. Além disso, foi observado no grupo caso um aumento dos níveis de PSA com o aumento da gravidade da periodontite (estágios). A revisão sistemática se baseou nas diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e teve a seguinte pergunta PECO: homens com periodontite apresentam níveis aumentados de PSA no sangue? Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Embase, Scielo, Web of Sciences, Cochrane Library e literatura cinzenta até janeiro/2024. Foram incluídos 6 estudos, sendo 4 estudos observacionais e 2 ensaios clínicos. A qualidade metodológica foi avaliada usando as ferramentas Joanna Briggs e ROBINS-I e o nível de evidência usando o sistema GRADE. Os estudos observacionais apontaram níveis de PSA significativamente mais baixos em indivíduos sem periodontite ($p=0,04$). Os ensaios clínicos não randomizados não verificaram mudança nos níveis de PSA após o tratamento periodontal não-cirúrgico ($p=0,13$). Na metanálise, indivíduos com $PSA > 4,0$ ng/ml apresentaram periodontite mais grave (OR=1,19 IC95% 0,68–2,09; $I^2=0\%$), entretanto não significativo. Houve correlação positiva entre PSA e nível de inserção clínica ($r=0,55$ IC95% 0,41–0,66; $I^2=0,0\%$). Não houve diferença nos níveis de PSA antes e após o tratamento periodontal (diferença média -0,18 IC95% -0,94–0,57; $I^2=0\%$). No geral, concluiu-se que a periodontite foi associada à ocorrência de câncer de próstata e não houve evidências de uma associação direta entre níveis de PSA e periodontite, apesar de observações sugerirem possível relação entre a gravidade da periodontite, parâmetros clínicos periodontais e PSA.

Palavras-chave: câncer de próstata; fatores de risco; periodontite; PSA (*prostate-specific antigen*).

ABSTRACT

Association between periodontitis and prostate cancer and prostate specific antigen levels (PSA)

Periodontitis has been recognized as a chronic systemic inflammatory stimulus with potential risk for the development or worsening of several systemic health conditions, including prostate diseases. Thus, this study presents two specific research proposals with specific objectives: 1) a case-control study to evaluate the association between periodontitis and prostate cancer (PCA); 2) a systematic review and meta-analysis to evaluate the association between periodontitis and PSA (prostate-specific antigen) levels. The case-control study included 372 individuals, being 152 men with CAP (age 63.02 ± 8.67 years) and 220 controls (age 62.71 ± 8.79 years), selected at the Urology Outpatient Clinic of Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte – Minas Gerais. Participants underwent a complete periodontal examination and periodontal status was classified according to the 2018 American Academy of Periodontology and European Federation of Periodontology criteria. CAP staging was performed according to Gleason system scores. The association between CAP and variables of interest was assessed by multivariate logistic regression. Cases had a higher occurrence ($p=0.019$) and severity ($p=0.005$) of periodontitis. The occurrence of CAP was associated with educational level <9 years (adjusted OR=1.95), alcohol consumption (adjusted OR=3.46), smoking (adjusted OR=2.53), and periodontitis (adjusted OR=1.76). Regarding CAP severity, Gleason scores 1–2 were associated with periodontitis (adjusted OR=1.90), but Gleason scores 3–5 were not. Furthermore, an increase in PSA levels was observed in the case group with increasing severity of periodontitis (stages). The systematic review was based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines and had the following PECO question: Do men with periodontitis have increased blood levels of PSA? A search was carried out in the PubMed, Embase, Scielo, Web of Sciences, Cochrane Library databases and gray literature until January/2024. Six studies were included, being 4 observational studies and 2 clinical trials. The methodological quality was assessed using the Joana Briggs and ROBINS-I tools and the level of evidence using the GRADE system. Observational studies showed significantly lower PSA levels in individuals without periodontitis ($p=0.04$). Non-randomized clinical trials did not find changes in PSA levels after non-surgical periodontal treatment ($p=0.13$). In the meta-analysis, individuals with PSA >4.0 ng/ml had more severe periodontitis (OR=1.19 95%CI 0.68–2.09; I²=0%), although not significant. There was a positive correlation between PSA and clinical attachment level ($r=0.55$ 95%CI 0.41–0.66; I²=0.0%). There was no difference in PSA levels before and after periodontal treatment (mean difference -0.18 95%CI -0.94–0.57; I²=0%). Overall, it was concluded that periodontitis was associated with the occurrence of prostate cancer and there was no evidence of a direct association between PSA levels and periodontitis, although observations suggest a possible relationship between the severity of periodontitis, clinical periodontal parameters and PSA.

Keywords: prostate cancer, risk factors, periodontitis, PSA (prostate-specific antigen).

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Estudos observacionais da associação entre periodontite e câncer de próstata (CAP) | 07 |
| Quadro 2 - Revisões sistemáticas da associação entre periodontite e câncer de próstata (CAP) | 09 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| ADT | Terapia de Privação de Andrógenos |
| CAP | Câncer de Próstata |
| fPSA | PSA livre |
| GS | Sistema de Gleason |
| IL-1 β | Interleucina 1beta |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| NIC | Nível de Inserção Clínica |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PE | Periodontite |
| PESA | Periodontal Epthelial Surface Area |
| PGE | Prostaglandina |
| PISA | Periodontal Inflamed Surface Area02 |
| PS | Profundidade de Sondagem |
| PSA | Antígeno Prostático Específico |
| SS | Sangramento à Sondagem |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral |
| tPSA | PSA total |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 14 |
| 2.1 Periodontite | 14 |
| 2.2 Câncer de próstata | 16 |
| 2.3 Associação entre periodontite e câncer de próstata | 17 |
| 2.4 Antígeno Prostático Específico (PSA) | 21 |
| 2.5 Associação entre Periodontite e PSA | 22 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 24 |
| 4 PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO | 25 |
| 4.1 Proposta de investigação 1 | 25 |
| 4.1.1 Objetivos | 25 |
| 4.1.2 Desenho de estudo | 25 |
| 4.1.3 Hipótese | 25 |
| 4.1.4 Metodologia expandida | 25 |
| 4.1.5 Aspectos éticos | 32 |
| 4.1.6 Artigo científico | 32 |
| 4.2 Proposta de investigação 2 | 49 |
| 4.2.1 Objetivos | 49 |
| 4.2.2 Desenho de estudo | 49 |
| 4.2.3 Hipótese | 49 |
| 4.2.4 Pergunta PECO | 50 |
| 4.2.5 Material e métodos | 50 |
| 4.2.6 Artigo científico | 54 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 86 |
| REFERÊNCIAS | 87 |
| ANEXO A - Parecer CEP | 97 |
| ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido | 98 |
| ANEXO C - Ficha Clínica | 99 |

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, como a gengiva, o osso alveolar e o ligamento periodontal (Bouchard *et al.*, 2017; Moura *et al.*, 2021; Tonetti *et al.*, 2018). Seu desenvolvimento está associado a um modelo de sinergia entre múltiplas bactérias em disbiose, desencadeando uma resposta do hospedeiro que é destrutiva e não resolutive, com a ativação de diversas citocinas e mediadores pró-inflamatórios (Hajishengallis, 2015; Kinane *et al.*, 2011; Tonetti *et al.*, 2018). Provocam uma resposta imune do organismo. Essa resposta inflamatória local pode ter repercussões além da cavidade bucal, contribuindo para inflamações sistêmicas, que é uma resposta inflamatória aguda mediada por fatores inflamatórios (Hajishengallis, 2015; Kapila, 2021; Kinane *et al.*, 2011).

Assim, devido aos mecanismos etiopatogênicos envolvidos, a periodontite tem sido reconhecida como um estímulo crônico de inflamação sistêmica (Kapila, 2021). Relacionada com potencial risco de desencadear ou agravar várias condições de saúde sistêmica, tais como diabetes, disfunção endotelial, doenças cardiovasculares, complicações na gestação, entre outras (Beck *et al.*, 2019; Cecoro *et al.*, 2020; Esteves Lima *et al.*, 2017; Kapila, 2021; Moura *et al.*, 2017). Essas associações podem ser explicadas por diversos mecanismos, incluindo a disseminação de bactérias orais que causam danos em órgãos distantes, o aumento da inflamação sistêmica e a ativação de respostas autoimunes induzidas por espécies bacterianas bucais (Corbella *et al.*, 2018; Teles *et al.*, 2021).

Nesse contexto, diversos estudos exploraram a possível relação entre a periodontite, as alterações prostáticas e o aumento dos níveis de Antígeno Prostático Específico (PSA), além do risco de câncer de próstata (CAP) (Boyapati *et al.*, 2018; Corbella *et al.*, 2018; da Silva *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022). O câncer de próstata, que surge quando as células prostáticas se multiplicam descontroladamente, é uma das formas mais comuns de câncer em homens, principalmente após os 50 anos. Seus sintomas iniciais podem ser discretos, e a detecção precoce é geralmente feita por meio de exames de sangue que indicam alterações nos níveis de PSA (da Silva *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2020).

No entanto, a associação entre periodontite, câncer de próstata e níveis de PSA ainda não foi definitivamente estabelecida (Earl *et al.*, 2021). Os estudos existentes apresentam variações nos resultados e não fornecem conclusões consistentes. Assim, o presente estudo propõe investigar essa possível associação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Periodontite

A periodontite é uma inflamação crônica associada a um biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes. Suas principais características incluem a perda de inserção clínica e perda óssea alveolar, avaliada radiograficamente, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival (Kinane *et al.*, 2017; Papapanou *et al.*, 2018). Pode levar à perda dos dentes e contribuir para a inflamação sistêmica (Genco e Sanz, 2020; Hajishengallis 2015; Kinane *et al.*, 2017; Sanz *et al.*, 2011; Tonetti *et al.*, 2018).

A periodontite é um problema de saúde pública devido à sua prevalência, sendo mais altas em países em desenvolvimento, onde o acesso a cuidados de saúde bucal e políticas preventivas são menos eficazes (Guerra *et al.*, 2018). Pode afetar negativamente a função mastigatória e a estética, ser uma fonte de desigualdade social e prejudicar a qualidade de vida (Papapanou *et al.*, 2018). É considerada a segunda maior causa de perda dentária no mundo, afetando aproximadamente 10-15% da população adulta em sua forma severa (Molina *et al.*, 2023). Sua prevalência aumenta com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima dos 35 anos e em adultos do sexo masculino (Albandar, 2002; Albandar, 2005; Baelum e López, 2013; Frencken *et al.*, 2017). Fatores de risco, como tabagismo, diabetes mellitus, higiene oral inadequada, predisposição genética e condições socioeconômicas desfavoráveis, estão fortemente associados a uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento da doença (Bouchard *et al.*, 2017).

A etiologia da periodontite está intimamente ligada ao acúmulo de biofilme bacteriano, que abriga grandes quantidades de bactérias Gram-negativas anaeróbias e proteolíticas, produtoras de substâncias que induzem a resposta imunológica do hospedeiro e mediadores da inflamação (Kapila, 2021; Kinane *et al.*, 2011). Essas substâncias estimulam células de defesa a liberar mediadores pró-inflamatórios, como interleucina (IL)-1 β , IL-6, TNF- α , proteína C-reativa e prostaglandinas (PGE₂), modulando uma série de eventos imunoinflamatórios que resultam em danos irreversíveis no periodonto de sustentação, com diferentes fenótipos clínicos,

dependendo da gravidade da inflamação e da destruição dos tecidos (Hajishengallis, 2015; Tonetti *et al.*, 2018).

Atualmente, a periodontite é caracterizada com base em um sistema de estadiamento e classificação amplo (Papapanou *et al.*, 2018). Depende da gravidade da doença, bem como da complexidade do seu gerenciamento. Fornece informações sobre as características biológicas da doença, incluindo uma análise baseada no histórico da taxa de progressão da periodontite, avaliação do risco de progressão posterior, análise de possíveis resultados ruins do tratamento e avaliação do risco de que a doença ou seu tratamento possam afetar negativamente a saúde geral do paciente (Caton *et al.*, 2018; Papapanou *et al.*, 2018; Tonetti *et al.*, 2018). Deste modo, de acordo com a gravidade e a complexidade do manejo clínico, a periodontite pode ser classificada como: estágio 1 (periodontite inicial), estágio 2 (moderada), estágio 3 (grave) e estágio 4 (avançada). Além disso, a doença pode ser categorizada em graus de progressão, variando de grau A (progressão lenta), grau B (moderada) a grau C (rápida) (Tonetti *et al.*, 2018).

Há evidências de que a periodontite contribui para um estado inflamatório sistêmico, sendo associada a várias doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, complicações gestacionais, disfunção endotelial, cirrose hepática e doença de Alzheimer (Beck *et al.*, 2019; Campos *et al.*, 2022; Cecoro *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2022; Esteves Lima *et al.*, 2017; Genco e Sanz, 2020; Guimarães *et al.*, 2012; Moura *et al.*, 2017; Siqueira *et al.*, 2007). Esses vínculos podem envolver a disseminação de bactérias da cavidade oral, resultando em danos a diversos órgãos, o aumento da carga inflamatória sistêmica e uma resposta autoimune desencadeada por epítomos bacterianos presentes na flora bucal (Corbella *et al.*, 2018).

Portanto, a periodontite é uma condição de alta prevalência, associada a importantes consequências locais e sistêmicas. A identificação de fatores de risco, juntamente com a compreensão de sua etiologia e dos mecanismos inflamatórios, é essencial para o manejo eficaz da doença. Além disso, suas conexões com diversas condições sistêmicas reforçam a importância de uma abordagem integrada à saúde bucal e geral, visando a prevenção e o tratamento precoce. A adoção de medidas preventivas e o acesso a cuidados de saúde bucal são determinantes para reduzir a prevalência da periodontite e suas complicações.

2.2 Câncer de próstata

A próstata é uma glândula em forma de amêndoa que faz parte do sistema reprodutor masculino. Localizada na parte inferior do abdômen, próxima à junção da bexiga e da uretra, a próstata desempenha um papel fundamental na produção de aproximadamente metade dos fluidos que se misturam com a secreção da vesícula seminal e dos testículos para formar o esperma. Além disso, ela contribui para a produção do fluido seminal, o que confere proteção e nutrição essenciais para a sobrevivência dos espermatozoides (James *et al.*, 2024; Lagan, 2019).

À medida que os homens envelhecem, é comum que a próstata aumente de tamanho, sendo que cerca de 70% dos homens experimentam esse aumento entre os 60 e 70 anos (Hyun *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2019). Isso pode resultar em um fluxo urinário mais lento e dificuldades para urinar devido à compressão da uretra, o que gradualmente reduz a força e a espessura do jato urinário. Tais sintomas podem ser indicativos de alterações histológicas na próstata, como prostatite, hiperplasia benigna ou câncer de próstata (Guo *et al.*, 2021; Mao *et al.*, 2022).

O câncer é uma doença caracterizada pela divisão incontrolável de células anormais, que acabam por destruir os tecidos do corpo (INCA, 2022). Assim, o câncer de próstata, um tumor maligno do epitélio prostático, representa um problema de saúde pública significativo para os homens em todo o mundo. É o sexto tipo de câncer mais comum globalmente e o segundo tumor maligno mais frequente em homens (Groeger *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2021; James *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2018). O principal fator de risco para o câncer de próstata é a idade. O risco aumenta significativamente a partir dos 50 anos, afeta 20% dos homens na faixa dos 50 anos e uma prevalência de 70% entre os homens de 70 a 80 anos de idade (Groeger *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2018).

Em seus estágios iniciais, o câncer de próstata pode não apresentar sintomas específicos. À medida que progride, no entanto, podem ocorrer sintomas como dificuldade em urinar, jato urinário fraco ou interrompido, necessidade frequente de urinar, dor ou ardor durante a micção, presença de sangue na urina ou no sêmen, dor na região lombar, nas nádegas ou na parte superior das coxas (Groeger *et al.*, 2022). Ainda tem, a possibilidade de alterar a fertilidade masculina por prejudicar diretamente a qualidade do esperma ou, indiretamente, por causar disfunção da próstata (Motrich *et al.*, 2018).

Sua etiologia é ainda pouco conhecida (James *et al.*, 2024). Entretanto, presume-se que alguns fatores de risco possam influenciar no seu desenvolvimento, tais como idade, histórico familiar da doença, consumo excessivo de álcool, tabagismo, dieta rica em gorduras (da Silva *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2024). Sendo a hereditariedade é um fator de risco mais importante do que em outros tipos de câncer e estudos apontam que homens afrodescendentes têm maior incidência da doença além do excesso de gordura corporal poder potencializar o risco de câncer de próstata avançado (da Silva *et al.*, 2019; INCA, 2022).

Além disso, também é relatado que a inflamação crônica desempenha um papel vital na iniciação tumoral, promoção, transformação maligna, invasão e metástase (Groeger *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2020, Lee *et al.*, 2017). O diagnóstico é sugerido pelo exame inicial de dosagem do PSA e pelo exame de toque retal e confirmado pelo exame de biópsia e imagens (Wang *et al.*, 2018).

2.3 Associação entre periodontite e câncer de próstata

Evidências recentes têm apontado o papel fundamental desempenhado pelo microbioma oral no processo de saúde e doença humana (Kapila, 2021). Nesse contexto, estudos epidemiológicos têm sugerido uma possível associação entre a periodontite e o aumento do risco de desenvolver certos tipos de câncer, incluindo o câncer de próstata (Baima *et al.*, 2023; Guo *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2024; Wei *et al.*, 2021). A periodontite e o câncer de próstata compartilham fatores de risco comuns, como idade, tabagismo, obesidade, diabetes e inflamação. Isso levanta a hipótese, e explica uma possível plausibilidade biológica da associação periodontite e câncer de próstata, onde patógenos bucais podem se disseminar, atingindo a próstata e causando alterações histológicas (Baima *et al.*, 2023; Guo *et al.*, 2021; Mao *et al.*, 2022). Além do efeito sistêmico de mediadores pró-inflamatórios produzidos nos tecidos periodontais, que podem afetar outros sistemas favorecendo o aparecimento e/ou progressão de outras condições inflamatórias (Baima *et al.*, 2023; Hajishengallis, 2022; Li *et al.*, 2024).

Estudos relatam a presença de DNA de microrganismos periodontopatogênicos, como *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*, na secreção prostática e no biofilme do mesmo indivíduo (Estemalik *et al.*, 2017). Esses achados fornecem evidências de que os patógenos da periodontite podem se

disseminar através da circulação sistêmica, desencadeando infecções e respostas inflamatórias em locais distantes de seu habitat original (Alluri *et al.*, 2021; Da Silva *et al.*, 2019; Groeger *et al.*, 2022).

A inflamação sistêmica resultante da periodontite pode ser um mecanismo pelo qual essa condição aumenta o risco de câncer de próstata. Na presença de inflamação, a integridade do epitélio da próstata pode ser comprometida (Guo *et al.*, 2021; Mao *et al.*, 2022). Além disso, outros mecanismos, como um sistema imunológico comprometido e produtos carcinogênicos de patógenos periodontais, também foram propostos como possíveis contribuintes (Arora *et al.*, 2010; Gandaglia *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2020).

Outra possível conexão entre a periodontite e o câncer de próstata pode ser observada na terapia hormonal utilizada no tratamento do câncer. A terapia de privação de andrógenos (ADT) frequentemente aplicada em casos avançados de câncer de próstata, reduz os níveis de hormônios sexuais masculinos, como a testosterona. Essa redução pode afetar negativamente a resposta inflamatória do organismo a infecções bacterianas, tornando os tecidos periodontais mais vulneráveis à inflamação e agravando condições periodontais (Famili *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2021).

A terapia ADT envolve a redução dos níveis de hormônios sexuais masculinos, conhecidos como andrógenos, especialmente a testosterona (Famili *et al.*, 2007). Pode ser realizada por meio de medicamentos que inibem a produção de testosterona ou bloqueiam sua ação nos tecidos da próstata. Os andrógenos estimulam as células do câncer de próstata a crescerem. Reduzir os níveis de andrógenos ou impedi-los de atuar nas células cancerígenas da próstata muitas vezes faz com que os tumores diminuam de tamanho ou cresçam mais lentamente por um tempo (Guo *et al.*, 2021; Famili *et al.*, 2007).

Hormônio testosterona apresenta-se menos efetivo no organismo masculino com a idade, o que deixa uma proporção maior de estrogênio, estradiol, no corpo dos homens. A relação destes hormônios irá influenciar na atividade das células prostáticas o que resulta no aumento da próstata. Assim, alguns estudos sugerem que a ADT pode estar associada a um maior risco de agravamento da periodontite em homens com câncer de próstata (Famili *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2021).

Acredita-se que a ADT possa levar a alterações no sistema imunológico e no perfil hormonal do paciente, o que pode afetar a resposta inflamatória do corpo a

infecções bacterianas, como as que ocorrem na periodontite. Além disso, a redução dos níveis de testosterona pode afetar a saúde dos tecidos periodontais, tornando-os mais susceptíveis à inflamação e danos e estar associada a uma diminuição na densidade óssea e na vascularização dos tecidos periodontais (Famili *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2021).

