

A Saliva como meio diagnóstico da doença renal crónica: uma revisão integrativa.

Naiara Augusta de Souza Neves

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 5 de junho de 2020

Naiara Augusta de Souza Neves

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

**A Saliva como meio diagnóstico da doença renal
crónica: uma revisão integrativa.**

Trabalho realizado sob a Orientação de Prof. Dr. Jorge Marinho e Co-Orientador
Profa. Dra. Cátia Reis

Declaração de Integridade

Eu, Naiara Augusta de Souza Neves, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho intitulado "A Saliva como meio diagnóstico da doença renal crónica: uma revisão integrativa", confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração

Eu, Jorge Serafim Sobrado Marinho, com a categoria profissional de Médico e Pesquisador do IPO- Instituto Português de Oncologia, no papel de Orientador de Dissertação intitulado “A Saliva como meio diagnóstico da doença renal crónica: uma revisão integrativa”, da aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Naiara Augusta de Souza Neves, declaro que sou de parecer favorável para que a dissertação de mestrado possa ser presente ao Júri para admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra,

O Orientador

Prof.Doutor Jorge Serafim Sobrado Marinho

Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais, que sem o apoio incondicional e o sacrifício puderam, mais uma vez, estender-me a mão e proporcionar-me mais uma vez a possibilidade de seguir dentro da profissão que escolhi, pois, como diz Benjamin Franklin: “Os investimentos em conhecimento geram os melhores dividendos.”

Agradeço ao meu esposo pelo apoio e conselhos e aos meus filhos que inconscientemente ofereceram compreensão e suporte durante a dura caminhada do último ano.

Ao meu orientador Dr Jorge Marinho, que tem sido além de orientador, um mestre, que vem me acompanhando já alguns anos e que estendeu a sua mão e me aceitou no momento em que a vontade era de desistir de tudo. Obrigada por me acompanhar durante nessa jornada.

Agradeço aos colegas que estiveram comigo neste último ano e que sofreram as dores que sofri, vivenciaram as felicidades que vivi e as aprendizagens que absorvi.

À Cespú, onde pude perceber que nem os meus anos a exercer a profissão de médico dentista, nunca temos conhecimento de tudo, há sempre algo novo a se aprender.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém.”

Dalai Lama

RESUMO

A saliva é um constituinte corporal que tem sido bastante difundido no meio científico como um meio de avaliação e diagnóstico de inúmeras doenças sistémicas, pelo seu fácil manuseio e obtenção. Entre essas doenças está a doença renal crónica que a nível mundial vem se tornando além de um problema médico, um grande problema social e económico. Vários estudos já vêm sendo demonstrados a necessidade do desenvolvimento de programas de diagnóstico rápido e rastreio precoce, o que torna a saliva um meio potencial de diagnóstico e também monitorização da qualidade do tratamento de pacientes renais, em estadio terminal. O objetivo deste trabalho de revisão é fazer o levantamento bibliográfico acerca dos biomarcadores salivares relacionados a detecção, controle e diagnóstico da doença renal e que possa permitir principalmente direcionar um possível diagnóstico precoce da doença através de um simples e rápido exame da saliva.

No dia a dia da medicina dentária, os profissionais estão constantemente em contato com o fluido salivar o que facilitaria a obtenção da mesma direcionando o diagnóstico precoce de uma doença antes mesmo do utente apresentar os principais sintomas.

Embora a doença renal crónica seja tema de muitos estudos científicos, o mesmo não tem sido muito difundido dentro da área da medicina dentária, principalmente no rastreio da doença através da saliva, componente orgânico de fácil acesso para os profissionais da área.

Palavras-chaves: biomarcadores salivares; doença renal crónica; insuficiência renal crónica; saliva; diagnóstico salivar

ABSTRACT

Saliva is a body constituent that has been widespread in the scientific community as a means of evaluating and diagnosing numerous systemic diseases, due to its easy handling and obtaining. Among these diseases is chronic kidney disease, which worldwide is becoming, in addition to a medical problem, a major social and economic problem. Several studies have already demonstrated the need to develop diagnostic and early screening programs, which makes saliva a potential means of diagnosis and also monitoring the quality of treatment of terminally ill renal patients. The objective of this review work is to carry out a bibliographic survey about all salivary biomarkers related to the detection and diagnosis of kidney disease and which can mainly allow directing a possible early diagnosis of the disease through a simple and rapid examination of saliva.

In the day-to-day of dental medicine, professionals are constantly in contact with salivary fluid, which would facilitate obtaining it, directing the early diagnosis of a disease even before the user presents the main symptoms.

Although chronic kidney disease is the subject of many scientific studies, it has not been widespread within the field of dental medicine, especially in the screening of the disease through saliva, an organic component easily accessible to professionals in the field.

Keywords: salivary biomarkers; chronic kidney disease; chronic renal disease; saliva; salivary diagnosis

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO.....	2
2 – MÉTODOS.....	4
3 – RESULTADOS.....	5
4 – DISCUSSÃO.....	11
5 – CONCLUSÃO.....	12
REFERÊNCIAS.....	13

1 – INTRODUÇÃO

Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública em todo o mundo, sendo apontada num estudo conduzido pelo “National Center for Health Statistics,” como uma das dez causas de morte nos EUA.

Quando diagnosticada, a DRC tem prognóstico desfavorável envolvendo avultados recursos humanos e técnicos com custos de tratamento dispendiosos.

A DRC evolui com a deterioração da taxa de filtração glomerular (TFG) para valores abaixo de 60mL/min (valores normais de referência: 90 a 120 mL/min).

Independentemente da etiologia da DRC, o paciente no estadio terminal da doença, necessita de tratamento substitutivo, tal como transplante renal, hemodiálise ou diálise peritoneal.

Alterações do Metabolismo Mineral Ósseo

Uma das alterações mais significativas no quadro de deterioração da função renal está no déficit de calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) pois estando diminuída a sua produção a partir do rim, ocasiona redução da absorção do cálcio no intestino ocorrendo hipocalcemia.¹ Por outro lado, há um aumento significativo do fósforo, ocasionado pela perda de excreção pelos túbulos proximais.²

Como forma de compensar a alteração na homeostase cálcio /fósforo, o organismo aumenta a síntese do hormônio paratireoideu (PTH), o que leva a hiperparatireoidismo secundário, muitas vezes associado a calcificações extraósseas e osteoporose com repercussão