Portanto, a relação entre a periodontite e o câncer de próstata é um assunto ainda em evolução, e vários mecanismos podem estar envolvidos. Estudos continuam a explorar essa associação e suas implicações para a saúde masculina, alguns estudos sobre a associação entre periodontite e câncer de próstata são apresentados nos quadros 1 e 2:

Quadro 1. Estudos observacionais associação entre periodontite e câncer de próstata (CAP).

| Autor | Amostra (n) / idade | Desenho de estudo | Avaliação CA | Avaliação periodontal | Resultados |
|--|-----------------------------------|-------------------|--|--|--|
| Arora <i>et al.</i> , 2010 Suécia | 15.333 38-77 anos | Coorte | Registro nacional de câncer da Suécia entre 1963 e 2004 em gêmeos Suecos | Autorrelatada, medida pela mobilidade dentária registrada em questionário | Periodontite relacionado ao aumento do risco de câncer de próstata (RR= 1,47- 95% - IC: 1.04 2.07) |
| Chung <i>et al.</i> , 2020 China | 43052 >65 anos | Coorte | Registro Nacional de saúde | Exame clínico | RR=1,34 -95%- IC:1.02 - 1,76) |
| Dizdar <i>et al</i> 2017 Turquia | 1250 >35 anos Média 49.6 | Coorte | dados do Registro Nacional de Câncer da Turquia de 2013 (2001-2010) | Indivíduos diagnosticados com periodontite moderada a grave entre 2001 e 2010 foram identificados a partir do registro hospitalar. | homens com periodontite tiveram risco significativamente maior de câncer de próstata (tx de incidência SIR= 3,75, 95% IC 0,95-10,21) |
| Guvem <i>et al</i> 2019 Turquia | 5199 >50 anos Média 57.7 | Coorte | dados do Registro Nacional de Câncer da Turquia de 2013. (2007-2012) | Parâmetros clínicos e radiográficos | A taxa de incidência padronizada para câncer de próstata foi significativamente aumentada (1,84, 95% IC: 1,34–2,49; P <0,001) |
| Heik-kila <i>et al</i> 2018 Finlândia | 28675 >29 anos | | Registro Nacional e saúde | Exame clínico | RR 1,75 – 95% - IC: 0.63 - 4,87 |
| Hiraki <i>et al.</i> , 2008 China | 136 20 a 79 anos | Caso controle | Casos e controles foram selecionados a partir do banco de dados do Programa de Pesquisa Epidemiológica Hospitalar do Aichi Câncer Center 2000 a 2005 | Questionário autoaplicável sobre perda de dente. | número reduzido de dentes remanescentes também foi associado a um OR menor para câncer de próstata de 0,49 (95% IC, 0,19-1,26; P= 0,049) |
| Hujoel <i>et al.</i> , 2003 EUA | 11.328 25-74 anos | Coorte | Registro Nacional de saúde NHANES I 1971/1975-1992 | Exame clínico | Associação negativa entre periodontite e risco de câncer de próstata |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|---|---|--|--|
| | | | | | | (OR=1.81 - 95% - IC: 0.76 - 4,34) |
| Hwang <i>et al</i> 2014 Taiwan | 38902 25 - 74 anos Média 43,1 | coorte | banco de dados do sistema de Seguro Nacional de Saúde de Taiwan (NHI) 1996-2010 | Diagnóstico Clínico | | Associação com câncer de próstata e periodontite OR: 2,60 (IC: 2,49, 2,72) P< 0,01 |
| Kim <i>et al</i> 2020 Coreia do Sul | 121.240 >60 anos | Coorte | Banco de dados National Health Insurance Service-Eldery 2002-2015 | Diagnóstico que constava no banco de dados do NHIS, baseado em exame clínico dos parâmetros periodontais. | | Doença periodontal crônica foi associada a um risco 24% maior de câncer de próstata (IC 95%- 1,12-1,32, p<0,001) |
| Lee <i>et al</i> 2017 Coreia Sul | 187934 >40 anos | Coorte | Registro Nacional de Saúde 2002-2013 | Diagnóstico clínico e radiográfico | | Doença periodontal associada a um risco significativo de câncer de próstata - p=0,042. (RR= 1,14 = 95% - IC: 1,01-1,31) |
| Mao <i>et al</i> 2022 China | 996 ≥55 anos | Transversal | Exames físicos de rotina pós-aposentadoria em hospitais comunitários Exame de sangue PSA | Exame periodontal protocolo meia boca, quatro locais alternando os quadrantes aleatoriamente (1-3 ou 2-4) | | Níveis de PSA foram significativamente menores nos indivíduos sem periodontite do que naqueles com periodontite leve e moderada (p=0,04) ou grave (p=0,03). Não se correlacionou significativamente com a gravidade da periodontite (p=0,33) |
| Michaud <i>et al.</i> ,2016 EUA | 19.993 40-75 anos | Coorte | Registro de saúde Nacional | Autorrelatada | | (RR= 1,17- 95% - IC: 0.94 - 1.47) |
| Michaud <i>et al.</i> ,2018 EUA | 3378 44-66 anos | Coorte | Registro de saúde Nacional | Exame clínico | | PE não está significativamente associada ao aumento do risco de câncer de próstata p= 0,38 (RR=0,90 – 95%- IC: 0,73-1.12) |

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Quadro 2. Revisões sistemáticas da associação entre periodontite e câncer de próstata (CAP).

| Autor | Amostra | Resultado | Qualidade de evidências |
|------------------------|------------------|---|--|
| Guo <i>et al</i> 2021 | 9 estudos coorte | Periodontite aumentou significativamente o risco de câncer de próstata 1,40 vezes (RR1,40, IC 95%-1,16-1,73; p=0,272) | Heterogeneidade significativa ($I^2 = 65,2\%$; $p < 0,05$) |
| Wang <i>et al</i> 2022 | 7 estudos coorte | Associação fraca entre periodontite e câncer de próstata (HR = 1,26, IC 95% 1,03–1,54) | Heterogeneidade significativa ($I^2 = 72,9\%$, $p = 0,001$) |
| Wei <i>et al</i> 2020 | 7 estudos coorte | Periodontite significativamente associada ao risco de câncer de próstata (RR: 1,17; IC 95% - 1,07-1,27, P=0,001) | Heterogeneidade significativa ($I^2 \geq 50\%$; $p < 0,1$) |

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

2.4 Antígeno Prostático Específico (PSA)

O PSA é uma proteína produzida pelas células epiteliais da próstata e excretada no fluido seminal, presente em concentrações muito baixas na circulação sanguínea do homem saudável (Epstein *et al.*, 2016). Sua principal função no corpo está relacionada ao sistema reprodutivo masculino contribuindo para a liquefação do sêmen após a ejaculação. Ele degrada as proteínas do sêmen, tornando-o menos viscoso, o que facilita o movimento dos espermatozoides pelo trato reprodutivo feminino, aumentando as chances de fertilização (Epstein *et al.*, 2016).

Desde 1980 o PSA no sangue humano é um marcador amplamente utilizado para rastrear o câncer de próstata (Mao *et al.*, 2022). Células cancerosas da próstata geralmente produzem mais PSA do que as células prostáticas normais, levando a um aumento nos níveis de PSA no sangue e à medida que o tumor cresce, mais PSA é liberado na corrente sanguínea, o que pode resultar em níveis mais altos de PSA (Hori *et al.*, 2013; Duskova *et al.*, 2015; Mao *et al.*, 2022).

Entretanto, falta consenso na literatura sobre o ponto de corte ideal e clinicamente significativo para o exame de PSA, com autores propondo valores que vão de 3 a 10 ng/ml (Duskova *et al.*, 2015; Mao *et al.*, 2022; Olleik *et al.*, 2018). Alguns profissionais médicos usam um ponto de corte para o PSA de 4 ng/ml ou superior para decidir se um homem pode precisar de mais exames, enquanto outros recomendam um nível mais baixo, a partir de 2,5 ou 3 ng/ml (Hori *et al.*, 2013; Duskova *et al.*, 2015; Mao *et al.*, 2022). Quando o PSA estiver acima de 10 ng/ml há indicação formal para a biopsia, para valores entre 4 e 10 ng/ml deve se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre e total (Duskova *et al.*, 2015; Mao *et al.*, 2022).

Entretanto, o aumento nos níveis de PSA não é um diagnóstico definitivo de câncer de próstata, podendo ocorrer por diversas razões, como idade avançada e inflamações na próstata causadas por condições não cancerígenas, como prostatite, infecção urinária ou hiperplasia prostática benigna, além de atividade física intensa e procedimentos médicos. Apesar disso, o exame de PSA apresenta alta sensibilidade, mas baixa especificidade (Andriole *et al.*, 2012). Isso explica por que o PSA é muitas vezes combinado com outros exames para um diagnóstico mais preciso (Groeger *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2021; Kruck *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2018).

Dessa forma, ao observar alterações nos níveis de PSA, o médico pode optar por realizar exames complementares, como o toque retal e, se necessário, a biópsia prostática, para confirmar ou descartar a presença de câncer. Além disso, após o tratamento, o PSA continua sendo uma ferramenta útil para o acompanhamento da evolução do paciente. Reduções nos níveis de PSA após o tratamento geralmente indicam sucesso terapêutico, enquanto aumentos podem sinalizar a possibilidade de recorrência do câncer (Olleik *et al.*, 2018).

Portanto, o acompanhamento regular dos níveis de PSA, aliado a exames complementares, é fundamental para o diagnóstico precoce, a confirmação da presença do câncer e o monitoramento da resposta ao tratamento, possibilitando a detecção oportuna de recidivas e uma abordagem terapêutica mais eficaz.

2.5 Associação entre Periodontite e PSA

Estudos têm demonstrado que a inflamação periodontal pode aumentar a incidência de certos cânceres como o câncer de próstata (Chang *et al.*, 2016; Bertrand *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2020). Pode revelar-se pelo aumento nos níveis de PSA e PCR circulantes no sangue (da Silva *et al.*, 2019). As respostas inflamatórias crônicas catalisadas por diferentes mediadores desempenham um papel importante na patogênese da periodontite, estudos demonstraram que os níveis de proteína C reativa, IL-1, IL-6 e TNF- α afetam a inflamação no hospedeiro e na presença de inflamação, a integridade do epitélio da próstata pode ser comprometida, fazendo com que mais PSA vaze para o sangue (Alwithanan *et al.*, Mao *et al.* 2022; Morote *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2004). A próstata, sendo sensível a alterações inflamatórias, pode liberar mais PSA no sangue como parte de uma resposta inflamatória sistêmica (Epstein *et al.*, 2016).

Em um estudo com 479 homens que tiveram diagnóstico de periodontite leve a moderada e 355 tiveram periodontite grave; observou-se que após ajuste para possíveis fatores de confusão, os níveis de PSA foram significativamente mais baixos nos indivíduos sem periodontite do que naqueles com periodontite leve a moderada ($p = 0,04$) ou grave ($p = 0,03$). No entanto, os níveis de PSA não se correlacionaram significativamente com a gravidade da periodontite ($p = 0,06$). Embora as OR de PSA elevado não tenham sido significativas, indivíduos com $PSA \geq 4,0$ ng/ml tiveram maior probabilidade de ter periodontite (Joshi *et al.*, 2010).

Entretanto no estudo prospectivo de Michaud e colaboradores (2018), sugere-se não haver influência da periodontite nos níveis de PSA, os mesmos achados são compartilhados por Kruck e colaboradores (2017). Esse último estudo avaliou cinquenta e dois homens assintomáticos que se apresentaram para tratamento de câncer de próstata. O PSA total (t) e PSA livre (f) foram determinados antes e depois da terapia. Os valores pré e pós-terapia foram correlacionados aos pares em relação aos pacientes e às características dentárias. Após estratificação por idade, o tPSA / fPSA permaneceu significativamente menor nos fumantes ($p < 0,05$). A terapia periodontal não teve efeito na redução do PSA e não afetou a indicação de biópsia.

Contudo, são poucos os estudos que abordam essa relação e é sabido que a inflamação oral pode levar a um aumento na produção de citocinas inflamatórias, que podem influenciar processos inflamatórios em outras partes do corpo, incluindo a próstata (Guo *et al.*, 2021; Wei *et al.*, 2020). Dessa forma, sugere-se que homens com periodontite podem apresentar níveis de PSA ligeiramente elevados, independentemente de terem ou não doenças da próstata (Michaud *et al.*, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

A Medicina Periodontal tem se consolidado na literatura, ao longo do tempo, com inúmeros estudos científicos apontando para associações entre a saúde periodontal e saúde sistêmica, inferindo que a periodontite pode influenciar negativamente a saúde sistêmica e a qualidade de vida dos indivíduos. A periodontite é uma doença de prevalência alta, e neste contexto, destaca-se que o homem é menos propenso em ir ao dentista e possui os piores indicadores de saúde periodontal do que as mulheres, sendo a periodontite mais prevalente neste gênero.

O câncer de próstata é um problema de saúde relevantes em todo o mundo e com o aumento da expectativa de vida, sua prevalência poderá aumentar nos próximos anos. Portanto, a discussão acerca do câncer de próstata mostra-se relevante, visto que é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre os homens, especialmente com 50 anos de idade ou mais e pode causar forte impacto na qualidade de vida. Além do mais, não há estudos sobre associação entre condição periodontal e câncer de próstata com amostras de indivíduos brasileiros que pode diferir em relação a outros estudos.

É possível destacar que o homem demonstra grande resistência em procurar ajuda no que diz respeito à manutenção da sua saúde, o que faz com que as questões do rastreio da doença, diagnóstico e cura do câncer prostático sejam dificultadas. Assim, um maior entendimento da relação entre a condição periodontal do homem e o câncer de próstata pode abrir novas oportunidades de abordagens preventivas e terapêuticas, melhorando o manejo clínico e a qualidade de vidas dos indivíduos afetados.

Este estudo apresenta duas propostas de investigação distintas com o objetivo geral de analisar a relação entre a saúde periodontal e câncer de próstata bem como níveis de PSA. Os objetivos, metodologias, resultados e discussão serão apresentados separadamente para cada uma destas propostas, descritas a seguir.

4 PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO

4.1 Proposta de investigação 1

Condição periodontal e câncer de próstata

4.1.1 Objetivos

Objetivo geral

1. Avaliar a associação entre a condição periodontal e câncer de próstata.

Objetivo específico

1. Avaliar a ocorrência e a gravidade da periodontite em pacientes diagnosticados com câncer de próstata.
2. compreender a relação entre a condição periodontal e o câncer de próstata.
3. Avaliar os possíveis fatores de risco periodontais que podem contribuir para aumento da probabilidade de desenvolvimento de câncer de próstata.

4.1.2 Desenho de estudo

Estudo observacional caso-controle.

4.1.3 Hipótese

Presença e a gravidade da periodontite estão associadas a ocorrência do câncer de próstata.

4.1.4 Metodologia expandida

Estratégia Amostral

Para compor a amostra desse estudo, foram selecionados indivíduos diagnosticados com câncer de próstata entre os pacientes atendidos no Ambulatório de Urologia do Hospital Luxemburgo, localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais.

O cálculo do tamanho da amostra foi conduzido utilizando o método Fleiss com correção de continuidade para estudos de caso-controle não pareados (por meio do software OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, EUA), considerando um nível de significância de 0,05, um poder de estudo de 80% e uma razão caso-controle de 1:1. Com base nas médias obtidas na revisão de Wei *et al.* (2020), levando em consideração uma prevalência de periodontite de 40%, e um odds ratio (OR) em torno de 2,0, foi determinado que seriam necessários 144 indivíduos por grupo.

Sendo assim, durante o período de coleta de dados (agosto de 2022 a setembro de 2023), 946 indivíduos receberam atendimento médico urológico na unidade de estudo. Desse total, 804 (85%) eram homens e 364 (45%) foram diagnosticados com CAP e considerados elegíveis para o grupo de casos. Assim, a amostra final foi composta por 372 homens, sendo 152 casos e 220 controles.

No grupo de casos, seguindo os protocolos de diagnóstico da equipe médica de Urologia do hospital, foram incluídos indivíduos com diagnóstico de câncer de próstata que estavam em tratamento, detalhes relacionados a forma de diagnóstico serão apresentados posteriormente. Grupo controle foi composto por indivíduos selecionados entre acompanhantes dos pacientes, indivíduos que buscavam atendimento na Urologia para tratar outras condições ou em outras clínicas do hospital.

Foram excluídos indivíduos com condições em que não toleravam exames bucais ou que apresentavam menos de dez dentes em boca (Mao *et al.*, 2022; Rosa *et al.*, 2014). Além de indivíduos com idade inferior a 45 anos.

Coleta de dados

Um único examinador (GPV) entrevistou todos os indivíduos usando um questionário estruturado por escrito. As perguntas da entrevista incluíram informações sobre dados de identificação do indivíduo e variáveis sociodemográficas (idade, naturalidade, cidade onde reside atualmente, renda familiar (até 2 salários mínimos, 2 a 5 salários, 5 a 10 salários), escolaridade (<9 anos de estudo, > 9 anos de estudo), profissão), hábitos e vícios (tabagismo, uso de álcool), aspectos autorrelatados relacionados à saúde geral e bucal (frequência de consultas ao dentista (<1 ano e >1 ano), número de escovações diárias (0,1, 2 ou 3 vezes ao dia), uso do fio dental (1 ou

2 vezes ao dia, semanalmente, não usa), uso de prótese), tratamento médico (medicamentos em uso (sim/não e qual) e comorbidades (sim/não e qual)).

Quanto ao tabagismo foram registrados: presença, duração do hábito e frequência de cigarros fumados/dia. Foram considerados fumantes indivíduos que relataram consumo de ≥ 100 cigarros na vida e fumavam na época do exame. Os indivíduos que relataram o consumo ≥ 100 cigarros na vida e não fumavam na época do exame, foram classificados como ex-fumantes. Aqueles que relataram nunca ter consumido ≥ 100 cigarros na vida, foram considerados não-fumantes (Tomar & Asma, 2000).

Em relação ao uso de álcool foi considerado: sem álcool: nenhum uso ou uso ocasional de álcool – nunca usado ou frequência de uso inferior a um mês; e uso de álcool: frequência de uso > 2 vezes por mês, de acordo com Lages *et al.* (2012)

Duas perguntas também foram feitas para verificar a autopercepção do paciente quanto a saúde dos dentes e gengivas (“como você classifica a saúde geral dos seus dentes e gengiva?”) e se o indivíduo percebia alguma alteração na gengiva (“você percebe que durante atividade diárias, como se alimentar, fazer a higiene bucal, ou se alimentar, sua gengiva sangra com frequência, ou mesmo fica dolorida ou inchada?”) também foi feita uma pergunta relacionada o motivo de perda de dentes (“você tem ou teve dentes que ficaram bambos sem nenhum trauma ou injúria”).

Todos os dados de identificação do indivíduo, dados sociodemográficos e médicos foram anotados em formulários individuais (ANEXO 3).

Exames

Exame diagnóstico Câncer de Próstata (CAP)

O diagnóstico do CAP foi realizado por uma equipe de médicos urologistas do Ambulatório de Urologia do Hospital Luxemburgo, localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais. O diagnóstico médico é baseado em uma avaliação clínica, exames laboratoriais e um exame anatomopatológico (James *et al.*, 2024; Mao *et al.*, 2022). Em sala reservada para atendimento médico com iluminação natural e o médico utilizando equipamento de proteção básico.

O processo diagnóstico começa com dois exames iniciais que são conduzidos pelo médico. O primeiro é o exame clínico geral e de toque retal, no qual

o médico avalia o tamanho, forma e textura da próstata introduzindo um dedo protegido por uma luva lubrificada no reto. Esse exame permite a palpação das partes posterior e lateral da próstata, além de avaliar tamanho, consistência e simetria (Eau, 2023; James *et al.*, 2024; Loeb *et al.*, 2014). Identificando qualquer anormalidade caso exista. Nessa consulta há solicitações de exames laboratoriais inclusive o de PSA.

Segundo momento, retorno do paciente para avaliação dos exames de laboratorial, o médico avalia a medição da quantidade de uma proteína produzida pela próstata através do exame de PSA. Assim, se o médico observar alguma alteração durante o exame de toque e/ou se os níveis de PSA estiverem acima de 2,5 ng/ml o paciente é encaminhado para ressonância magnética e caso o resultado da ressonância magnética apresente alterações, exame anatomopatológico é solicitado (Hori *et al.*, 2013). Nesse estágio, é realizado um exame de biópsia incisional para confirmar ou descartar a presença de câncer de próstata. Se der positiva a biópsia, deve ser realizado o estadiamento conforme a classificação histológica do sistema de Gleason (GS), que determina a tendência de disseminação e taxa de crescimento do tumor (Mottet *et al.*, 2021).

No sistema de Gleason as células do câncer são comparadas as células prostáticas normais. Quanto mais diferentes das células normais forem as células do câncer mais agressiva será o tumor, escore final de Gleason é resultado da soma dos graus do padrão primário (predominante) e secundário (segundo grau histológico mais comum) (Epstein *et al.*, 2016). Desta forma, os tumores são classificados de 1 a 5 através de um Grupo de Notas adotado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), para alinhar a classificação do CAP com a classificação de outros carcinomas, eliminando a anomalia de que o CAP menos agressivo tem GS de 6 e para destacar as diferenças clínicas entre GS $7 = 3 + 4$ e $7 = 4 + 3$ (Epstein *et al.*, 2016). Portanto, Grupo de notas 1 = Gleason 6 (ou menos); Grupo de notas 2 = Gleason $3+4=7$; Grupo de notas 3 = Gleason $4+3=7$; Grupo de série 4 = Gleason 8; Grupo de série 5 = Gleason 9-10. Observando que o grau 1 o mais bem diferenciado (maior a probabilidade de crescer e se espalhar lentamente) e grau 5 o mais indiferenciado (maior probabilidade de crescer e se espalhar rapidamente) (Epstein *et al.*, 2016; Mottet *et al.*, 2021). Sendo que quanto mais diferentes das células normais forem as células do câncer, mais agressivo será o tumor (Epstein *et al.*, 2016; Mottet *et al.*, 2021).

Dados relacionados ao diagnóstico, estadiamento do câncer de próstata e valores relacionados ao exame de PSA foram coletados do prontuário eletrônico dos indivíduos do grupo casos.

Exame periodontal e definição de periodontite

Durante toda a pesquisa, apenas um examinador realizou o exame clínico periodontal (GPV) com equipamento de proteção individual básico. Para a realização do exame periodontal foi utilizada uma sonda periodontal manual milimetrada modelo Universidade Carolina do Norte PCPUNC-15. Após limpeza prévia dos dentes com gaze estéril, foi realizada a sondagem de forma circunferencial, sendo anotado o maior valor encontrado para cada sítio (mesial, vestibular, distal e lingual). Foram avaliados todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares, sendo registrados profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC), sangramento a sondagem (SS), índice de placa e índice PISA - Periodontal Inflamed Surface Area.

Exame clínico foi realizado em uma sala reservada no hospital, indivíduo era convidado a participar da pesquisa na sala de espera e após aceite, já na sala reservada, recebia as orientações sobre a pesquisa e o exame periodontal era realizado com indivíduo sentado em cadeira comum, com a cabeça levemente inclinada para traz e sob luz natural. Todos os dados coletados foram anotados em ficha própria (ANEXO3).

Os parâmetros periodontais foram assim definidos (AAP, 2001):

* profundidade de sondagem (PS) – definida pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa periodontal, registrado em mm;

* nível clínico de inserção (NIC) – distância entre a junção cimento esmalte e o fundo do sulco ou bolsa periodontal, registrado em mm;

* sangramento a sondagem (SS) – presença de sangramento gengival após 30-60 segundos após remoção da sonda milimetrada do interior do sulco gengival (Lages *et al.*, 2014). Registrado como presente/ ausente.

Índice de Placa (IP) foi avaliado de forma dicotômica, determinado pela presença ou ausência de biofilme na margem gengival em 4 faces de cada dente, e expresso em porcentagem de faces com biofilme (Silness; Løe, 1964).

A gravidade e a atividade da periodontite foram avaliadas pelo índice Periodontal Inflamed Surface Area (PISA) (Nesse *et al.*, 2008). O PISA reflete a área

de superfície do epitélio da bolsa com sangramento em mm^2 (Moura *et al.*, 2021). É calculado com ajuda de uma planilha do Microsoft Excel disponibilizada por Nesse *et al.* (2008), sendo anotado os valores médios de NIC e recessão gengival para cada dente, estes valores lineares são traduzidos na área de superfície epitelial periodontal (PESA – Periodontal Ephetelial Surface Area) para cada dente específico (Hujoel *et al.*, 2001). O PESA para um dente em particular consiste na área da superfície da raiz desse dente medida em mm^2 , que é coberta com epitélio de bolsa. O PESA para um dente específico é então multiplicado pela proporção de locais ao redor do dente que foi afetado pelo SS, resultando no PISA para aquele dente específico. A soma de todos os PISAs individuais em torno de um dente individual é calculada, resultando no valor PISA da boca toda em mm^2 para cada indivíduo (Moura *et al.*, 202; Nishimura *et al.*, 2021). Estudos de Leira (2017), mostraram que o valor de corte do PISA $\geq 130,33 \text{ mm}^2$ poderia ser um forte preditor da presença de periodontite, mostrando uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 100%.

A condição periodontal foi avaliada de acordo com os critérios da Academia Americana de Periodontia e da Federação Européia de Periodontologia (Caton *et al.*, 2018; Tonnetti *et al.*, 2018; Trombelli *et al.*, 2018). Casos de periodontite (Tonetti *et al.*, 2018) foram aqueles que apresentaram perda de inserção clínica interproximal detectável em ≥ 2 dentes não adjacentes; ou perda de inserção clínica nas faces livres $\geq 3\text{mm}$ com PS $> 3\text{mm}$ detectável em ≥ 2 dentes (esta perda de inserção não pode ser atribuída a causas não periodontais como recessão gengival de origem traumática, cárie dentária que se estende na área cervical do dente, presença de perda de inserção na face distal de um segundo molar e associada à má posição ou extração de um terceiro molar, lesão endodôntica que drena através do periodonto marginal, ocorrência fratura vertical de raiz).

Além disso, casos de periodontite foram posteriormente classificados de acordo com a gravidade da doença em estágios (Tonetti *et al.*, 2018):

* estágio I – Periodontite inicial: perda de inserção interdental de 1 a 2 mm, sem perda dentária devido a periodontite, profundidade de sondagem máxima $\leq 4\text{mm}$;

* estágio II – Periodontite moderada: perda de inserção interdental de 3 a 4 mm, sem perda dentária devido a periodontite, profundidade de sondagem máxima $\leq 5\text{mm}$;

* estágio III – Periodontite severa com potencial de perda dentária adicional: perda de inserção interdental $\geq 5\text{mm}$, perda dentária devido a periodontite de ≤ 4

dentes, profundidade de sondagem máxima ≥ 6 mm, envolvimento de furca classe II ou III;

* estágio IV – Periodontite severa com potencial de perda da dentição: perda de inserção interdental ≥ 5 mm, perda dentária devido a periodontite de ≥ 5 dentes, além dos fatores do estágio III apresentar necessidade de reabilitação oral complexa.

A saúde periodontal e o estágio I (fronteira entre gengivite e periodontite) foram agrupados para análise dos dados de acordo com Costa *et al.* (2022). Os casos de periodontite (periodontite total), portanto, foram definidos pela soma dos estágios II, III e IV (Costa *et al.*,2022).

Todos os indivíduos que participaram da pesquisa foram avaliados periodontalmente e informados sobre a sua condição periodontal, receberam instruções de higiene bucal e, se apresentassem necessidade de tratamento periodontal, foram orientados a procurar as unidades básicas de saúde e as clínicas multidisciplinares da Faculdade de Odontologia da UFMG.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas para caracterização da amostra. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Kolmogorov-Sminorv. Casos e controles foram comparados em relação às variáveis de interesse pelos testes Qui Quadrado e Mann Whitney, quando apropriado. Variáveis associadas ao CAP foram avaliadas por regressão logística multivariada (simples e depois a múltipla). Todas as variáveis foram adicionadas ao modelo e removidas passo a passo (Backward), ou colocadas novamente (Forward), de acordo com as mudanças nos seus coeficientes e nos níveis de significância. Todas as variáveis foram retidas no modelo se significantes. Foram relatadas Odds rates (OR), intervalos de confiança de 95% e seus respectivos valores *de p*. Todas as análises foram realizadas pelo software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM Inc., USA) versão 25.0 e os resultados foram considerados significativos se $p < 0,050$.

4.1.5 Aspectos éticos

As propostas de investigação descritas nesse documento obedeceram à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS. O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais CAAE 55477122.4.0000.5149 e do Hospital Luxemburgo CAAE 55477122.4.3001.5121.

4.1.6 Artigo científico

Os resultados desta proposta de investigação serão apresentados na forma de um artigo científico a seguir:

The association between periodontitis and prostate cancer: a case-control study

Glayson Pereira Vitor¹ (ORCID 0000-0002-0618-9428), Ana Paula Carvalho¹ (ORCID 0000-0002-6781-8822), Rafael Paschoal Esteves Lima¹ (ORCID 0000-0003-4343-3845), Fernando Oliveira Costa¹ (ORCID 0000-0002-7687-1238), Luís Otávio Miranda Cota¹ (ORCID 0000-0003-1517-5842).

¹Department of Dental Clinics, Oral Pathology and Oral Surgery, School of Dentistry, Federal University of Minas, Brazil.

Corresponding author: Luís Otávio Miranda Cota, Associate Professor, Periodontology Division, Department of Dental Clinics, Oral Pathology and Oral Surgery, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Antônio Carlos Avenue 6627, Pampulha. PO Box 359, Zip Code 31270-901. Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Phone and Fax number: +55 31 3284 2466; email: luiscota@ufmg.br

Abstract

Background: Recent evidence suggests that chronic inflammation may play a role in the development and clinical course of cancer. In this context, periodontitis (PE) has been associated with prostate cancer (PC), but the results are still inconsistent. Therefore, the aim of this study was to evaluate the potential association between PE and PC. **Methods:** This case-control study comprised 152 cases with PC and 220 controls. All participants underwent a complete periodontal examination and variables of interest were collected from medical records. The association between occurrence and severity of PC and variables of interest was assessed by binary and multinomial multivariate logistic regression, respectively. **Results:** Cases had higher occurrence ($p=0.019$) and severity ($p=0.005$) of PE. The occurrence of PC was associated with educational level <9 years (adjusted OR=1.95), alcohol consumption (adjusted OR=3.46), smoking (adjusted OR=2.53) and PE (adjusted OR=1.76). Regarding the severity of PC, Gleason scores 1-2 were associated with PE (adjusted OR=1.90), but Gleason scores 3-5 were not. **Conclusion:** Periodontitis was associated with the occurrence of prostate cancer. Males diagnosed with periodontitis would benefit from being screened for prostate alterations.

Key words: periodontal diseases, periodontitis, prostate cancer, prostate diseases, PSA.

Introduction

Periodontitis is a chronic inflammatory disease caused by a dysbiotic biofilm that affects the supporting structures of the teeth and can lead to tooth loss [1,2]. Such risk factors as smoking and diabetes can also play a part in the development of periodontitis, which increases in prevalence and severity with increasing age [3,4].

Given its etiopathogenic mechanisms, periodontitis has been characterized as a chronic inflammatory stimulus with potential risk for the occurrence or worsening of various systemic conditions, including diabetes, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, adverse pregnancy outcomes and cancer, among others [3,5-9]. The assumed biological plausibility is based on the concept that inflammation and the periodontal microbiome add to the overall burden of systemic inflammation at a rate that affects the occurrence, severity and progression of other chronic inflammatory conditions[6,10].

Prostate cancer (PC) is the second most common form of cancer among men [11], only second to non-melanoma skin cancer [12]. It builds up in the prostate, a gland in the male reproductive system, and can present symptoms such as difficulty and pain in urinating, blood in the sperm, among others[12,13]. Although periodontitis and PC are two apparently distinct diseases, different studies have shown a potential association between them[2,14-16]. As well as sharing common risk factors, the chronic inflammation caused by periodontitis can lead to alterations in the immune system and cause a systemic inflammatory state that affects the whole body and contributes to the formation and spreading of cancer cells in the prostate, altering the individual's immune response in the fight against cancer[17]. However, the results of studies on associations between PC and periodontal status are still inconsistent[16]. A recent systematic review [18] showed that associations between periodontitis and PC are less pronounced and more variable than others, such as gastrointestinal and oral cancers, therefore indicating the need for future researches.

In this regard, and in line with previous studies, it was hypothesized that the presence and severity of periodontitis are associated with the occurrence of PC. Therefore, this study aimed to investigate the association between periodontal status and PC and their shared risk factors.

Materials and methods

Study design and sampling strategy

This case-control study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais – UFMG (protocol CAAE #55477122.4.0000.5149) and Hospital Luxemburgo (protocol CAAE #55477122.4.3001.5121).

A priori sample size calculation was performed using the Fleiss method with continuity correction for unmatched case-control studies (OpenEpi software, version 3). Considering a significance level of 5%, a study power of 80%, a ratio of cases to controls of 1, a proportion of exposed controls of 40% and an odds ratio of 2.0, a minimum of 144 individuals per group was determined to be necessary.

The cases were selected from patients attending the Urology Outpatient Clinic at Hospital Luxemburgo, in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Controls were selected from those accompanying the cases or from individuals seeking care in the urology department to treat other conditions unrelated to their prostate or in other clinics/ambulatories of the study's reference hospital. Eligible individuals were males presenting more than 10 teeth in the mouth[19] and aged ≥ 45 years. Individuals unable to undergo periodontal examinations for any reason at all were excluded.

During the data collection period (August 2022 to September 2023), 946 individuals received urological medical care at the study unit. Out of this total, 804 (85%) were men, and 364 (45%) were diagnosed with PC and considered eligible for the case group. According to the availability and accessibility of cases and controls in their medical care routine, 152 individuals with CP and 220 individuals without CP were examined. Thus, the final sample comprised 372 men aged 63.02 ± 8.67 (47–85) years, from a multiethnic group with low socioeconomic status.

The diagnosis of PC was established by the group of urologists linked to the study's reference outpatient clinic, based on the following criteria: 1) laboratory blood test with prostate-specific antigen (PSA) dosage >2.5 ng/ml; 2) physical examination of the prostate by rectal touch; 3) imaging tests to assess nodules or hardened tissues, size, consistency and symmetry (>30 g abnormality); 4) biopsy and oncological staging based on the grade of the tumor given by the Gleason scale[20,21]. The Gleason scoring scale assigns grades based on the cellular and histological characteristics that make up the tumor, analyzing how much the tumor resembles normal prostate tissue [22]. When the tumor looks very similar to normal prostate tissue, more differentiated and less aggressive, it is classified as grade 1; when it looks very abnormal, much

more aggressive, it is classified as grade 5. Grades 2 to 4 contain characteristics between these extremes, where the more different the cancer cells are from normal cells, the more aggressive the tumor[11,20,22]. The final Gleason score is assigned according to the two predominant cell types in the tumor. The final result is the sum of the two most frequent grades[20].

Socio-demographic and medical data

All participants were questioned about their medical history and data was collected on identification, socio-demographic variables (age, place of birth, city of current residence, family income, educational level, profession), smoking (smoker/ex-smoker: more than 100 cigarettes in their lifetime; and non-smokers[23]) and alcohol consumption (no use / occasional use: never used or less than once a month; and alcohol use: frequency of use >2 times a month[24]).

Periodontal examination

The individuals underwent a complete periodontal examination, conducted by a single trained investigator (GPV). The following periodontal parameters were assessed on all teeth present and recorded at four sites (mesial, distal, buccal and lingual): probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP).

Periodontitis was defined according to the criteria proposed by Tonetti *et al.* (2018)[4]: initial (stage 1), moderate (stage II), advanced (stage III), and severe (stage IV) periodontitis. For data analysis, periodontitis cases included individuals from stage II (≥ 2 interproximal sites with CAL 3-4 mm in nonadjacent teeth, PD ≥ 5 mm, and no tooth loss due to periodontitis). Thus, including periodontitis stages II, III, and IV. Stage I (border zone between gingivitis and periodontitis) was not included[25].

In combination, severity and activity of periodontitis were also assessed using the periodontal inflamed surface area (PISA)[26]. PISA was calculated following these steps: (a) the average of CAL and gingival recession (REC) is calculated for each specific tooth; (b) the linear average of CAL and REC is translated into the periodontal epithelial surface area (PESA) for each specific tooth[27]. The PESA for a specific tooth consists of the root surface area of that tooth measured in mm², which is covered by pocket epithelium; (c) the PESA for a specific tooth is then multiplied by the proportion of sites around the tooth that was affected by BOP, resulting in the PISA for

that specific tooth; and (d) the sum of all individual PISAs around the individual tooth is calculated, generating the full-mouth PISA value in mm² of each participant [6,26].

Statistical analysis

Descriptive analyses were applied to characterize the sample. Data normality was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Cases and controls were compared in relation to the variables of interest using the Chi Square and Mann-Whitney tests, when applicable. Variables associated with the occurrence of PC were assessed by binary multivariate logistic regression. Variables associated with PC severity, in accordance with the Gleason system, were assessed by multinomial multivariate logistic regression. All variables of interest were added to the models and removed in steps, or placed again, according to changes in their coefficients and significance levels. All variables were retained in the model if significant. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals and their respective p-values were reported.

All the analyses were made with the SPSS software (Statistical Package for Social Sciences, IBM Inc., USA – version 25.0) and the results were considered significant if $p < 0.05$.

Results

The sample consisted of 372 individuals, being 152 cases (mean age 63.02 ± 8.67 years) and 220 controls (mean age 62.71 ± 8.79 years) ($p = 0.739$). Individuals with PC had a lower educational level (unadjusted OR=2.06; $p = 0.001$), a higher percentage of smokers (unadjusted OR=2.40; $p < 0.001$) and higher alcohol consumption (unadjusted OR=3.87; $p < 0.001$). Comparisons between cases and controls in relation to socio-demographic and medical variables of interest are shown in Table 1.

The periodontal condition of the sample is shown in Table 2. The occurrence of periodontitis was of 53.3% among cases and 40.9% among controls (unadjusted OR=1.65; $p = 0.019$). The severity of periodontitis was also statistically higher in the case group ($p = 0.005$). Individuals with PC had worse periodontal conditions compared to controls, with fewer teeth, a higher percentage of sites with BOP and plaque, a higher PISA index and a higher percentage of sites with PD 5-6 mm and ≥ 7 mm ($p < 0.001$).

Among the case group, the average PSA level was of 15.38 ± 12.85 ng/ml (3.64–115.97). When evaluating these PSA levels in relation to the severity of periodontitis, an increase in PSA was observed with increasing severity of periodontitis: cases without periodontitis: PSA 14.57 ± 8.98 ng/ml (4.73–52.37); stage 2 periodontitis: PSA 15.10 ± 16.90 ng/ml (3.64–115.97); periodontitis stage 3: PSA 17.00 ± 13.57 ng/ml (4.13–70.71); periodontitis stage 4: PSA 23.76 ± 16.67 ng/ml (11.97–35.55), with a significant difference ($p=0.019$).

Regarding the severity of PC based on the Gleason system (Epstein et al. 2016)[20], the cases were classified as Gleason stage 1 (31.6%; $n=48$), Gleason stage 2 (43.4%; $n=66$), Gleason stage 3 (17.1%; $n=26$), Gleason stage 4 (2.6%. $n=4$) and Gleason stage 5 (5.3%; $n=8$). It is important to state that there was no association between Gleason stages and the occurrence of periodontitis.

Table 3 shows the final multivariate logistic regression model for the occurrence of PC. The variables associated with PC were: educational level (adjusted OR=1.95; $p=0.005$), alcohol consumption (adjusted OR=3.46; $p<0.001$), smoking (adjusted OR=2.53; $p<0.001$) and periodontitis (adjusted OR=1.76; $p=0.018$).

Table 4 shows the final multinomial logistic regression model (main effects) for the severity of PC. Educational level (adjusted OR=2.41; $p<0.001$), alcohol consumption (adjusted OR=3.44; $p<0.001$), smoking (adjusted OR=2.56; $p<0.001$) and periodontitis (adjusted OR=1.90; $p=0.014$) were found to be significantly associated with Gleason stages 1 and 2. For Gleason stages 3, 4 and 5, alcohol consumption (adjusted OR=3.54; $p=0.001$) and smoking (adjusted OR=2.43; $p<0.001$) remained significantly associated.

Discussion

This present study demonstrated a significant association between periodontitis and PC. Individuals with PC had a higher prevalence of periodontitis and worse periodontal condition expressed by higher mean PD, CAL, BOP, PISA index and fewer teeth.

The etiology of PC is somewhat complex and only partially understood[11]. However, it is assumed that some risk factors may influence its development, such as age, family history of the disease, excessive alcohol consumption, smoking, high-fat diet, obesity and other factors[9,15,22,28,29]. In this present study, observing the

variables of interest, individuals with PC had significantly higher values related to educational level, smoking and alcohol consumption. Other variables related to individuals, such as family income and the presence of systemic diseases (diabetes mellitus/hypertension) showed no significant differences.

Evidence suggests an association between excessive alcohol consumption and an increased risk of PC. Large alcohol consumption can damage the DNA of prostate cells and increase the likelihood of mutations that can lead to the development of cancer[30]. In this study, alcohol consumption was significantly associated with PC.

Smoking is a significant risk factor for the development of various types of cancer due to the presence of carcinogenic chemicals, direct damage to body tissues, chronic inflammation, suppression of the immune system and increased formation of free radicals, yet the effects of smoking on the epidemiology of PC are inconclusive[31,32,33]. Nonetheless, smokers and ex-smokers were determined to have a higher risk of PC[34] and a meta-analysis of 24 cohort studies reported a significant increase in the risk of PC among heavy smokers (RR=1.22; 95%CI 1.01–1.46)[35]. Smokers with periodontitis had a significantly increased risk of PC compared to non-smokers (OR=1.68; 95%CI 1.52–1.85)[36]. The results of this present study identified a positive association between PC and smoking. Smokers were 2 times more likely to have PC than individuals who do not smoke.

The hypothesis that the presence and severity of periodontitis is associated with the occurrence of PC is reported in several studies[12,36-40]. The increased systemic inflammation resulting from periodontal disease may provide a pathway by which periodontitis is associated with PC[12,40], compromising the integrity of the prostate epithelium and altering PSA levels[17,19,41,42]. In a cohort study[43] both bivariate (OR=1.60; $p < 0.001$) and multivariate analysis (OR=1.14; $p = 0.042$) revealed that periodontitis was positively and significantly associated with PC; according to the authors, both diseases produce generalized inflammation and infection in the body[43]. These results are in line with the present study where periodontitis was significantly associated with PC with a worse periodontal condition observed in the case group.

In contrast, other studies report no association between periodontitis and PC[19,27,43] and a recent systematic review[29] with 7 cohort studies demonstrated a weak association between periodontitis and PC ($I^2 = 72.9\%$; $p = 0.001$). It was recently discussed that associations between periodontitis and PC are less pronounced and more variable than those with other cancer types[18].

As a differentiating factor in this study, the severity of periodontal inflammation assessed by the PISA index, which reflects the surface area of the bleeding pocket epithelium in mm², also revealed a positive association with PC, suggesting potential effects of chronic inflammation, the spread of inflammatory mediators as well as microorganisms, alterations in the individual's immune system, as previously suggested[9].

While the chances of the occurrence of PC are increased as the level of PSA (a protein produced by prostate cells, both normal and cancerous cells)[45] are increased, there is no defined cut-off point for diagnosis of PC using this marker. Many studies indicate a PSA cut-off point of 4 ng/mL or higher to establish the need for additional tests, while other studies recommend starting at a lower level, such as 2.5 or 3.0 ng/ml[45].

A number of studies have shown that individuals with periodontitis may have changes in PSA levels[19,46-48]. Such studies corroborate the findings of this present research, which found that PSA levels according to the severity of periodontitis were significantly different ($p=0.019$). Studies have shown that transient hematogenous dissemination or microaspiration/deglutition of periodontal bacteria and their virulence factors can lead to bacterial colonization in prostate tissues[9,49], which can compromise the integrity of the prostate epithelium and alter PSA levels[19,41,42,48].

The Gleason score has been a strong predictor of the prognosis of PC[20]. Most of the cases in this study are classified in oncologic staging group 1 and 2 (75%), which corresponds to Gleason scores 6 and 7, and can be associated with low-grade or intermediate PC[20].

Some limitations should be considered in this study. The convenience sample may have some impact on the external validity and generalizability of the results. Due to temporality, the case-control study does not determine causality between periodontitis and PC, and the direction of the association cannot be clearly established. Future studies with different representative samples and prospective designs, including microbiological and immunological analyses, are needed to provide more precise information and improve the understanding of the relationship between periodontal condition and PC.

Conclusion

This study has shown an association between periodontitis and the occurrence of prostate cancer. Since periodontitis may be considered as a potential risk factor for prostate cancer, males should be more aware of their periodontal health and those diagnosed with periodontitis would benefit from being screened for prostate alterations. Although certain underlying mechanisms may be speculated to suggest causality, future studies are necessary to better elucidate this association in larger and prospective studies with different sample profiles, also including the impact of periodontal treatment on prostate health.

References

1. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol.* 2017;44:125–131. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12650>.
2. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PloS One.* 2018;13:e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683>.
3. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *J Dent Res.* 2019;98:1053-1062. <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>.
4. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>.
5. Esteves Lima RP, Cota LO, Silva TA, Cortelli SC, Cortelli JR, Costa FO. Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years. *J Appl Oral Sci.* 2017;25:130–139. <https://doi.org/10.1590/1678-77572016-0367>.
6. Moura MF, Silva TA, Cota LOM, Oliveira SR, Cunha FQ, Ferreira GA, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis and the plasmatic and salivary levels of RANKL and Survivin: a short-term clinical study. *Clin Oral Invest.* 2021;25:6643–6652. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03950-4>.
7. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Natri L, Guida, L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina.* 2020;56:272. <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>.
8. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47:268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>.
9. Li B, Lin Y, Yang Y, Wang Z, Shi R, Zheng T, Liao B, Liao G, Huang J. Patients with periodontitis might increase the risk of urologic cancers: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Int Urol Nephrol.* 2024;56:1243–1251. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03858-w>.

10. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol* 2000. 2021;87(1):11-16. <https://doi.org/10.1111/prd.12398>.
11. James ND, Tannock I, N'dow J, Feng F, Gillessen S, Ali SA, Trujillo B, Al-Lazikani B, Attard G, Bray F, Comp erat E, Eeles R, Fatiregun O, Grist E, Halabi S, Haran A, Herchenhorn D, Hofman MS, Jalloh M, Loeb S, MacNair A, Mahal B, Mendes L, Moghul M, Moore C, Morgans A, Morris M, Murphy D, Murthy V, Nguyen PL, Padhani A, Parker C, Rush H, Sculpher M, Soule H, Sydes MR, Tilki D, Tunariu N, Villanti P, Xie L. (2024) The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;403:1683-1722. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00651-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00651-2).
12. Guo, Z., Gu, C., Li, S., Gan, S., Li, Y., Xiang, S., Gong, L., & Wang, S. Periodontal disease and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int Braz J Urol*. 2021;47:1120–1130. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0333>.
13. Groeger S, Wu F, Wagenlehner F, Dansranjav T, Ruf S, Denter F, Joerg Meyle J. PD-L1 Up-Regulation in Prostate Cancer Cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;29:12:935806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935806.eCollection>
14. Boyapati R, Swarna C, Devulapalli N, Sanivarapu S, Katuri KK, Kolaparthi L. Unveiling the Link between Prostatitis and Periodontitis. *Contemp Clin Dent*. 2018;9:524–529. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_746_18.
15. Da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol*. 2019;7:1-10.
16. Fu E, Cheng CM, Chung CH, Lee WC, Chen WL, Sun GH, Chien WC. Association of chronic periodontitis with prostatic hyperplasia and prostatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *J Periodontol*. 2021;92:72–86. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0706>.
17. Wu L, Li BH, Wang YY, Wang CY, Zi H, Weng H, Huang Q, Zhu YJ, Zeng XT. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study. *Mil Med Res*. 2019;6:34. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0223-8>.
18. Villar A, Mendes B, Vi egas M, Alexandre ALA, Paladini S, Cossatis J. The relationship between periodontal disease and cancer: Insights from a Systematic Literature Network Analysis. *Cancer Epidemiol*. 2024;14:91:102595. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102595>. Online ahead of print.
19. Mao M, Zhu H, Xie Y, Ni D, Zhu F, Chen Q. Correlation between periodontitis and prostate-specific antigen levels in the elderly Chinese male population. *BMC Oral Health*. 2022;22:163. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02171-9>.
20. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046
21. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67(4):619-626. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.010
22. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

23. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol.* 2000;71(5):743-751. doi:10.1902/jop.2000.71.5.743
24. Lages EJ, Costa FO, Lages EM, et al. Risk variables in the association between frequency of alcohol consumption and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2012;39(2):115-122. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01809.x
25. Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, et al. Association between liver cirrhosis and peri-implant diseases: a case-control study on implant- and patient-related risk factors. *Clin Oral Investig.* 2022;26(4):3563-3572. doi:10.1007/s00784-021-04324-6
26. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):668-673. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x
27. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol.* 2003;13(5):312-316. doi:10.1016/s1047-2797(02)00425-8
28. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a030361. Published 2018 Dec 3. doi:10.1101/cshperspect.a030361
29. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1105-1140. doi:10.1101/gad.315739.118
30. Macke AJ, Petrosyan A. Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules.* 2022;12(3):375. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/biom12030375
31. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021;787:108365. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108365
32. Centers for Disease Control and Prevention. Health Effects of Cigarette Smoking. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/ef...
33. Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol.* 2022;165:113179. doi:10.1016/j.fct.2022.113179
34. Tyagi B, Manoharan N, Raina V. A case control study on prostate cancer in Delhi. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(2):397-401.
35. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010;100(4):693-701. doi:10.2105/AJPH.2008.150508
36. Lee JH, Choi JK, Kim SH, et al. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans. *J Periodontal Implant Sci.* 2017;47(2):96-105. doi:10.5051/jpis.2017.47.2.96
37. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):253-259. doi:10.1093/aje/kwp340
38. Dizdar O, Hayran M, Guven DC, et al. Increased cancer risk in patients with periodontitis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(12):2195-2200. doi:10.1080/03007995.2017.1354829
39. Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Chronic Periodontal Disease increases risk for Prostate Cancer in Elderly individuals in South Korea: a Retrospective Nationwide Population-based Cohort Study. *J Cancer.* 2020;11(16):4716-4723. Published 2020 May 25. doi:10.7150/jca.45369

40. Wei Y, Zhong Y, Wang Y, Huang R. Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e459-e465. Published 2021 Jul 1. doi:10.4317/medoral.24308
41. Alwithanani N, Bissada NF, Joshi N, Bodner D, Demko C, et al. Periodontal Treatment Improves Prostate Symptoms and Lowers Serum PSA in Men with High PSA and Chronic Periodontitis. *Dentistry* 2015;5:284. <https://doi:10.4172/2161-1122.1000284>.
42. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol*. 2000;37(5):537-540. doi:10.1159/000020190
43. Lee JH, Choi JK, Kim SH, et al. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans. *J Periodontal Implant Sci*. 2017;47(2):96-105. doi:10.5051/jpis.2017.47.2.96
44. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, et al. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):843-854. doi:10.1093/jnci/djx278
45. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1340-1351. doi:10.6004/jnccn.2018.7055
46. Huang Y, Michaud DS, Lu J, Carter HB, Platz EA. 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 Control*. 2019;30(12):1293-1300. doi:10.1007/s10552-019-01238-3
47. Joshi N, Bissada NF, Bodner D, et al. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. *J Periodontol*. 2010;81(6):864-869. doi:10.1902/jop.2010.090646
48. Wu TT, Huang JK. The clinical usefulness of prostate-specific antigen (PSA) level and age-specific PSA reference ranges for detecting prostate cancer in Chinese. *Urol Int*. 2004;72(3):208-211. doi:10.1159/000077116
49. Baima G, Minoli M, Michaud DS, et al. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol* 2000. Published online December 15, 2023. doi:10.1111/prd.12540

Table 1. Comparison between cases and controls in relation to sociodemographic and medical variables of interest.

| Variables | Cases | Controls | p |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|
| Age (years) | 63.02±8.67 | 62.71±8.79 | 0.739** |
| Educational level | | | |
| Up to 9 years of study | 80 (52.6%) | 67 (30.5%) | 0.001* |
| More than 9 years of study | 72 (47.4%) | 153 (69.5%) | (OR=2.06; 95%CI 1.34–3.16) |
| Family income | | | |
| Up to 2 BRL minimum wages | 77 (50.7%) | 112 (50.9%) | 0.773* |
| 2 to 5 BRL minimum wages | 59 (3.8%) | 80 (36.4%) | |
| 5 to 10 BRL minimum wages | 16 (10.5%) | 28 (12.7%) | |
| Smoking | | | |
| Non-smoker | 94 (61.8%) | 175 (79.5%) | <0.001* |
| Smoker / ex-smoker | 58 (38.2%) | 45 (20.5%) | (OR=2.40; 95%CI 1.51–3.81) |
| Alcohol consumption | | | |
| Yes | 63 (41.4%) | 34 (15.5%) | <0.001* |
| No | 89 (58.6%) | 186 (84.5%) | (OR=3.87; 95%CI 2.38–6.31) |
| Diabetes mellitus | | | |
| Yes | 18 (11.8%) | 41 (18.6%) | 0.078* |
| No | 134 (88.2%) | 179 (81.4%) | |
| Hypertension | | | |
| Yes | 46 (30.3%) | 55 (25.0%) | 0.262* |
| No | 106 (69.7%) | 165 (7.0%) | |

* Chi-square test; ** Mann-Whitney test.
Significant p-values are shown in bold.

Table 2. Comparison of periodontal parameters between cases and controls.

| Variables | Cases | Controls | p |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| Number of teeth | 23.58±5.84 | 25.98±5.75 | <0.001** |
| Periodontitis | | | |
| Yes | 81 (53.3%) | 90 (40.9%) | 0.019* |
| No | 71 (46.7%) | 130 (59.1%) | (OR=1.65; 95%CI 1.09–2.50) |
| Severity of periodontitis | | | |
| No periodontitis | 71 (46.7%) | 130 (59.1%) | |
| Stage 2 | 46 (30.3%) | 53 (24.1%) | 0.005* |
| Stage 3 | 33 (21.7%) | 26 (11.8%) | |
| Stage 4 | 2 (1.3%) | 11 (5.0%) | |
| Mean PD | 2.01±0.64 | 1.75±0.39 | <0.001** |
| % sites with PD | | | |
| 4 mm | 2.09±4.05 | 0.94±2.45 | <0.015** |
| 5–6 mm | 2.57±5.65 | 0.89±3.38 | <0.001** |
| ≥7 mm | 0.53±1.64 | 0.06±0.36 | <0.001** |
| Mean CAL | 2.28±0.77 | 1.94±0.64 | <0.001** |
| % sites with CAL | | | |
| 4 mm | 1.34±2.38 | 1.77±3.61 | 0.907** |
| 5–6 mm | 2.41±5.95 | 2.53±7.10 | 0.176** |
| ≥7 mm | 0.49±2.10 | 0.40±1.70 | 0.842** |
| % sites with BOP | 15.15±21.12 | 4.43±16.06 | <0.001** |
| PISA | 397.23±548.91 | 262.57±487.27 | <0.001** |
| % sites with plaque | 16.73±26.59 | 15.67±17.68 | <0.001** |

PD = probing depth; CAL = clinical attachment level; BOP = bleeding on probing; PISA = Periodontal Inflamed Surface Area Index.

*Chi-square test; Mann-Whitney test.

Significant p-values are shown in bold.

Table 3. Final multivariate binary logistic regression model for the occurrence of prostate cancer.

| Variables | Coefficient | OR (95% CI) | p |
|------------------------------|-------------|------------------|--------|
| Educational level (<9 years) | 0.670 | 1.95 (1.22–3.13) | 0.005 |
| Alcohol consumption | 1.242 | 3.46 (2.06–5.84) | <0.001 |
| Smoking | 0.927 | 2.53 (1.79–3.56) | <0.001 |
| Periodontitis | 0.564 | 1.76 (1.10–2.80) | 0.018 |
| Constant | -1.612 | – | <0.001 |

Table 4. Final multivariate multinomial logistic regression model for prostate cancer severity.

| Variables | Coefficient | OR (95% CI) | p |
|------------------------------|-------------|------------------|--------|
| Gleason 1 and 2 | | | |
| Educational level (<9 years) | 0.881 | 2.41 (1.45–4.01) | 0.001 |
| Alcohol consumption | 1.234 | 3.44 (1.96–6.02) | <0.001 |
| Smoking | 0.941 | 2.56 (1.78–3.70) | <0.001 |
| Periodontitis | 0.638 | 1.90 (1.14–3.14) | 0.014 |
| Constant | -2.052 | – | <0.001 |
| Gleason 3, 4 and 5 | | | |
| Educational level (<9 years) | 0.016 | 1.01 (0.47–2.19) | 0.968 |
| Alcohol consumption | 1.264 | 3.54 (1.66–7.56) | 0.001 |
| Smoking | 0.886 | 2.43 (1.50–3.92) | <0.001 |
| Periodontitis | 0.360 | 1.43 (0.70–2.94) | 0.327 |
| Constant | -2.621 | – | <0.001 |

4.2 Proposta de investigação 2

Periodontite e níveis de antígeno prostático específico (PSA)

4.2.1 Objetivos

Objetivo geral

Objetivo primário avaliar a associação dos níveis de PSA com a periodontite ou parâmetros periodontais. Objetivo secundário, avaliar o efeito do tratamento periodontal nos níveis séricos de PSA.

Objetivos específicos

1. Sintetizar e resumir as evidências científicas disponíveis até o momento sobre a associação entre periodontite e os níveis de PSA por meio de uma revisão sistemática da literatura.
2. Avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, identificando possíveis vieses e limitações que possam afetar a confiabilidade das conclusões.
3. Quantificar a magnitude da associação entre periodontite e níveis de PSA por meio metanálise dos estudos que apresentarem homogeneidade metodológica.

4.2.2 Desenho de estudo

Revisão Sistemática

4.2.3 Hipótese

Indivíduos com periodontite apresentam níveis séricos aumentados de PSA.

4.2.4 Pergunta PECO

Homens com periodontite em comparação com homens sem periodontite apresentam níveis séricos aumentados de PSA no sangue e o tratamento periodontal poderia interferir nestes níveis?

P = Homens

E = Periodontite

C = Homens sem periodontite

O = Aumento dos níveis séricos de PSA

4.2.5 Material e métodos

Protocolo PROSPERO

A presente revisão sistemática foi elaborada e registrada prospectivamente na base de registros de protocolos PROSPERO sob o número #CRD42023479087.

Condução do estudo

Esta revisão sistemática foi conduzida e reportada de acordo com as diretrizes da ferramenta metodológica Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page *et al.*, 2021). A presente proposta de estudo seguiu as etapas metodologicamente recomendadas para condução de uma revisão sistemática (Galvão *et al.*, 2014). Tais como:

- definição clara dos critérios de inclusão e exclusão para seleção dos estudos, busca de literatura incluindo as principais bases de dados científicas e a literatura cinzenta;
- seleção de estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para os avaliadores independentes;
- extração de dados relevantes para responder à pergunta PECO e síntese destes dados em uma tabela;
- avaliação da qualidade metodológica dos estudos usando uma ferramenta adequada ao desenho dos estudos observacionais;

- análise dos dados e síntese descritiva dos principais achados nos estudos individuais;
- tentativa de agrupamento dos estudos com homogeneidade metodológica para serem meta-analisados;
- interpretação dos resultados elaboração do relatório.

Estratégia de pesquisa

A busca eletrônica foi realizada até janeiro de 2024 nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scielo, Web of Sciences e Cochrane Library foram pesquisadas para busca eletrônica dos estudos elegíveis usando palavra-chave e os termos Medical Subject Headings (MeSH). Inclui também a busca manual em registros de ensaios clínicos, dissertações, teses e bases como OpenGrey e o Pro Ques e uma busca manual foi feita nas referências dos artigos selecionados para inclusão a fim de identificar estudos adicionais que porventura não tenham sido recuperados na busca eletrônica.

A chave de busca, compreendendo os termos a seguir, foi adaptada para a busca em cada uma das bases de dados: (Periodontitis OR "Periodontal disease" OR "Chronic periodontitis") AND ("prostate-specific antigen" OR PSA OR "prostate-specific antigen levels" OR "prostatic antigen" OR "prostate-specific antigen" OR "prostatic antigen")

Critérios de seleção

Foram incluídos estudos que atendem os seguintes critérios: Estudos publicados e disponíveis integralmente; estudos transversais, caso-controle ou longitudinais; ensaios clínicos; estudos publicados em inglês, espanhol ou português; estudos com resultados expressos em estimativas de razão de risco, risco relativo ou odds ratio com intervalo de confiança de 95%; estudos cuja exposição de interesse foi periodontite e a comparação foi ausência de periodontite. Incluídos estudos com indivíduos com periodontite diagnosticada através de autorrelato, diagnóstico clínico ou diagnóstico recuperado de parâmetros clínico radiográficos disponíveis em registros arquivados; estudos com a mesma população apenas estudos maiores ou mais recentes com maior duração de acompanhamento foram considerados. Artigos

de revisões, opiniões de especialistas, cartas ao editor e resumos de congresso foram excluídos

Triagem e seleção dos estudos

Dois revisores independentes (GPV e KSSV) foram treinados e calibrados de acordo com critérios de inclusão/exclusão que foram discutidos com um terceiro revisor (DWDO). Utilizando uma amostra de 20% dos estudos recuperados, a concordância intra- e inter-examinador foi determinada como adequada com valores de kappa superiores a 0,90.

A presente revisão foi realizada em duas etapas. Na primeira fase, os revisores (GPV e KSSV) selecionaram os estudos de forma independente com base nos títulos e resumos. Os estudos que pareciam atender aos critérios de inclusão, ou aqueles que não tinham informações suficientes no resumo, foram selecionados para leitura do texto completo. Na segunda fase, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra pelos mesmos revisores, também de forma independente. Os estudos excluídos nesta fase tiveram o motivo registrado. Os revisores discutiram e compararam seus resultados, e as divergências foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro revisor (DWDO). Referências que atendiam os critérios de elegibilidade foram incluídas.

Extração de dados

Os resultados das buscas nas diferentes bases de dados foram organizados usando um software para gerenciamento de referências Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes (GPV e KSSV) em uma planilha Excel. Dos estudos observacionais incluídos, os seguintes dados foram extraídos: autor, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, fatores de confusão, critérios de inclusão/exclusão, grupos, idade dos participantes, critérios de definição de periodontite, dados de corte do PSA e resultados. Para os ensaios clínicos, além destes dados, foi extraído o tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos. Após a extração por cada um dos revisores, os dados foram cruzados e checados

para evitar equívocos na extração dos dados. Desacordos foram resolvidos por um terceiro revisor (DWDO).

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica foi avaliada por dois revisores independentes (GPV e KSSV). Para estudos observacionais, foi utilizado as ferramentas de avaliação do Instituto Joana Briggs (Joanna Briggs Institute, 2024; Moola *et al.*, 2020). A ferramenta é composta por perguntas que avaliam os estudos pelos critérios (ou domínios) de inclusão e exclusão, amostra, medida de exposição, método de diagnóstico, fatores de confusão, ajustes dos fatores de confusão, medida de desfecho e análise estatística apropriada. A cada domínio, foi atribuída a resposta sim, não, pouco claro e não aplicável. Se o estudo primário atendeu a todos os critérios descritos, recebeu resposta sim na pergunta em questão. Se o estudo não desenvolveu ou avaliou da forma adequada o que estava descrito na pergunta ou não mencionou o item em questão, recebeu a resposta não. Para qualquer item, se não ficou claro como aquele tópico foi desenvolvido, a resposta pouco claro foi dada. Por fim, se o questionamento não se aplicava para o que estava sendo analisado, a resposta era não aplicável (Moola *et al.*, 2020). Os estudos que obtiveram sim em todos os itens foram classificados como baixo risco de viés; os que tiveram duas respostas pouco claras ou não, foram definidos com risco de viés médio; estudos com mais de três respostas não, foram considerados com alto risco de viés.

Para os ensaios clínicos não randomizados, foi utilizada a ferramenta ROBINS I (Sterne *et al.*, 2016). A ferramenta é composta por 7 domínios, os dois primeiros domínios avaliam questões que precisam ser comparadas nos grupos em estudo no *baseline*, antes da implementação da intervenção, e são compostos por viés de confusão e seleção dos participantes. O terceiro classifica a própria intervenção. Já os quatro seguintes avaliam o risco de viés que pode estar presente após a implementação da intervenção: desvio da intervenção pretendida, perda de dados, mensuração do desfecho e relato seletivo de resultados (Sterne *et al.*, 2016). O risco de viés do estudo foi considerado baixo se todos os domínios apresentassem baixo risco de viés. Risco de viés moderado se o estudo foi considerado de risco baixo ou moderado de viés para todos os domínios. Para o risco de viés sério, o estudo precisava apresentar sério risco de viés em, pelo menos, um domínio, mas não risco

crítico de viés em qualquer outro domínio. Para risco de viés crítico, o estudo precisava apresentar risco crítico de viés em, pelo menos, um domínio.

Meta-análises

Para avaliação do desfecho primário, foi realizada a metanálise dos estudos transversais. Para avaliação do desfecho secundário, foi realizada a metanálise dos ensaios clínicos.

Os dados dos estudos com características homogêneas foram agrupados em metanálises. As análises foram realizadas com o software Review Manager [Review Manager (RevMan) (2014) Versão 5.3. Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration] e o software MedCalc [MedCalc Statistical Software versão 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Bélgica; <https://www.medcalc.org>; 2020)]. O modelo de efeito aleatório foi usado. Os resultados foram fornecidos em diferença média (DM), coeficiente r , odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%.

Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada de acordo com o The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), utilizando o software GRADEpro. O GRADE avalia a força da evidência, de acordo com o risco de viés, inconsistência, indireta, imprecisão e viés de publicação. O número de estudos cujos dados foram incorporados à meta-análise e a estimativa global também são avaliados. O ponto de partida sempre foi a suposição de que o resultado combinado ou geral era de alta força de evidência. A certeza da evidência pode ser reduzida em um ou dois níveis, dependendo da avaliação do risco de viés, inconsistência, imprecisão e/ou indireta (Guyatt *et al*, 2008; Zhang *et al.*, 2018).

4.2.6 Artigo científico

Os resultados desta proposta de investigação serão apresentados na forma de um artigo científico a seguir:

The association between periodontitis and prostate-specific antigen (PSA) levels: a systematic review and meta-analysis

Glayson Pereira Vitor¹ (ORCID 0000-0002-0618-9428), Karolina Skarlet Silva Viana¹ (ORCID 0000-0001-6467-1434), Lucas Guimarães Abreu² (ORCID 0000-0003-2258-8071), Fernando Oliveira Costa¹ (ORCID 0000-0002-7687-1238), Dhelfeson Willya Douglas de Oliveira³ (ORCID 0000-0002-8628-3122), Luís Otávio Miranda Cota¹ (ORCID 0000-0003-1517-5842).

¹Department of Dental Clinics, Oral Pathology and Oral Surgery, School of Dentistry, Federal University of Minas, Brazil.

²Department of Child and Adolescent Oral Health, School of Dentistry, Federal University of Minas, Brazil.

³Department of Dentistry, Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys, Diamantina, Brazil.

Corresponding author: Luís Otávio Miranda Cota, Associate Professor, Periodontology Division, Department of Dental Clinics, Oral Pathology and Oral Surgery, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Antônio Carlos Avenue 6627, Pampulha. PO Box 359, Zip Code 31270-901. Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Phone and Fax number: +55 31 3284 2466; email: luiscota@ufmg.br

Abstract

Literature has suggested a potential relationship between periodontitis and prostate inflammation. The aim of the present systematic review was to evaluate the association between periodontitis and prostate-specific antigen (PSA) levels. A search was carried out in electronic indexing databases and gray literature until January/2024. Six studies were included (4 observational studies and 2 clinical trials). Data of 2 studies were processed through random-effects meta-analysis. Methodological quality was assessed using the Joana Briggs and ROBINS-I tools and the level of evidence using the GRADE system. The risk of bias was low in four studies. Observational studies found that PSA levels were significantly lower in individuals without periodontitis than in those with mild/moderate periodontitis ($p=0.04$). Non-randomized clinical trials evaluating the change in PSA levels after non-surgical periodontal treatment failed to achieve statistical significance ($p=0.13$). Meta-analyses ($I^2=0.0\%$) found that

individuals with PSA>4.0 ng/ml had more severe periodontitis, albeit not significantly (OR=1.19; 95%CI 0.68–2.09), there was a moderate positive correlation between PSA and clinical attachment level ($r=0.55$; 95%CI 0.41–0.66) and there was no difference in PSA levels before and after non-surgical periodontal treatment (mean difference - 0.18; 95%CI -0.94–0.57). No direct association was found between PSA and periodontitis, although observations suggest a potential relationship between the severity of periodontitis, periodontal clinical parameters and PSA levels. Given the results of the individual studies and the meta-analyses, patients diagnosed with periodontitis would benefit from being screened for changes in PSA levels.

Key words: clinical attachment level, periodontal disease, periodontitis, prostate-specific antigen.

Introduction

Periodontitis is an infectious inflammatory chronic disease leading to a progressive destruction of teeth supporting tissues [1]. The entire disease process involves dysbiotic ecological changes in the dental biofilm, prompting the activation of host-derived pro-inflammatory mediators, resulting in clinical repercussions that include bleeding on probing, altered probing depth, clinical attachment loss and bone loss [1-3].

Due to the etiopathogenic mechanisms it involves, periodontitis has been recognized as a chronic stimulus of systemic inflammation, with a potential risk of triggering or aggravating various systemic health conditions, such as diabetes, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, pregnancy complications, amongst others [4-9]. These associations can be explained by various mechanisms, including the spreading of oral bacteria which cause damage to distant organs, increased systemic inflammation and the activation of autoimmune responses induced by oral bacterial species [10, 11].

Given this context, some studies have investigated the potential relationship between periodontitis and alterations in the prostate, as well as the increase in Prostate Specific Antigen (PSA) levels [10, 12-16]. PSA is a protein produced by prostatic epithelial cells and excreted in seminal fluid, present in very low concentrations in the bloodstream of healthy men [17]. Since 1980, PSA in human blood has been a widely used marker to screening for prostate cancer [16].

The aim of this study is to gain a better understanding of the association between periodontitis and PSA levels, which has not yet been well established [14]. Results of existing studies in the literature are varied, which makes it difficult to conclude whether there is an association or not. It is important to consider that we have not found any systematic reviews evaluating this association to date. Therefore, the aim of this systematic review and meta-analysis is to verify the association between periodontitis and PSA levels, as well as the possible effects of periodontal treatment on these levels through the scientific evidence available in the literature.

Materials and Methods

Focus questions and outcomes

This review (PROSPERO #CRD42023479087) followed the PRISMA guidelines (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocols*) [18].

The primary purpose of this study was to evaluate the association between PSA levels and periodontitis or periodontal parameters. As a second purpose, the effect of periodontal treatment on serum PSA levels was evaluated.

The focus question was: “Do men (P) with periodontitis (E) compared to men without periodontitis (C) have increased serum levels of PSA (O) in the blood and could periodontal treatment interfere within these levels?”

Research strategy

An electronic search was run in databases until January 2024. The databases were searched without restricting language or date of publication. A manual search was carried out on the list of references of the selected articles for full-text reading. For studies with the same population, only larger or more recent studies with longer follow-up times were selected. The keywords were selected according to the Medical Subject Headings (MeSH), combined using the Boolean operators and adapted for each of the following databases: 1) PUBMED/MEDLINE, Cochrane Library, Scielo – (periodontitis OR periodontal disease OR chronic periodontitis) AND (prostate-specific antigen OR PSA OR prostate-specific antigen levels OR prostatic antigen OR prostate-specific antigen OR prostatic antigen); 2) Web of Science – #1: TS=(periodontitis OR periodontal disease OR chronic periodontitis), #2: TS=(prostate-specific antigen OR PSA OR prostate-specific antigen levels OR prostatic antigen OR prostate-specific antigen OR prostatic antigen); #3: #1 AND #2; 3) Embase – #1: (periodontitis OR periodontal disease OR chronic periodontitis), #2: (prostate-specific antigen OR PSA OR prostate-specific antigen levels OR prostatic antigen OR prostate-specific antigen OR prostatic antigen), #3: #1 AND #2.

The inclusion criteria included: cross-sectional, case-control or longitudinal studies; clinical trials; studies that evaluated PSA levels and periodontitis, or any periodontal index or parameter in isolation; studies with individuals with and without periodontitis; articles published in English, Spanish or Portuguese. Review articles, expert opinions, letters to the editor and conference abstracts were rejected.

Screening and selection of the studies

Two independent reviewers (GPV and KSSV) were trained and calibrated according to inclusion/exclusion criteria that were discussed with a third reviewer

(DWDO). Utilizing a sample of 20% of the retrieved studies, intra- and inter-examiner agreement was determined to be adequate with kappa values greater than 0.90.

This review was held in two stages. In the first phase, the reviewers (GPV and KSSV) independently selected the studies based on the titles and abstracts. The studies that seemed to comply with the inclusion criteria, or those that did not have sufficient information in the abstract, were selected for reading in their entirety. In the second phase, the pre-selected articles were read in full by the same reviewers, also independently. Studies excluded at this stage had their reasons recorded. The reviewers discussed and compared their results, and any differences were resolved by discussion and consensus with a third reviewer (DWDO). References that met the eligibility criteria were included.

Data extraction

The results of the searches in the different databases were organized using Rayyan reference management software (<https://www.rayyan.ai/>). Data extraction was performed by two independent reviewers (GPV and KSSV) in an Excel spreadsheet. The following data (author, year of publication, country, study design, sample size, confounding factors, inclusion/exclusion criteria, groups, age of participants, periodontitis definition criteria, PSA cut-off data and results) was extracted from the observational studies included. For the clinical trials, in conjunction with this data, the follow-up time of the patients in the studies was also extracted. After retrieval by each of the reviewers, the data was cross-checked to avoid misunderstandings in data extraction. Disagreements were resolved by a third reviewer (DWDO).

Methodological quality assessment

Methodological quality was assessed by two independent reviewers (GPV and KSSV). Observational studies were evaluated through the Joana Briggs Institute tool [19, 20]. The tool is comprised of questions that assess studies by inclusion and exclusion criteria (or domains), sample, exposure measure, diagnostic method, confounding factors, adjustments for confounding factors, outcome measure and appropriate statistical analysis. Each domain was answered as “yes”, “no”, “unclear” and “not applicable”. If the primary study met all the criteria described, it received a “yes” answer to the question in hand. If the study did not adequately develop or evaluate what was described in the question or did not mention the item in question, it

received a “no” answer. For any item, if it was not clear how that topic was developed, the answer “unclear” was chosen. Finally, if the question did not apply to what was being analyzed, the answer was “not applicable” [20]. Studies that answered “yes” to all items were classified as low risk of bias; those with two “unclear” or “no” answers were defined as medium risk of bias; studies with more than three “no” answers were considered high risk of bias.

For the non-randomized clinical trials, the ROBINS I tool was used [21]. The tool is built up of 7 domains, the first two of which assess issues that need to be compared in the study groups at baseline, before the intervention is implemented, and are made up of confounding bias and participant selection. The third classifies the intervention itself. The other domains assess the risk of bias possibly present after the implementation of the intervention: deviation from the intended intervention, loss of data, measurement of the outcome and selection of reported results [21]. If all domains present a low risk, the study is considered to have a low risk of bias. If the study has moderate risk of bias or low risk of bias in all domains it is classified as having moderate risk of bias. If the study had at least one domain in the serious risk and do not have any domain in the critical risk of bias, the study is considered as having a serious risk of bias. If the study had at least one domain with a critical risk, the study is considered to have a critical risk of bias.

Meta-analyses

Meta-analyses of cross-sectional studies and clinical trials were carried out to assess the primary and secondary outcomes, respectively.

Data of studies with homogeneous characteristics were pooled into meta-analyses. The analyses were run with the software Review Manager [Review Manager (RevMan) (2014) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration] and the software MedCalc [MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)]. The random-effect model was used. The results were provided in mean difference (MD), r coefficient, odds ratio (OR), and respective 95% confidence intervals (CI).

Certainty of the evidence

The certainty of the evidence was assessed according to *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), using the GRADEpro software [GRADEpro Guideline Development Tool (Software), McMaster University, Ontario, Canada; <https://www.gradepro.org>; 2024]. The strength of evidence is determined on the risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. The number of studies whose data were incorporated into meta-analyses and the overall estimate are also evaluated. The starting point was always the assumption that the pooled or overall result was of high strength of evidence. The certainty of this evidence could be reduced by one or two levels depending on the assessment of risk of bias, inconsistency, imprecision and/or indirectness [22, 23].

Results

Study selection

The initial electronic search resulted in 99 publications. Twenty-one duplicates were removed. The inclusion and exclusion criteria were applied to the title/summary of 78 references. Out of this total, 12 references were eligible for full-text reading finally, being six studies [12, 16, 24-27] included in this present review. It was impossible to retrieve one of the studies identified in the primary search. The study selection flowchart is described in Figure 1.

General features of the studies

The list of the included studies and their main findings is shown in Table 1. Out of the six studies included, four were cross-sectional studies [12, 16, 26, 26] and two were non-randomized clinical trials [24, 27].

The studies included were published between 2010 and 2022 and were conducted in the USA [24-26], Germany [27], India [12] and China [16].

As for the sample size, there was wide variation in the papers. The sample of observational studies ranged from 35 [26] to 1263 [25] participants. In clinical trials, the sample ranged from 27 [24] to 47 [27] participants.

As for the outcomes, all six included studies [12, 16, 24-27] evaluated serum PSA levels in relation to periodontal clinical parameters or periodontitis. The observational studies evaluated the relationship of PSA levels with the diagnosis of periodontitis [16, 25] or periodontal clinical parameters [12, 26], whilst the non-randomized clinical trials evaluated the change in PSA levels following non-surgical periodontal treatment.

Methodological quality and risk of bias of the included studies

In the evaluating the cross-sectional studies, two presented a low risk of bias [16, 25] and two presented a high risk of bias [12, 26] (Figure 2a).

The evaluation of the non-randomized clinical trials showed, for both studies assessed [24, 27], a low risk of bias in domains 1 to 6 and a moderate risk of bias in domain 7 (Figure 2b).

Results of individual studies

Two included studies could not demonstrate an association between PSA levels and periodontitis severity ($p > 0.05$) [16, 25]. Joshi et al. [26] demonstrated that individuals with clinical attachment level (CAL) ≥ 2.7 mm exhibited higher but not statistically significant PSA levels than individuals with CAL < 2.7 mm ($p = 0.19$). The correlation between PSA levels and CAL ($r = 0.04$), gingival Index (GI) ($r = 0.12$), probing depth (PD) ($r = 0.018$), gingival recession (GR) ($r = 0.22$), and bleeding on probing (BOP) ($r = 0.29$) was weak. The study of Boyapati et al. [12] showed that individuals with CAL ≥ 3.0 mm exhibited higher PSA levels than individuals with CAL < 3.0 mm ($p < 0.05$). The correlation between PSA levels and CAL ($r = 0.55$) and PD ($r = 0.53$) was moderate. The correlation between PSA levels and the bleeding index (BI) ($r = 0.13$) and plaque index (PI) ($r = 0.32$) was weak.

Within the non-randomized clinical trials, Alwithanani et al. [24] observed a reduction in mean PSA levels 4 to 8 weeks after non-surgical periodontal treatment, but did not reach statistical significance (4.53 ± 8.16 ng/ml versus 4.19 ± 7.71 ng/ml; $p = 0.13$). However, individuals with PSA levels > 4 ng/ml at baseline had a significant reduction in PSA levels after treatment (9.7 ± 11.9 ng/ml) versus compared to those with PSA levels ≤ 4 ng/ml (8.51 ± 11.6 ng/ml). In the study by Kruck et al. [27], none of the periodontal clinical parameters measured showed a correlation with PSA levels.

Meta-analyses

Primary aim

A generic inverse variance meta-analysis was made using pooled data of two studies [16, 25]. The results demonstrated that individuals with PSA > 4.0 ng/ml exhibited more severe periodontitis, albeit not significant than individuals with PSA ≤ 4.0 ng/ml (OR=1.19; 95%CI 0.68–2.09; $I^2 = 0.0\%$) (Figure 3).

Data of two studies [12, 24] were incorporated into meta-analysis of correlation between PSA levels and CAL, between measures of PSA and GI, and between measures of PSA and BOP. There was a moderate positive correlation between PSA levels and CAL ($r=0.55$; 95%CI 0.41–0.66; $I^2=0.0\%$) (Figure 4a). There was a weak positive correlation between PSA levels and GI ($r=0.35$; 95%CI 0.19–0.50; $I^2=0.0\%$) (Figure 4b). There was a weak positive correlation between PSA levels and BOP ($r=0.23$; 95%CI -0.05–0.48; $I^2=48.2\%$) (Figure 4c).

Secondary aim

Data of two studies [24, 27] were pooled in a meta-analysis comparing PSA mean levels before and after non-surgical periodontal treatment. There was no significant difference in PSA levels before and after periodontal treatment (mean difference -0.18; 95%CI -0.94–0.57; $I^2=0.0\%$) (Figure 5).

Assessment of the strength of the evidence

Direct comparisons between PSA and periodontitis, PSA and periodontal clinical parameters, as well as PSA before and after non-surgical periodontal treatment (Table 2) have shown: a high quality of evidence when associating PSA and periodontitis; a moderate quality of evidence when the effects of non-surgical periodontal treatment on PSA were evaluated; and a low quality of evidence when comparing PSA levels and periodontal clinical parameters (BOP, CAL and GI).

Discussion

Periodontitis has a complex pathogenesis involving host-microbiome interactions with an impact on the local and systemic health of the affected individual [16, 28, 29], including possible changes in PSA levels [16, 24, 30, 31]. Changes in PSA levels can indicate various conditions in the process of men's health such as prostate cancer, inflammation and benign prostatic hyperplasia [14, 24, 32].

Six studies [12, 16, 24-27] evaluating a total of 2468 individuals were included in this present systematic review and meta-analysis. Individual studies [16, 25] and the meta-analysis showed no association between periodontitis and PSA levels, though individuals with more severe periodontitis had higher PSA values in ng/ml. Furthermore, the data showed that CAL had a moderate positive correlation with PSA

levels. However, individual studies [24, 27] and meta-analysis have shown that non-surgical periodontal treatment does not alter PSA levels.

Studies have shown that periodontal inflammation is associated with an increase in the incidence of certain malignancies [33-35], which can be revealed by an increase in the levels of PSA and C-reactive protein (CRP) circulating in the blood [13]. It is suggested that inflammatory mediators of periodontal origin, such as IL-1, IL-6 and TNF- α and CRP, lead to a potential low-grade systemic inflammation in the host. There is also transient hematogenous dissemination or microaspiration / deglutition of periodontal bacteria and their virulence factors that can lead to bacterial colonization in prostate tissues [36, 37], compromising the integrity of the prostate epithelium and altering PSA levels [16, 24, 30, 31]. The study by Estemalik et al. [38] reported that the prostate secretions and dental biofilm of men with periodontitis and chronic prostatitis or benign prostatic hyperplasia contained the same pathogens, including *P. gingivalis* and *T. denticola*.

For this systematic review and meta-analysis, studies were selected that included patients diagnosed with periodontitis, and heterogeneity was observed in terms of the definition of the disease, which made it impossible to carry out more robust meta-analyses. Of the six studies included in the review, four had a low risk of bias [16, 24, 25, 27] and the studies with the highest risk of bias [12, 26] were related to a lack of information on the sample and data collection.

The comparative meta-analysis of mean PSA levels before and after periodontal treatment suggests that periodontal treatment may not have a direct impact on PSA levels. Kruck et al. [27] showed that debridement of supra- and subgingival biofilm together with adequate instruction in oral hygiene techniques was not enough to significantly reduce PSA levels. Meanwhile, Alwithanani et al. [24] showed that periodontal treatment reduced PSA levels and improved the clinical symptoms of prostatitis, possibly because the oral cavity is a microbial reservoir for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Thus, it is possible that the reduction of the bacterial load would consequently produce a distant reduction of multiple Gram-negative bacteria, which could reduce the elevated PSA levels and, therefore, the concomitant immune and inflammatory responses that may be locally or systemically present [39].

Meta-analyses of the correlation between PSA levels and periodontal clinical parameters revealed positive correlations, although they varied in intensity. These results are consistent with previous studies that have also found an association

between periodontitis and PSA levels, such as the study by Joshi et al. [26], reporting elevated PSA levels among individuals with moderate-severe prostatitis and periodontitis.

Regarding the quality of evidence given by GRADE, the comparisons with severe periodontitis have a higher quality of evidence, indicating that the results are more reliable and less likely to be influenced by bias or imprecision in the data. On the other hand, comparisons involving BOP, GI and CAL have a lower quality of evidence. This suggests that there may be more uncertainty in the results of these comparisons due to a greater risk of bias or imprecision in the data collected.

Therefore, this systematic review found no associations between periodontitis and PSA levels, despite observations suggesting a potential relationship between the severity of periodontitis, periodontal clinical parameters and increased PSA levels, given the weak evidence supporting a direct association between PSA and periodontitis.

Strengths and limitations

This review has indeed its strengths; the methodology used was rigorous and the interpretation of the data was based on the estimation of the effect together with the certainty of the evidence. The meta-analyses showed statistical heterogeneity equal to zero; however, a very limited number of studies investigated the relationship between periodontitis and PSA and few had the data incorporated into quantitative analyses.

Significance for Clinical Practice and Future Research Prospects

Due to the small number of events and the non-significant results of the meta-analysis of clinical trials, this review does not support treatment recommendations for patients, but given the results of the individual studies and meta-analyses of correlations, patients diagnosed with periodontitis would benefit from being screened for changes in PSA levels.

The results of this systematic review need to be completed and expanded through new research with a low risk of bias, in order to better evidence the relationship between periodontal clinical parameters and PSA levels, as well as standardizing the diagnosis of PSA and periodontitis among studies.

Conclusion

It is concluded that PSA levels may be associated with clinical attachment level, gingival index and bleeding on probing in patients with periodontitis; however, no effect of periodontal treatment on PSA levels was observed. The conclusion should be viewed guardedly, as the studies presented a risk of bias and most of the evidence generated was determined to be of low quality.

Declaration of competing interests

The authors state that they have no conflicts of interest to disclose.

Funding declaration

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico – CNPq, Brazil (Productivity Research Grant #302251/2019-7) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (Scholarship Grant #001).

Data Availability Statement

Data supporting the findings of this study can be obtained from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contribution

All authors substantially contributed to the study. LOMC and DWDO were involved in study conceptualization. GPV, KSSV, DWDO were involved in screening selection and data extraction. LGA was involved in data analysis. GPV, FOC and LOMC were involved in data interpretation and writing original draft. LOMC, FOC and GPV were involved in manuscript revision and editing. LOMC and DWDO were involved in project administration and supervision.

References

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 45 (suppl 20):S149-S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>.
2. Sanz M, van Winkelhoff AJ, Working Group 1 of Seventh European Workshop on Periodontology (2011) Periodontal infections: understanding the complexity-consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 38(suppl 11):3-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01681.x>.
3. Hajishengallis G (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 15(1):30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>.
4. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S (2019) Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *J Dent Res.* 98:1053-1062. <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>.
5. Campos JR, Martins CC, Faria SFS, Carvalho AP, Pereira AG, Costa FO, Cota LOM (2022) Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 26:5557–5574. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04583-x>.
6. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L (2020) Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina.* 56:272. <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>.
7. Esteves Lima RP, Cota LOM, Silva TA, SC Cortelli, Cortelli JR, Costa FO (2017) Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years. *J Appl Oral Sci.* 25:130-139. <https://doi.org/10.1590/1678-77572016-0367>.
8. Kapila YL (2021) Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000.* 87:11-16. <https://doi.org/doi:10.1111/prd.12398>.
9. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Oliveira AMSD, Costa FO (2017) Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. *J Periodontol.* 88:778-787. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170023>.
10. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L (2018) Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS One.* 13:e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683>.
11. Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT (2021) Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontol 2000.* 85:126-160. <https://doi.org/10.1111/prd.12356>.
12. Boyapati R, Swarna C, Devulapalli N, Sanivarapu S, Katuri KK, Kolaparthi L (2018) Unveiling the link between prostatitis and periodontitis. *Contemp Clin Dent.* 9:524-529. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_746_18.
13. Da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S (2019) Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol.* 7:1-10.
14. Fu E, Cheng CM, Chung CH, Lee WC, Chen WI, Sun GH, Chien WC (2021) Association of chronic periodontitis with prostatic hyperplasia and prostatitis: A

- population-based cohort study in Taiwan. *J Periodontol.* 92:72-86. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0706>.
15. Wang K, Zhang Z, Wang Z (2022) Assessment of the association between periodontal disease and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *PeerJ.* 10:e14320. <https://doi.org/10.7717/peerj.14320>.
 16. Mao M, Zhu H, Xie Y, Ni D, Zhu F, Chen Q (2022) Correlation between periodontitis and prostate-specific antigen levels in the elderly Chinese male population. *BMC Oral Health.* 22:163. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02171-9>.
 17. Epstein J I, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA (2016) A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol.* 69:428-435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>
 18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29:372:7. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 19. Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews. [Internet]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
 20. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.
 21. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP (2016) ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 12:355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group (2008) GRADE Working Group GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 336:7650:924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
 23. Zhang, Y., Akl, E. A., & Schünemann, H. J. (2018). Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods.* 14. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1313>.
 24. Alwithanani N, Bissada NF, Joshi N, Bodner D, Demko C, MacLennan GT, Skillicorn R, Ponsky L, Gupta S (2015) Periodontal treatment improves prostate symptoms and lowers serum PSA in men with high PSA and chronic periodontitis. *Dentistry.* 5:284. <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000284>.
 25. Huang Y, Michaud DS, Lu J, Carter HB, Platz EA (2019) 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 Control.* 30:1293-1300. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01238-3>.

26. Joshi N, Bissada NF, Bodner D, Maclennan GT, Narendran S, Jurevic R, Skillicorn R (2010) Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. *J Periodontol.* 81:864-869. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090646>.
27. Kruck S, Hennenlotter J, Amend B, Geiger M, Filipova E, Neumann T, Stühler V, Schubert T, Todenhöfer T, Rausch S, Huettig F, Stenzl A, Bedke J (2017) Chronic periodontitis does not impact serum levels of prostate-specific antigen. *Anticancer Res.* 37(6), 3163-3167. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11675>.
28. Genco RJ, Sanz M (2020) Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol* 2000. 83:7-13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>.
29. Moura MF, Silva TA, Cota LOM, Oliveira SR, Cunha FQ, Ferreira GA, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO (2021) Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis and the plasmatic and salivary levels of RANKL and survivin: a short-term clinical study. *Clin Oral Invest.* 25:6643-6652. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03950-4>.
30. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM (2000) Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol.* 37:537-540. <https://doi.org/10.1159/000020190>.
31. Wu TT, Huang JK (2004) The clinical usefulness of prostate-specific antigen (PSA) level and age-specific PSA reference ranges for detecting prostate cancer in Chinese. *Urol Int.* 72:208-211. <https://doi.org/10.1159/000077116>.
32. Guo Z, Gu C, Li S, Gan S, Li Y, Xiang S, Gong L, Wang S (2021) Periodontal disease and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int Braz J Urol.* 47:1120-1130. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0333>.
33. Bertrand KA, Shingala J, Evens A, Birmann BM, Giovannucci E, Michaud DS (2017) Periodontal disease and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer.* 140:1020-1026. <https://doi.org/10.1002/ijc.30518>.
34. Chang JS, Tsai CR, Chen LT, Shan YS (2016) Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer. *Pancreas.* 45:134-41. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000419>.
35. Wei Y, Zhong Y, Wang Y, Huang R (2021) Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 26:e459–e465. <https://doi.org/10.4317/medoral.24308>.
36. Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, Romandini M (2023) Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontolo* 2000. 00:1-12. <https://doi.org/10.1111/prd.12540>.
37. Li B, Lin Y, Yang Y, Wang Z, Shi R, Zheng T, Liao B, Liao G, Huang J (2024) Patients with periodontitis might increase the risk of urologic cancers: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Int Urol Nephrol.* 56:1243-1251. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03858-w>.
38. Estemalik J, Demko C, Bissada NF, Joshi N, Bodner D, Shankar E, Gupta S (2017) Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases. *J Periodontol.* 88(9), 823-829. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160477>.
39. Ortíz de Urbina Comerón P, Zubizarreta-Macho Á, Lobo Galindo AB, Montiel-Company JM, Lorenzo-Gómez MF, Flores Fraile J (2023) Relationship between prostate inflammation and periodontal disease- a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 12:6070. <https://doi.org/10.3390/jcm12186070>.

Figure legends

Figure 1. Flow diagram of search results.

Figure 2. Summary plot of the critical appraisal checklist. Figure 2a. Observational studies. Figure 2b. Clinical trials. Created with RobVis (<https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>).

Figure 3. Forest plot of the meta-analysis of studies evaluating the correlation between PSA measurements and severe periodontitis.

Figure 4. Forest plots of the meta-analysis of studies evaluating the correlation between PSA measurements and clinical periodontal parameters. Figure 4a. Clinical attachment level (CAL). Figure 4b. Gingival index (GI). Figure 4c. Bleeding on probing (BOP).

Figure 5. Forest plot of the meta-analysis of studies comparing PSA measurements before and after periodontal treatment.

Table 1. General characteristics of the included studies.

| Autor/country | Study Design | Sample size and diagnosis | Confounding factors | Inclusion/exclusion criteria | Groups | Follow-up | Age | Periodontitis diagnosis criteria | Results | Main results |
|---------------------------------|-----------------|---|---------------------|--|--|-----------|---|----------------------------------|--|---|
| Observational Studies | | | | | | | | | | |
| Boyapati et al. (2018) India | Cross-sectional | Chronic prostatitis N = 100 83 benign 17 malignant Mild prostatitis and moderate/severe prostatitis | Not mentioned | Inclusion: 30-60 years-old with ≥ 12 teeth, presenting elevated PSA serum levels ($\geq 4\text{ng/ml}$). Exclusion: patients with any history of systemic conditions such as myocardial infarction and stroke, and who had organ transplant during the previous 6 months. Patients who received oral prophylaxis in the previous 6 months. | Group 1A: CAL <3 with mild prostatitis Group 2A: CAL ≥ 3 with mild prostatitis Group 1B: CAL <3 with moderate or severe prostatitis Group 2B: CAL ≥ 3 mm with moderate or severe prostatitis. | - | From 40 to 75 years Mean age (years): Group 1A: 57.63 \pm 13.65 Group 1B: 60.50 \pm 0.71 Group 2A: 63.75 \pm 8.03 Group 2B: 63.97 \pm 8.60 | Not mentioned. | Comparison of <3CAL and ≥ 3CAL with respect to PSA (mean\pmSD): CAL<3: 3.240 \pm 1.867 CAL ≥ 3 : 18.2754 \pm 27.9676 $p=0.0971$ Correlation between PSA and CAL scores for group: Group 1A: 0.532 $p=0.175$ Group 1B: 1.000 $p=0.01$ Group 2A: 0.684 $p=0.06$ Group 2B: 0.558 $p=0.002$ Correlation between PSA and periodontal parameters: CAL $r=0.5549$ $p=0.0001$ PD $r=0.5315$ $p=0.0001$ GI $r=0.3567$ | Significant correlations were observed between PSA levels and periodontal parameters (CAL, PD, and PI). |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|--|--|---|---|---|---|--|---|---|
| | | | | | | | | | <p>$p=0.0139$</p> <p>BI $r=0.1331$ $p=0.3723$</p> <p>PI $r=0.3231$ $p=0.0268$</p> | |
| Huang et al. (2019) USA | Cross-sectional | Without prostate cancer diagnosis N=1,263 | Age, race, education, smoking, diabetes, IMC | <p>Inclusion: at least one natural tooth and did not meet any of the health exclusion criteria</p> <p>Exclusion: PSA concentration > 95th percentile</p> | <p>No periodontitis (n = 320)</p> <p>Mild periodontitis (n = 103)</p> <p>Moderate periodontitis (n = 500)</p> <p>Severe periodontitis (n = 229)</p> <p>Edentulism (n = 111)</p> | - | >30 years-old Mean age: 55.4 years-old | <p>Mild periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL=3 mm, and ≥ 2 interproximal sites with PD=4 mm or 1 interproximal site with PD=5 mm.</p> <p>Moderate periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL=4 mm or 5 mm or ≥ 2 interproximal sites with PD=5 mm</p> <p>Severe periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL≥ 6mm and ≥ 1 interproximal site with PD≥ 5 mm</p> | <p>Linear regression on the association between periodontitis severity and PSA levels [coefficient (95%CI)]:</p> <p>No periodontitis (n=320): reference</p> <p>Mild periodontitis (n=103): -0.20 (-0.36; -0.04)</p> <p>Moderate periodontitis (n=500): -0.14 (-0.28; 0.00)</p> <p>Severe periodontitis (n=229): -0.16 (-0.45; 0.13)</p> <p>Edentulism (n=111): -0.119 (-0.35; -0.02)</p> <p>p trend for periodontal disease severity in dentate men = 0.16</p> <p>Logistic regression on the association of periodontal disease severity and edentulism with PSA levels [coefficient (95%CI)]:</p> | Individuals with more severe periodontitis were more likely to have PSA levels >4.0 ng/mL and less likely to have PSA levels between 2.0 and 2.5 ng/mL. |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | | <p>PSA>2ng/ml No periodontitis (n=59): reference</p> <p>Mild periodontitis (n=11): 0.78 (0.31; 1.96)</p> <p>Moderate periodontitis (n=122) 0.95 (0.53; 1.70)</p> <p>Severe periodontitis (n =46): 0.82 (0.29; 2.34)</p> <p>Edentulism (n=33): 0.69 (0.29; 1.67)</p> <p>p trend for periodontal disease severity in dentate men = 0.69</p> <p>PSA>2.5ng/ml No Periodontitis (n=40): reference</p> <p>Mild periodontitis (n=7): 0.80 (0.23; 2.78)</p> <p>Moderate periodontitis (n=101): 1.17 (0.58; 2.37)</p> <p>Severe periodontitis (n=35): 0.87 (0.41; 1.83)</p> <p>Edentulism (n=29): 0.77 (0.36; 1.66)</p> <p>p trend for periodontal disease severity in dentate men = 0.91</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|---|----------------|--|--|---|-----------------|---------------|---|---|
| | | | | | | | | | <p>PSA>4.0ng/ml No Periodontitis (n=14): reference</p> <p>Mild periodontitis (n=4): 0.77 (0.19; 3.17)</p> <p>Moderate periodontitis (n=51): 1.34 (0.72; 2.52)</p> <p>Severe periodontitis (n=16): 1.10 (0.56; 2.17)</p> <p>Edentulism (n=16): 0.96 (0.30; 3.13)</p> <p>p trend for periodontal disease severity in dentate men = 0.45</p> | |
| Joshi et al. (2010) USA | Cross-sectional | Abnormal digital rectal examination or elevated serum PSA levels (≥ 4 ng/ml) N: 35 | Not mentioned. | <p>Inclusion criteria: age ≥ 21 years; prostate needle biopsy performed within the last 6 months because of abnormal digital rectal examination or elevated serum PSA levels (≥ 4ng/ml); no dental prophylaxis within the last 3 months; ≥ 12 teeth present and able and willing to understand the protocol and sign a consent form.</p> <p>Exclusion: Age < 21 years; periodontal treatment within the last 3 months; history of myocardial</p> | <p>Groups: Group A: $\leq 10\%$ inflammation indicating none/mild prostatic inflammation (n=23; 65.7%)</p> <p>Group B: $> 10\%$ inflammation indicating for moderate/severe prostatic inflammation (n=12; 34.3%)</p> <p>Group 1: CAL < 2.7mm (n=17; 48%)</p> <p>Group 2: CAL ≥ 2.7mm (n=18; 52%)</p> | - | ≥ 21 years | Not mentioned | <p>Relationship between the periodontal parameters and the level of prostate inflammation [Mean\pmSD]:</p> <p>CAL None/mild prostate inflammation: 2.9 ± 0.7 mm Moderate/severe prostate inflammation: 2.8 ± 0.6 mm p: 0.61</p> <p>GI None/mild prostate inflammation: 1.7 ± 0.6 Moderate/severe prostate inflammation: 1.7 ± 0.6 p: 0.76</p> | <p>Individuals with CAL ≥ 2.7mm had higher but not statistically significant PSA levels than those individuals with CAL < 2.7 mm (7.7 ± 5.2 versus 5.7 ± 3.2 ng/ml; $p=0.19$).</p> <p>The mean periodontal parameters had no statistically significant difference among subjects with none/mild or moderate/severe prostatic inflammation.</p> <p>Individuals in subgroup 2B had significantly higher mean PSA levels than</p> |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>infarction, stroke, or organ transplant during the last 6 months.</p> <p>Subgroups: Group 1A: CAL < 2.7 mm and none/mild prostatitis (n=12; 34.28%)</p> <p>Group 2A: CAL ≥ 2.7 mm and none/mild prostatitis (n=11; 31.42%)</p> <p>Group 1B: CAL < 2.7 mm and moderate/severe prostatitis (n=5; 14.28%)</p> <p>Group 2B: CAL ≥ 2.7 mm and moderate/severe prostatitis (n=7; 20%).</p> | | | | <p>PD None/mild prostate inflammation: 2.5±0.4 mm Moderate/severe prostate inflammation: 2.5±0.4 mm p: 0.67</p> <p>Plaque index None/mild prostate inflammation: 1.4±0.4 Moderate/severe prostate inflammation: 1.4±0.5 p: 0.96</p> <p>Gingival recession None/mild prostate inflammation: 0.4±0.5 mm Moderate/severe prostate inflammation: 0.4±0.5 mm p: 0.81</p> <p>BOP None/mild prostate inflammation: 0.9±0.2 Moderate/severe prostate inflammation: 0.9±0.1 p: 0.39</p> <p>Number of teeth: None/mild prostate inflammation: 23.3±6.1 Moderate/severe prostate inflammation: 23.9±5.9 p: 0.79</p> | <p>those in subgroup 1A (10.8±7 ng/ml versus 5.6±3.7 ng/ml), subgroup 2A (5.7±2.4 ng/ml) and subgroup 1B (6±1.9 ng/ml) (p<0.05).</p> |
|--|--|--|--|---|--|--|--|--|---|

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---|---|--|---|-----------|---|--|---|
| | | | | | | | | | <p>Correlation between periodontal parameters and prostate antigen levels:</p> <p>CAL r=0.04 p=0.8</p> <p>GI r=0.12 p=0.61</p> <p>PD r=-0.18 p=0.59</p> <p>Plaque index R = 0.07 p=0.59</p> <p>Gingival recession r=0.22 p=0.127</p> <p>BOP r=0.29 p=0.12</p> | |
| Mao et al. (2022) China | Cross-sectional | 996 individuals | Age, IMC, smoking, hypertension, diabetes | Individuals ≥55 years Exclusion: individuals with fewer than 6 teeth or conditions in which they could not tolerate oral examinations. | No periodontitis: 162 Mild-moderate periodontitis: 479 Severe periodontitis: 355 | - | ≥55 years | <p>Severe: ≥ 2 interproximal sites with ≥6mm CAL (not on the same tooth) and ≥1 or more interproximal sites with ≥5mm PD</p> <p>Mild-moderate: ≥2 interproximal sites with ≥3mm CAL</p> | <p>Correlation of periodontitis severity with serum PSA levels [ln(PSA) coefficient (95%CI)]:</p> <p>No periodontitis (n=162):</p> <p>Mild-moderate (n=479): 0.15 (0.01; 0.30)</p> <p>Severe (n=335): 0.17 (0.02; 0.32)</p> <p>p=0.05</p> <p>Correlation of periodontitis severity</p> | PSA levels were significantly lower in subjects without periodontitis than in those with mild to moderate (p= 0.04) or severe (p = 0.03) periodontitis. However, PSA levels did not significantly correlate with periodontitis severity (P = 0.06). |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-------------|---|--|--|--------------|---------------|--|--|---|
| | | | | | | | | and ≥2 interproximal sites with ≥4 mm PD (not in the same tooth) or 1 site with ≥ 5mm PD. None: meets neither the severe nor mild-moderate periodontitis definition. | with elevated serum PSA levels [OR 95%CI]: PSA>2.5ng/ml No Periodontitis (n=39): reference Mild/moderate periodontitis (n = 113): 0.93(0.61;1.43) Severe periodontitis (n = 91): 1.11(0.72;1,74) <i>p</i> =0.42 PSA>4ng/ml No Periodontitis (n=19): reference Mild/moderate periodontitis (n = 64): 1.12(0.64;1.93) Severe periodontitis (n = 51): 1.30(0.73;2.30) <i>p</i> =0.33 | |
| Clinical trials | | | | | | | | | | |
| Alwithanani et al. (2015) USA | Clinical Trial PSA levels measured before and after non-surgical periodontal treatment | 27 patients | Presence of malignancy and no malignancy at the same group. | Men ≥ 21 years of age with confirmed inflammation of the prostate gland based on needle prostate biopsy report within the last twelve months; possessing elevated serum PSA levels (>4ng/ml) and/or other clinical presentations | Group A: none/mild prostate inflammation (n=21) Group B: moderate/severe inflammation (n=5) | 4 to 8 weeks | ≥21 years old | At least 6 teeth with Gingival Index (GI) = 1 mm, Plaque Index (PI) = 1 mm, Probe Depth (PD) = 4 mm, Bleeding on Probing (BOP), and Clinical Attachment | PSA levels before and after periodontal treatment (mean±SD): PSA (n=27) Before treatment: 4.53±8.16 After treatment: 4.19±7.71 Paired mean difference: 0.34±1.14 <i>p</i> =0.13 | A reduction in mean PSA levels was observed 4 to 8 weeks after treatment, but did not reach statistical significance (4.53 ± 8.16 versus 4.19 ± 7.71, <i>p</i> =0.13). Men with PSA levels >4 ng/ml at baseline showed significant reduction (<i>p</i> <0.05) in PSA after treatment |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------|--|---|----------|----------------|--|---|----------------------------------|
| | | | | <p>indicating abnormal prostate o digital rectal examination. Minimum of 18 teeth present and at least 6 teeth with periodontitis clinical signs.</p> <p>Exclusion: recent myocardial infarction, stroke, organ transplant, unwillingness to undergo periodontal examination and periodontal treatment within the last month: no antibiotic exposure within the last three months.</p> | | | | <p>Loss (CAL) = 4-5 mm (mesial and distal average of a tooth i.e. (ML+MB+DL+DB)/4</p> <p>PSA≤4ng/ml (n=17) Before treatment: 1.5±1.4 After treatment: 1.69±1.7 Paired mean difference: -0.17±0.47 p=0.13</p> <p>PSA>4ng/ml (n=10) Before treatment: 9.7±11.9 After treatment: 8.51±11.6 Paired mean difference: -1.19±1.44 p=0.13</p> <p>Spearman correlation between PSA and periodontal parameters: CAL: R=0.57 p=0.002</p> <p>BOP R=0.42 p=0.031</p> <p>GI R=0.39 p=0.001</p> <p>PD R=0.15 p=0.464</p> <p>PI R=0.23 p=0.25</p> | (9.7 ± 11.9 versus 8.51 ± 11.6) as compared to those having PSA levels ≤ 4 ng/ml. | |
| Kruck et al. (2017) Germany | Clinical trial PSA levels measured | 47 patients | Not mentioned | Man ≥ 45 years old and chronic periodontitis. Men with diagnosed | - | 12 weeks | ≥ 45 years old | Moderate periodontitis: ≥2 interproximal | PSA (ng/ml) testing before and after periodontal treatment (mean±sd): | None of the clinical periodontal |

| | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| | before and after non-surgical periodontal treatment | | | malignant or inflammatory diseases or any treatments related for prostate or symptoms were excluded. | | | | <p>sites with CAL=4 mm or 5mm \geq2 interproximal sites with PD\geq5 mm</p> <p>Severe periodontitis: \geq2 interproximal sites with CAL\geq6mm and \geq1 interproximal site with PD\geq5 mm</p> | <p>Total PSA Pre-therapy: 1.3(\pm1.9) Post therapy: 1.5(\pm1.9) $p=0.35$ Change PSA: - 0.06(\pm0.4)</p> <p>Free PSA Pre-therapy: 0.3(\pm0.4) Post therapy: 0.4(\pm0.4) $p=0.24$ Change PSA= - 0.06(\pm0.04)</p> <p>% PSA Pre-therapy: 0.3(\pm0.1) Post therapy: 0.3(\pm0.01) $p=0.73$ Change PSA: - 0.01(\pm0.1)</p> | parameters measured at baseline showed an association with PSA levels |
|--|---|--|--|--|--|--|--|--|---|---|

BI: bleeding index; BOP: bleeding on probing; CAL: clinical attachment level; GI: gingival index; GR: gingival recession; NSPT: non-surgical periodontal treatment; PD: probing depth; PI: plaque index; PSA: prostate specific antigen.

Table 2. GRADE evaluation of the analysis of the direct comparisons between PSA and periodontitis, PSA and clinical periodontal parameters and PSA before and after non-surgical periodontal treatment.

| Comparison | Number of studies | Studies design | Estimated effect (95%CI) | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Publication bias | Imprecision | Quality of evidence |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------|--------------|------------------|----------------------|---------------------|
| PSA x severe periodontitis | 2 | Cross-sectional | OR =1.19 (0.68–2.09) | Not serious | Not serious | Not serious | Undetected | Not serious | ⊕⊕⊕⊕ High |
| PSA x BOP | 2 | Clinical trial and Cross-sectional | r =0.23 (-0.05–0.42) | Serious ^{a,c} | Not serious | Not serious | Undetected | Serious ^c | ⊕⊕○○ Low |
| PSA x GI | 2 | Clinical trial and Cross-sectional | r= 0.35 (0.19–0.5) | Serious ^{a,c} | Not serious | Not serious | Undetected | Serious ^c | ⊕⊕○○ Low |
| PSA x CAL | 2 | Clinical trial and Cross-sectional | r=0.55 (0.41–0.66) | Serious ^{a,c} | Not serious | Not serious | Undetected | Serious ^c | ⊕⊕○○ Low |
| PSA before and after treatment | 2 | Clinical trial | MD= -0.18 (-0.94–0.57) | Not serious | Not serious | Not serious | Undetected | Serious ^b | ⊕⊕⊕○ moderate |

a. Insufficient minimum information size.

b. High heterogeneity.

c. Insufficient minimum information size.

BOP: bleeding on probing; CAL: clinical attachment level; GI: gingival index; BI: bleeding index; MD: mean difference; PSA: prostate specific antigen.

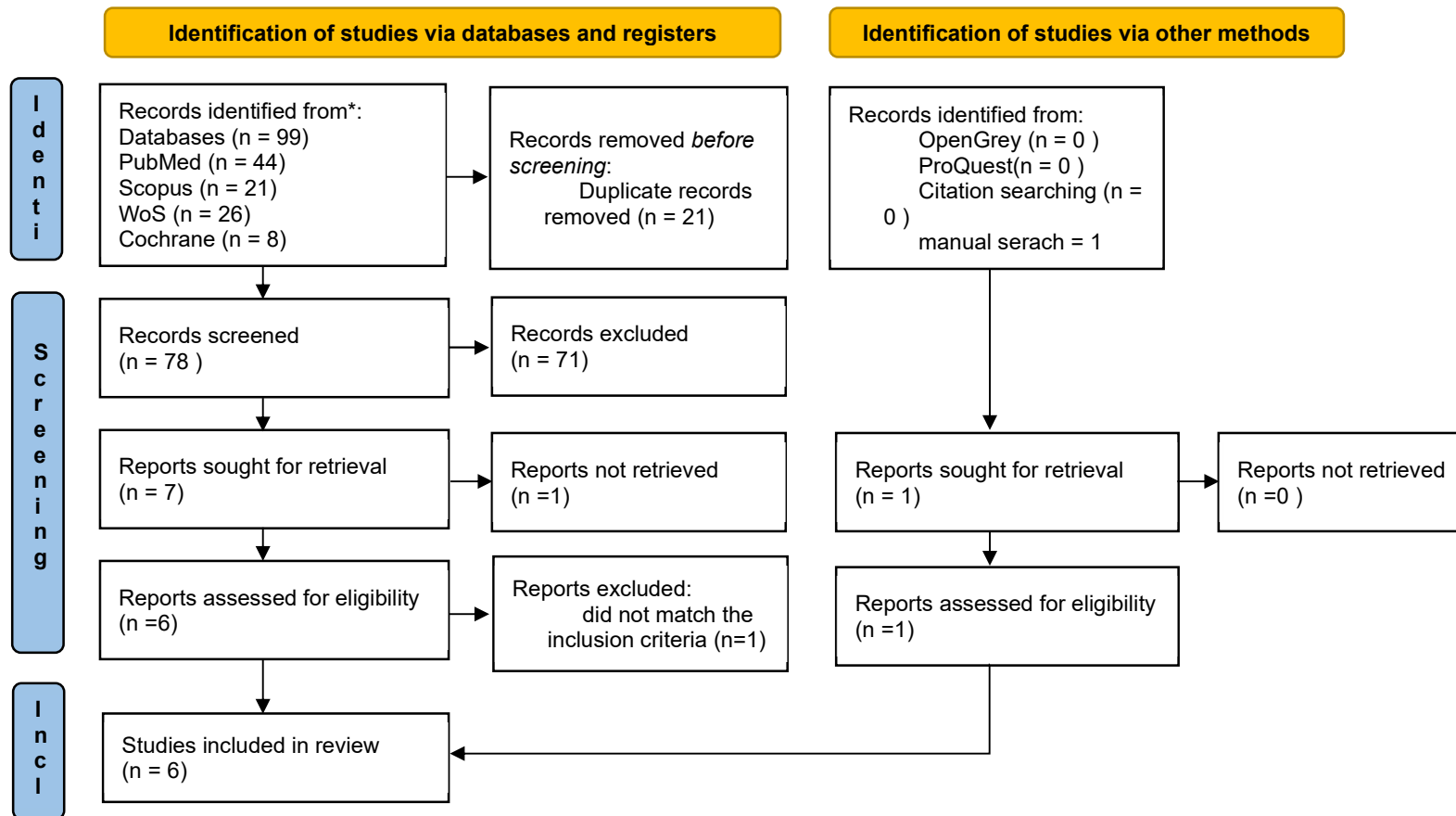


Figure 1. Flow diagram of search results.

Figure 2a.

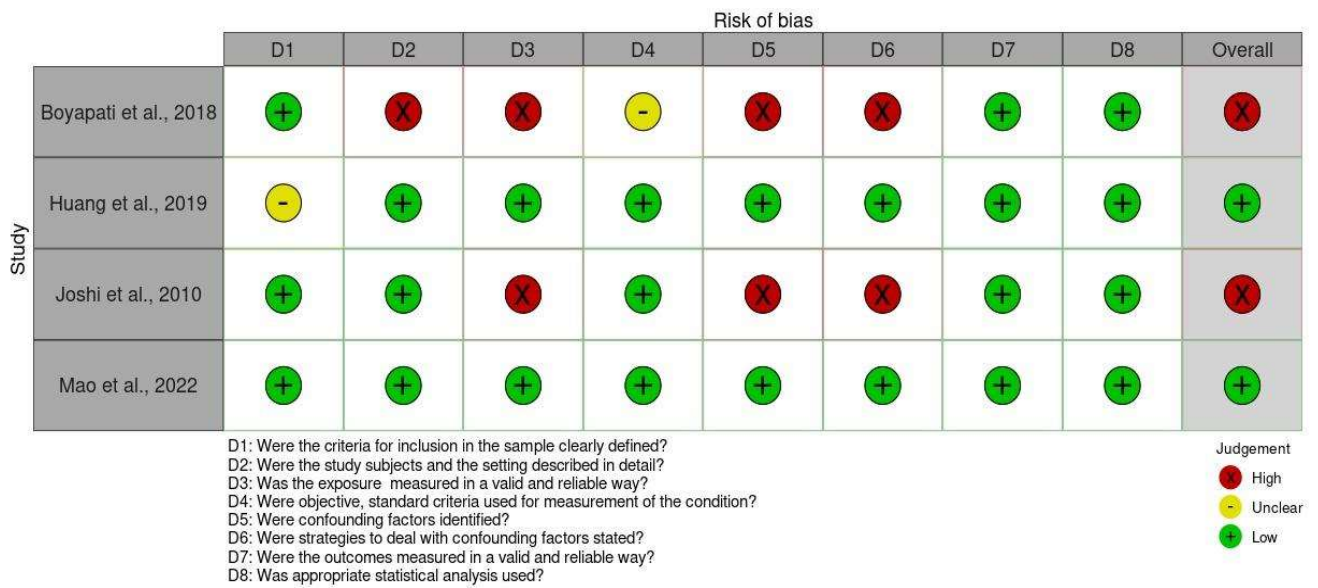


Figure 2b.

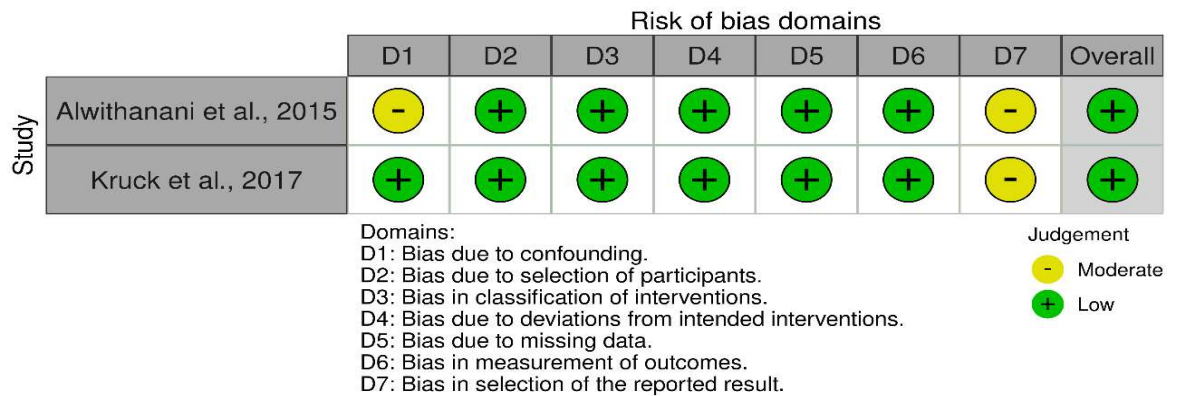


Figure 2. Summary plot of the critical appraisal checklist. Figure 2a. Observational studies. Figure 2b. Clinical trials. Created with RobVis (<https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>).

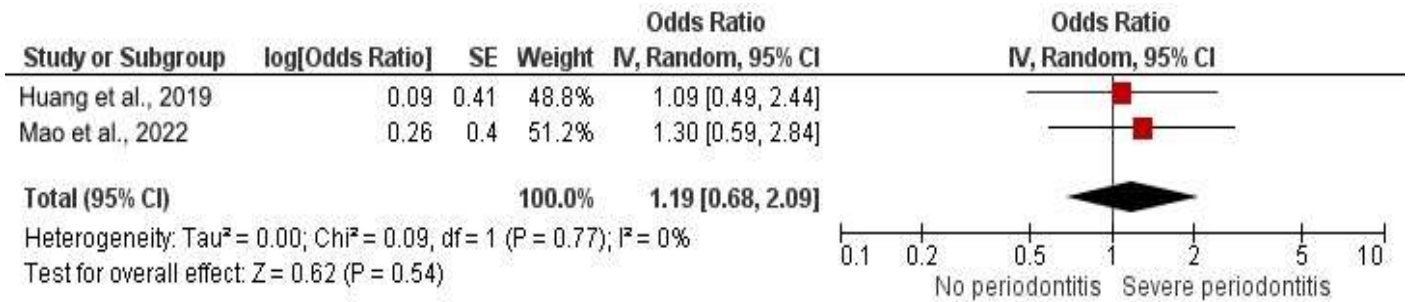


Figure 3. Forest plot of the meta-analysis of studies evaluating the correlation between PSA measurements and severe periodontitis.

Figure 4a.

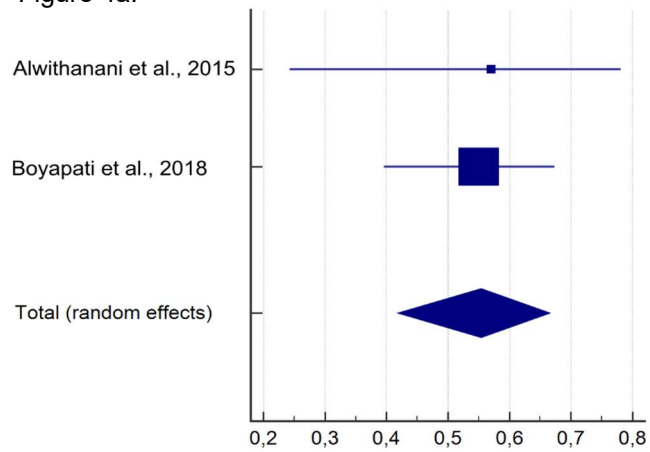


Figure 4b.

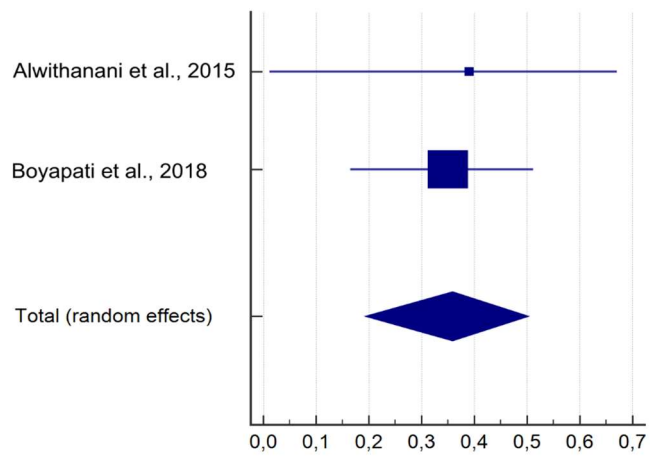


Figure 4c.

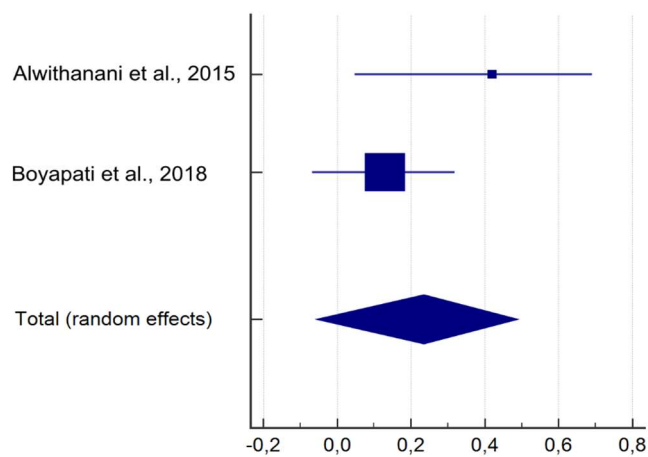


Figure 4. Forest plots of the meta-analysis of studies evaluating the correlation between PSA measurements and clinical periodontal parameters. Figure 4a. Clinical attachment level (CAL). Figure 4b. Gingival index (GI). Figure 4c. Bleeding on probing (BOP).

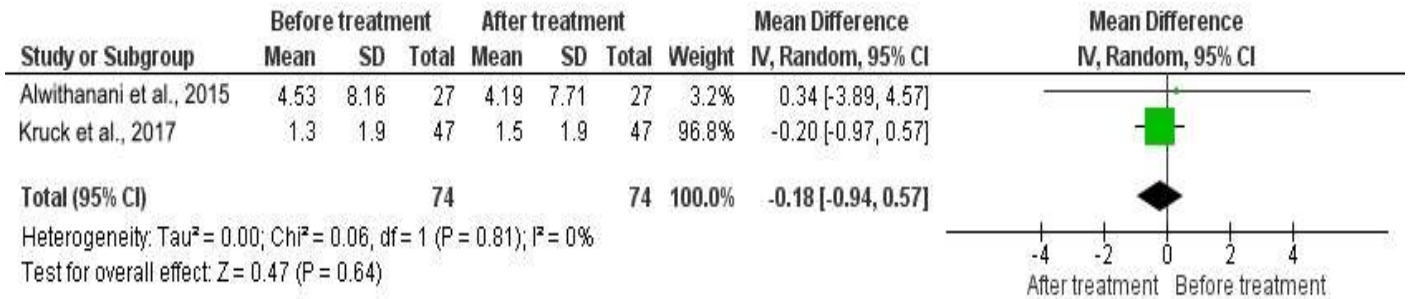


Figure 5. Forest plot of the meta-analysis of studies comparing PSA measurements before and after periodontal treatment.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou uma associação entre periodontite e a ocorrência de câncer de próstata. Além disso, demonstrou que os níveis de PSA podem estar relacionados ao nível de inserção clínica, ao sangramento à sondagem e ao índice gengival em pacientes com periodontite, embora o tratamento periodontal não demonstrou efeito significativo sobre esses níveis.

Assim, dado que a periodontite pode representar um potencial fator de risco para a ocorrência do câncer de próstata, é essencial que os homens fiquem mais atentos à saúde periodontal. Pacientes diagnosticados com periodontite poderiam se beneficiar do rastreamento precoce para alterações prostáticas.

Apesar desta potencial associação entre periodontite e doenças da próstata, e de alguns mecanismos biológicos embasarem esta associação, estudos futuros são necessários, especialmente aqueles com desenhos prospectivos e amostras maiores com diferentes características sociodemográficas. É fundamental que esses estudos tenham um bom controle de fatores de confundimento e critérios rígidos de diagnóstico médico e periodontal. Além disso, estudos explorando aspectos microbiológicos e imunológicos podem trazer maiores esclarecimentos acerca da influência da condição periodontal sobre a saúde da próstata. Futuras investigações devem explorar de forma mais detalhada o impacto de diferentes estratégias de tratamento periodontal sobre a saúde masculina, abrindo novas possibilidades para a integração entre a odontologia e a urologia no cuidado preventivo e manejo clínico estes pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALBANDAR, J.M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. **Dent Clin North Am.**, v. 49, n. 3, p. 517-32, 2005. doi: 10.1016/j.cden.2005.03.003.
- ALBANDAR, J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. **Periodontol 2000.**, v. 29, p.177-206, 2000. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x.
- ALLURI, L.S.C.; PAES BATISTA DA SILVA, A.; VERMA, S.; et al. Presence of Specific Periodontal Pathogens in Prostate Gland Diagnosed With Chronic Inflammation and Adenocarcinoma. **Cureus.** v. 13, n. 9, p. e17742, 2021. doi:10.7759/cureus.17742.
- ALWITHANANI, N.; BISSADA, N.F.; JOSHI, N.; BODNER, D.; DEMKO, C., *et al.*, Periodontal Treatment Improves Prostate Symptoms and Lowers Serum PSA in Men with High PSA and Chronic Periodontitis. **Dentistry.**, v. 5, p. 284, 2015. doi:10.4172/2161-1122.1000284.
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Glossary of periodontal terms. Chicago, IL: American Academy of Periodontology; 2001. Disponível em: <https://members.perio.org/libraries/glossary?ssopc=1>
- ANDRIOLE, G.L.; CRAWFORD, E.D.; GRUBB, R.L.3rd; BUYS, S.S.; CHIA, D.; CHURCH, T.R.; et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. **J Natl Cancer Inst.**, v.104, n. 2, p.125-32, 2012. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr500>.
- ARORA, M.; WEUVE, J.; FALL, K.; PEDERSEN, N.L.; MUCCI, L.A. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. **Am J Epidemiol.**, v. 171, n. 2, p. 253-259, 2010. doi:10.1093/aje/kwp340.
- BAELUM, V.; LÓPEZ, R. Periodontal disease epidemiology - learned and unlearned? **Periodontol 2000.**, v. 62, n. 1, p. 37-58, 2013. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00449.x.
- BAIMA, G.; MINOLI, M.; MICHAUD, D.S.; AIMETTI, M.; SANZ, M.; LOOS, B.G.; ROMANDINI, M. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. **Periodontolo 2000.**, v. 00, p. 1-12, 2023. <https://doi.org/10.1111/prd.12540>.
- BECK, J.D.; PAPAPANOU, P.N.; PHILIPS, K.H.; OFFENBACHER, S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. **J Dent Res.**, v. 98, n. 10, p.1053-1062, 2019. doi: 10.1177/0022034519846113.
- BERTRAND, K.A.; SHINGALA, J.; EVENS, A.; BIRMANN, B.M.; GIOVANNUCCI, E.; MICHAUD, D.S. Periodontal disease and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Health Professionals Follow-Up Study. **Int J Cancer.**, v.140, p. 1020-6, 2017. doi.org/10.1002/ijc.30518.

BOUCHARD, P.; CARRA, M.C.; BOILLOT, A.; MORA, F.; RANGÉ, H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. **J Clin Periodontol.**, v. 44, n. 2, p.125-131, 2017. doi: 10.1111/jcpe.12650.

BOYAPATI, R.; SWARNA, C.; DEVULAPALLI, N.; SANIVARAPU, S.; KATURI, K.K.; KOLAPARTHY, L. Unveiling the Link between Prostatitis and Periodontitis. **Contemp Clin Dent.**, v. 9, p. 524–529, 2018. doi.org/10.4103/ccd.ccd_746_18.

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. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108365.

CAMPOS, J.R.; MARTINS, C.C.; FARIA, S.F.S.; CARVALHO, A.P.; PEREIRA, A.G.; COSTA, F.O.; COTA, L.O.M. Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig.**, v. 26, p.5557–5574, 2022. doi.org/10.1007/s00784-022-04583-x.

CATON, G.J.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I.L.C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K.S., et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Clin Periodontol.**, v. 45, Suppl 20, p. S1-8, 2018. doi.org/10.1111/jcpe.12935.

CECORO, G.; ANNUNZIATA, M.; IUORIO, M.T.; NASTRI, L.; GUIDA, L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 6, p. 272, 2020. doi: 10.3390/medicina56060272.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Health Effects of Cigarette Smoking**. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/ef...

CHANG, J.S.; TSAI, C.R.; CHEN, L.T.; SHAN, Y.S. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer. **Pancreas**, v. 45, p. 134-41. 2016. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000419>.

CHUNG, P.C.; CHAN, T.C. Association between periodontitis and all-cause and cancer mortality: retrospective elderly community cohort study. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p.168, 2020. doi:10.1186/s12903-020-01156-w

CORBELLA, S.; VERONESI, P.; GALIMBERTI, V.; WEINSTEIN, R.; DEL FABBRO, M.; FRANCKETTI, L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. **PLoS One**, v.13, n. 4, p. e0195683, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0195683.

CORTELLI, S.C.; COSTA, F.O.; RODRIGUES, E.; COTA, L.O.; CORTELLI, J.R. Periodontal therapy effects on nitrite related to oral bacteria: a 6-month randomized clinical trial. **J Periodontol.**, v. 86, n. 8, p. 984-94, 2015. doi: 10.1902/jop.2015.140678.

COSTA, F.O., CORTELLI, S.C., CORTELLI, J.R. *et al.* Association between liver cirrhosis and peri-implant diseases: a case-control study on implant- and patient-

related risk factors. **Clin Oral Invest.**, v. 26, p. 3563–3572, 2022. doi.org/10.1007/s00784-021-04324-6.

DA SILVA, A.P.B.; ALLURI, L.S.C.; BISSADA, N.F.; GUPTA, S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. **Am J Clin Exp Urol.**, v. 7, p.1-10, 2019.

DEEKS, J.J.; HIGGINS, J.P.T; ALTAN, D.G. On behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. **Analysing data and undertaking meta-analyses.** 2019. doi.org/10.1002/9781119536604.ch10Return.

DIZDAR, O.; HAYRAN, M.; GUVEN, D.C.; YILMAZ, T.B.; TAHERI, S.; AKMAN, A.C.; BILGIN, E.; HÜSEYİN, B.; BERKER, E. Increased cancer risk in patients with periodontitis. **Curr Med Res Opin.**, v. 33, n. 12, p. 2195-2200, 2017. doi: 10.1080/03007995.2017.1354829.

DUSKOVA, K.; VESELY, S. Prostate specific antigen. Current clinical application and future prospects. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.**, v. 159, n. 1, p. 18–26, 2015. doi:10.5507/bp.2014.046.

EARL, F.U.; CHIA-MAO, CHENG; CHI-HSIANG, CHUNG.; WEI-CHENG, LEE; WEI-LIANG, CHEN; GUANG-HUAN, SUN; WU-CHIEN, CHIEN. Association of chronic periodontitis with prostatic hyperplasia and prostatitis: A population-based cohort study in Taiwan. **J Periodontol.**, v. 92, n. 1, p.72-86, 2021. doi: 10.1002/JPER.19-0706.

EAU. Pocket Guidelines. European Association of Urology. **Sociedade Brasileira de Urologia.** Tradução português. 2018. Disponível em: https://portaldaurologia.org.br/medicos/pdf/guidelines_EAU/Guideline_EAU_2018_port-web.pdf

EGGER, M.; SMITH, G.D.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, p. 629–634, 1997.

EPSTEIN, J.I.; ZELEFSKY, M.J.; SJOBERG, D.D.; et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. **Eur Urol.**, v. 69, n. 3, p. 428-435, 2016. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.

EPSTEIN, J.I.; EGEVAD, L.; AMIN, M.B.; *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. **Am J Surg Pathol.**, v. 40, n. 2, p. 244-252, 2016. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.

ESTEMALIK, J.; DEMKO, C.; BISSADA, N.F.; et al. Simultaneous Detection of Oral Pathogens in Subgingival Plaque and Prostatic Fluid of Men With Periodontal and Prostatic Diseases. **J Periodontol.**, v. 88, n. 9, p. 823-829, 2017. doi:10.1902/jop.2017.160477.

ESTEVEES LIMA, R.P.; COTA, L.O.; SILVA, T.A.; CORTELLI, S.C.; CORTELLI J.R.; COSTA, F.O. Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous

gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years. **J Appl Oral Sci.**, v. 25, n. 2, p. 130-139, 2017. doi: 10.1590/1678-77572016-0367.

FAMILI, P.; CAULEY, J.A.; GREENSPAN, S.L. The effect of androgen deprivation therapy on periodontal disease in men with prostate cancer. **J Urol.**, v. 177, n. 3, p. 921-4, 2007. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.067.

FRENCKEN, J.E.; SHARMA, P.; STENHOUSE, L.; GREEN, D.; LAVERTY, D.; DIETRICH, T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. **J Clin Periodontol.**, v. 44, Suppl 18, p. S94-S105, 2017. doi: 10.1111/jcpe.12677.

FU, E.; CHENG, C.M.; CHUNG, C.H.; LEE, W.C.; CHEN, W.L.; SUN, G.H.; CHIEN, W.C. Association of chronic periodontitis with prostatic hyperplasia and prostatitis: A population-based cohort study in Taiwan. **J Periodontol.**, v. 92, n. 1, p. 72-86, 2021. doi: 10.1002/JPER.19-0706.

GALVAO, T.F.; PEREIRA, M.G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014. Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018&lng=pt&nrm=iso. acessos em 02 dez. 2023.

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. doi:10.1097/MOU.0000000000000369.

GENCO, R.J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontol 2000**, v. 83, n. 1, p. 7-13, 2020. doi:10.1111/prd.12344.

GROEGER, S.; WU, F.; WAGENLEHNER, F.; DANSRANJAV, T.; RUF, S.; DENTER, F.; JOERG MEYLE, J. PD-L1 Up-Regulation in Prostate Cancer Cells by *Porphyromonas gingivalis*. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 29, n.12, p. 935806, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935806.eCollection>.

GUERRA, F.; MAZUR, M.; NDOKAJ, A.; CORRIDORE, D.; LA TORRE, G.; POLIMENI, A.; OTTOLENGHI, L. Periodontitis and the microbiome: a systematic review and meta-analysis. **Minerva Stomatol.**, v. 67, n. 6, p. 250-258, 2018. doi: 10.23736/S0026-4970.18.04198-5.

GUIMARÃES, A.N.; SILVA-MATO, A.; SIQUEIRA, F.M.; CYRINO, R.M.; COTA, L.O.; COSTA, F.O. Very low and low birth weight associated with maternal periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 39, n. 11, p.1024-31, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12000.

GUO, Z.; GU, C.; LI, S.; GAN, S.; Y.; XIANG, S.; GONG, L.; WANG, S. Periodontal disease and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. **Int Braz J Urol.**, v.47, 2021. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0333.

GÜVEN, D.C.; DIZDAR, Ö.; AKMAN, A.C.; BERKER, E.; YEKEDÜZ, E.; CEYLAN, F.; BAŞPINAR, B.; AKBIYIK, İ.; AKTAŞ, B.Y.; YÜCE, D.; ERMAN, M.; HAYRAN, M.

Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases. **Turk J Med Sci.**, v. 49, n. 3, p. 826-831, 2019. doi: 10.3906/sag-1812-8.

GUYATT, G.H.; OXMAN, A.D. VIST, G.E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H.J. GRADE Working Group (2008) GRADE Working Group GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008. doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nat Rev Immunol.**, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015. doi: 10.1038/nri3785.

HAJISHENGALLIS, G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. **Periodontol 2000**, v. 89, n.1, p. 9-18, 2022. doi:10.1111/prd.12430

HEIKKILÄ, P.; BUT, A.; SORSA, T.; HAUKKA, J. Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up. **Int J Cancer**, v. 142, n. 11, p. 2244-2253, 2018. doi:10.1002/ijc.31254

HORI, S.; BLANCHET, J.S.; MCLOUGHLIN, J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. **BJU Int.**, v. 112, p. 717–28, 2013. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11329.x

HUANG, Y.; MICHAUD, D.S.; LU, J.; CARTER, H.B.; PLATZ, E.A. 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 Control**, v. 30, n. 12, p.1293-1300, 2019. doi: 10.1007/s10552-019-01238-3.

HUJOEL, P.P.; DRANGSHOLT, M.; SPIEKERMAN, C.; WEISS, N.S. An exploration of the periodontitis-cancer association. **Ann Epidemiol.**, v. 13, n. 5, p. 312-6, 2003, doi: 10.1016/s1047-2797(02)00425-8.

HUNCHAREK, M.; HADDOCK, K.S.; REID, R.; KUPELNICK, B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. **Am J Public Health.**, v. 100, p. 693-70, 2010. doi:10.2105/AJPH.2008.150508.

HWANG, I.M.; SUN, L.M.; LIN, C.L.; LEE, C.F.; KAO, C.H. Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks. **QJM.**, 107(10):805-12. 2014. doi: 10.1093/qjmed/hcu078.

HYUN, H.; PARK, Y.W.; KWON, Y.C.; CHO, B.K.; LEE, J.H. Relationship Between Chronic Periodontitis and Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. **Int Neurourol J.**, v. 19, 2021. doi: 10.5213/inj.2040072.036.

INCA. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2022.

JAMES, N.D.; TANNOCK, I.; N'DOW, J.; et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases [published correction appears in *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1634]. **Lancet**, v. 403, n. 10437, p. 1683-1722, 2024. doi:10.1016/S0140-6736(24)00651-2

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews**. [Internet]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.

JOSHI, N.; BISSADA, N.F.; BODNER, D.; et al. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. **J Periodontol.**, v. 81, n. 6, p. 864-869, 2010. doi:10.1902/jop.2010.090646

KACZOR-URBANOWICZ, K.E.; MARTIN CARRERAS-PRESAS, C.; ARO, K.; TU, M.; GARCIA-GODOY, F.; WONG, D.T. Saliva Diagnostics. Current views and directions. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 242, n. 5, p. 459-472, 2017. doi: 10.1177/1535370216681550.

KAPILA, Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. **Periodontol 2000**, v. 87, n. 1, p. 11-16, 2021. doi: 10.1111/prd.12398.

KIM, D.H.; JEONG, S.N.; LEE, J.H. Chronic Periodontal Disease increases risk for Prostate Cancer in Elderly individuals in South Korea: a Retrospective Nationwide Population-based Cohort Study. **J Cancer**, v. 11, p. 4716-23, 2020. doi:10.7150/jca.45369.

KINANE, D.F.; PRESHAW, P.M.; LOOS, B.G. Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **J Clin Periodontol.**, v. 38, Suppl 11, p. 44-8, 2011. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01682.x.

KINANE, D.F.; STATHOPOULOU, P.G.; PAPAPANOU, P.N. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 17038, 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.38.

KRUCK, S.; HENNENLOTTER, J.; AMEND, B.; GEIGER, M.; FILIPOVA, E.; NEUMANN, T.; STÜHLER, V.; SCHUBERT, T.; TODENHÖFER, T.; RAUSCH, S.; HUETTIG, F.; STENZL, A.; BEDKE, J. Chronic Periodontitis Does Not Impact Serum Levels of Prostate-specific Antigen. **Anticancer Res.**, v. 37, n. 6, p. 3163-3167, 2017. doi: 10.21873/anticancer.11675.

LAGAN, R.C. Benign Prostatic Hyperplasia. **Prim Care Clin Office Pract.**, v. 46, p. 223-232, 2019. doi:10.1016/j.pop.2019.02.003

LAGES, E.J.; COSTA, F.O.; LAGEES, E.M.; et al. Risk variables in the association between frequency of alcohol consumption and periodontitis. **J. Clin Periodontol.**, v. 39, p.115-122, 2012. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01809.x.

LEE, J.H.; CHOI, J.K.; KIM, S.H.; CHO, K.H.; KIM, Y.T.; CHOI, S.H.; et al. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic

erectile dysfunction in Koreans. **J Periodontal Implant Sci.**, v. 47, p. 96-105, 2017. doi:10.5051/jpis.2017.47.2.96.

LEIRA, Y.; MARTÍN-LANCHARRO, P.; BLANCO, J. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. **Acta Odontol Scand.**, v. 76, n. 3, p.195-198, 2018. doi:10.1080/00016357.2017.1401659.

LI, B.; LIN, Y.; YANG, Y.; WANG, Z.; SHI, R.; ZHENG, T.; LIAO, B.; LIAO, G.; HUANG, J. Patients with periodontitis might increase the risk of urologic cancers: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. **Int Urol Nephrol.**, v. 56, p.1243–1251, 2024. doi.org/10.1007/s11255-023-03858-w.

LI, Y.; HECHT, S.S. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. **Food Chem Toxicol.**, v. 165, p.113179, 2022. doi:10.1016/j.fct.2022.113179

LOEB, S.; BRUINSMA, S.M.; NICHOLSON, J.; et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. **Eur Urol.**, v. 67, n. 4, p. 619-626, 2015. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.010

MA, H.; ZHENG, J.; LI, X. Potential risk of certain cancers among patients with Periodontitis: a supplementary meta-analysis of a large-scale population. **Int J Med Sci.**, v. 7, n. 6, p. 2531-2543, 2020. doi: 10.7150/ijms.46812.

MACKE, A. J.; ARMEN, P. "Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions." **Biomolecules**, v.12, n. 3, p. 375, 2022. doi:10.3390/biom12030375.

MANRIQUE-CORREDOR, E.J.; OROZCO-BELTRAN, D.; LOPEZ-PINEDA, A.; QUESADA, J.A.; GIL-GUILLEN, V.F.; CARRATALA-MUNUERA, C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 47, n.3, p. 243-251, 2019. doi: 10.1111/cdoe.12450.

MAO, M.; ZHU, H.; XIE, Y.; NI, D.; ZHU, F.; CHEN, Q. Correlation between periodontitis and prostate-specific antigen levels in the elderly Chinese male population. **BMC Oral Health.**, v. 22, n. 1, p. 163, 2022. doi: 10.1186/s12903-022-02171-9.

MICHAUD, D.S.; KELSEY, K.T.; PAPATHANASIOU, E.; GENCO, C.A.; GIOVANNUCCI, E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. **Ann Oncol.**, v. 27, p. 941, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw028.

MICHAUD, D.S.; LU, J.; PEACOCK-VILLADA, A.Y.; BARBER, J.R.; JOSHU, C.E.; PRIZMENT, A.E.; BECK, J.D.; OFFENBACHER, S.; PLATZ, E.A. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. **J Natl Cancer Inst.**, v. 110, n. 8, p.843-854, 2018. doi: 10.1093/jnci/djx278.

MOLINA, A.; HUCK, O.; HERRERA, D.; MONTERO, E. The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol.**, v. 50, n. 6, p. 842-887, 2023. doi:10.1111/jcpe.13767.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E.; SEARS, K.; SFETCU, R.; CURRIE, M.; LISY, K.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; MU, P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Aromataris E, Munn Z, editors. **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.

MOROTE, J.; LOPEZ, M.; ENCABO, G.; DE TORRES, I.M. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. **Eur Urol.**, v. 37, n. 5, p. 537-40, 2000. doi:10.1159/000020190.

MOTRICH, R.D.; SALAZAR, F.C.; BRESER, M.L.; MACKEM-OBERTI, J.P.; GODOY, G.J.; OLIVEIRA, C.; PAIRA, D.A.; RIVIRO, V.E. Implications of prostate inflammation on male fertility. **Andrologia**, v. 50, p. e13093, 2018. doi:10.1111/and.13093.

MOTTET, N.; VAN DEN BERGH, R.C.N.; BRIERS, E.; et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. **Eur Urol.**, v. 79, n. 2, p. 243-262, 2021. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042.

MOURA, M.F.; NAVARRO, T.P.; SILVA, T.A.; COTA, L.O.M.; SOARES DUTRA OLIVEIRA, A.M.; COSTA, F.O. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1beta, Tumor Necrosis Factor-alpha, Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. **J Periodontol.**, v. 88, n. 8, p. 778-787, 2017. doi: 10.1902/jop.2017.170023.

MOURA, M.F.; SILVA, T.A.; COTA, L.O.M.; et al. Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis and the plasmatic and salivary levels of RANKL and Survivin: a short-term clinical study. **Clin Oral Investig.**, v. 25, n. 12, p. 6643-6652, 2021. doi:10.1007/s00784-021-03950-4.

NESSE, W.; ABBAS, F.; VAN DER PLOEG, I.; SPIJKERVET, F.K.L.; DIJKSTRA, P.U.; VISSINK, A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. **J Clin Periodontol.**, v. 35, p. 668–673, 2008. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x.

NISHIMURA, F.; SUZUKI, F.; KAKUTA, E.; YOSHIMURA, A.; SAITO, A.; NAKAGAWA, T. Estimation of the Periodontal Inflamed Surface Area by Simple Oral Examination. **J Clin Med.**, v. 10, n. 4, p. 723. 2021. doi:10.3390/jcm10040723.

OLLEIK, G.; KASSOUF, W.; APRIKIAN, A.; et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. **J Natl Compr Canc Netw.**, v. 16, n.11, p.1340-1351, 2018. doi:10.6004/jnccn.2018.7055.

ORTÍZ DE URBINA COMERÓN, P.; ZUBIZARRETA-MACHO, Á.; LOBO GALINDO, A.B.; MONTIEL-COMPANY, J.M.; LORENZO-GÓMEZ, M.F.; FLORES FRAILE, J. Relationship between prostate inflammation and periodontal disease- a systematic review and meta-analysis. **J Clin Med.**, v. 12, p. 6070, 2023. doi.org/10.3390/jcm12186070.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for

reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 29, n. 372, p. n71, 2021. doi.org/10.1136/bmj.n71.

PAPAPANOU, P.N.; SANZ, M.; BUDUNELI, 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. **J Periodontol.**, v.89 Suppl 1, p. S173-S182, 2018. doi:10.1002/JPER.17-0721.

PERNAR, C.H.; EBOT, E.M.; WILSON, K.M.; MUCCI, L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v. 3, n.8(12), p. a03036, 2018. doi: 10.1101/cshperspect.a030361.

PILATI, S.F.M.; PILATI, P.V.F. Does periodontal disease have an association with prostate cancer?. **Evid Based Dent.**, v. 22, n.4, p.140–142, 2021 doi:10.1038/s41432-021-0213-z.

ROSA, E. F.; CORRINI, P.; INOUE, G.; GOMES, E. F.; GUGLIELMETTI, M. R.; SANDA, S. R.; LOTUFO, J. P.; ROMITO, G. A.; PANNUTI, C. M. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months. **Journal of clinical periodontology**, v. 41, n.12, p. 1145–1153. 2014. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12313>.

SANZ, M.; MARCO DEL CASTILLO, A.; JEPSEN, S.; GONZALEZ-JUANATEY, J.R.; D'AIUTO, F.; BOUCHARD, P.; CHAPPLE, I.; DIETRICH, T.; GOTSMAN, I.; GRAZIANI, F.; HERRERA, D.; LOOS, B.; MADIANOS, P.; MICHEL, J.B.; PEREL, P.; PIESKE, B.; SHAPIRA, L.; SHECHTER, M.; TONETTI, M.; VLACHOPOULOS, C.; WIMMER, G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. **J Clin Periodontol.**, v.47, p. 268–288, 2020. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>.

SANZ, M.; VAN WINKELHOFF, A.J. Working Group 1 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periodontal infections: understanding the complexity--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **J Clin Periodontol.** V.38 Suppl 11, p. 3-6, 2011. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01681.x.

SIQUEIRA, F.M.; COTA, L.O.; COSTA, J.E.; HADDAD, J.P.; LANA, A.M.; COSTA, F.O. Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. **J Periodontol.**, v.78, n.12, p. 2266-76, 2007. doi: 10.1902/jop.2007.070196.

SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. **Acta Odontol. Scand., Estocolmo**, v. 22, p. 121- 135, 1964. doi:10.3109/00016356408993968.

STANG, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **European journal of epidemiology**, v. 5, n. 9, p. 603–605, 2010. doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z.

STERNE, J.A.; HERNÁN, M.A.; REEVES, B.C.; SAVOVIĆ, J.; BERKMAN, N.D.; VISWANATHAN, M.; et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v.12, n. 355 , p. i4919, 2016. doi.org/10.1136/bmj.i4919.

TELES, F.; WANG, Y.; HAJISHENGALLIS, G.; HASTURK, H.; MARCHESAN, J.T. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. **Periodontol** 2000, v. 85, n. 1, p. 126-160, 2021. doi:10.1111/prd.12356

TOMAR, S.L.; ASMA, S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. **J Periodontol.**, v. 71, n. 5, p.743-51, 2000. doi: 10.1902/jop.2000.71.5.743.

TONETTI, M.S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Periodontol.**, v. 89, Suppl 1, p. S159-S172, 2018. doi: 10.1002/JPER.18-0006.

TROMBELLI, L.; FARINA, R.; SILVA, C.O.; TATAKIS, D.N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **J Clin Periodontol.**, v. 45, Suppl 20, p. S44-S67, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12939.

TYAGI B, MANOHARAN N, RAINA V. A case control study on prostate cancer in Delhi. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v. 1, n. 2, p. 397-40, 2010.

VILLAR, A.; MENDES, B.; VIÉGAS, M.; ALEXANDRE, A.L.A; PALADINI, S.; COSSATIS, J. The relationship between periodontal disease and cancer: Insights from a Systematic Literature Network Analysis. **Cancer Epidemiol.**, v. 14, n. 91, p. 102595, 2024. doi.org/10.1016/j.canep.2024.102595.

WANG, G.; ZHAO, D.; SPRING, D.J.; DEPINHO, R.A. Genetics and biology of prostate cancer. **Genes & Development.**, v. 32, p.1105–1140, 2018. doi:10.1101/gad.315739.118

WANG, K.; ZHANG, Z.; WANG, Z. Assessment of the association between periodontal disease and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis. **PeerJ.**, v. 10, p. e14320, 2022. doi: 10.7717/peerj.14320.

WEI, Y.; ZHONG, Y.; WANG, Y.; HUANG, R. Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 28, p. 24308, 2020. doi: 10.4317/medoral.24308.

WU, L.; LI, B.H.; WANG, Y.Y.; WANG, C.Y.; ZI, H.; WENG, H.; HUANG, Q.; ZHU, Y.J.; ZENG, X.T. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study. **Military Medical Research**, v. 6, n. 1, p. 34, 2019. doi:10.1186/s40779-019-0223-8.

WU, T.T.; HUANG, J.K. The clinical usefulness of prostate-specific antigen (PSA) level and age-specific PSA reference ranges for detecting prostate cancer in Chinese. **Urol Int.**, v. 72, n. 3, p.208–11.2004. doi:10.1159/000077116.

ZHANG, Y.; AKL, E.A.; SCHUNEMANN, H.J. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. **Res Synth Methods**, 2018. doi.org/10.1002/jrsm.1313.

ANEXO A - Parecer CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Condição periodontal e saúde do homem: associação entre periodontite e doenças da próstata e disfunção erétil

Pesquisador: Luís Otávio de Miranda Cota

Área Temática:

Versão: 2

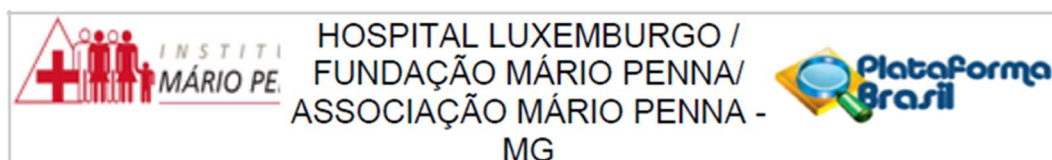
CAAE: 55477122.4.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.441.998



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Condição periodontal e saúde do homem: associação entre periodontite e doenças da próstata e disfunção erétil

Pesquisador: Luís Otávio de Miranda Cota

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55477122.4.3001.5121

Instituição Proponente: ASSOCIACAO MARIO PENNA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.491.744

Apresentação do Projeto:

Projeto: Condição periodontal e saúde do homem: associação entre periodontite e doenças da próstata e disfunção erétil

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido**Consentimento livre e esclarecido**

Eu, _____, RG _____, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, tendo em vista os itens acima apresentados, manifesto de forma livre e esclarecida meu consentimento em participar da pesquisa "Condição periodontal e saúde do homem: associação entre periodontite e doenças da próstata e disfunção erétil". Afirmando que fui devidamente informado(a) sobre a finalidade e objetivos da pesquisa, sobre a preservação da minha imagem e quanto ao destino dos dados coletados. Li e entendi as informações fornecidas. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Autorizo a coleta de dados e a utilização das amostras neste projeto de pesquisa. Sei que posso desistir a qualquer momento. Eu, voluntariamente, concordo que poderei ter acesso a minha ficha clínica, resultados de exames clínicos e laboratoriais que fazem parte desta pesquisa, mas que os mesmos ficarão sob a guarda da Instituição e do pesquisador responsáveis e poderão ser usados para fins de ensino, pesquisa e publicações, garantindo meu direito de não identificação.

Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ / ____ / ____

Nome do participante da pesquisa

Pesquisador: Glayson Pereira Vitor

Faculdade de Odontologia UFMG – Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha.

Tel.:(31) 3409-2412.

Comitê de Ética na Pesquisa COEP UFMG – Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha.

Unidade Administrativa II, 2º andar. Tel.:(31)3409-4592.

Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO C - Ficha Clínica

Nome: _____

Profissão / ocupação: _____

Sexo: () Feminino () Masculino Telef.: _____

Idade: _____

Nível de escolaridade

- () primário / fundamental () médio incompleto () médio completo () superior incompleto
() superior completo

Renda familiar

- () até 2 salários mínimos () de 2 a 5 salários mínimos
() de 5 a 10 salários mínimos () acima de 10 salários

Você fuma?

- () não, nunca fumei
() sim Quantos cigarros por dia? _____ Há quanto você fuma? _____ anos
() ex-fumante Quanto tempo parou de fumar? _____ anos
Por quanto tempo fumou? _____ anos

Você consome bebidas alcoólicas?

- () sim () não
Se sim, com qual frequência? () diária () semanal () esporadicamente

Você tem alguma doença sistêmica?

- () sim () não
Se sim, qual? _____

Faz uso de algum medicamento regularmente?

- () sim () não
Se sim, qual / quais? _____

Com que frequência você escova os dentes?

- () 0 vezes ao dia () 1 vez ao dia () 2 vezes ao dia () 3 vezes ao dia ou mais

Com que frequência você passa fio dental?

- () não uso () 1 vez ao dia () 2x ao dia () semanalmente de forma irregular ou menos

Quando foi a última vez que você foi ao dentista para tratamento ou controle?

() nos últimos 6 meses () no último ano () de 1 a 2 anos () mais de 2 anos

Você percebe que durante atividades diárias, como se alimentar, fazer a higiene bucal, ou se alimentar, sua gengiva sangra com frequência, ou mesmo fica dolorida ou inchada?

() sim () não () as vezes

Algum dentista já lhe disse que tem problemas ou infecções/inflamação nas gengivas?

() sim () não

Você tem ou já teve dentes que ficaram bambos sem nenhum trauma ou injúria?

() sim () não

Você usa alguma prótese nos dentes?

() não uso () sim, prótese removível () sim, prótese fixa ou implantes

Como você classifica a saúde geral dos seus dentes e gengiva?

() excelente () muito boa () boa () regular () ruim

Diagnóstico urológico:

Paciente em tratamento () desde ____/____/____ Paciente novo ()

Tratamento: _____

Medicação: _____

Exames: _____

**Suas respostas a este questionário serão apenas para efeito de registro e são confidenciais.
Muito obrigado!**

Assinatura do paciente: _____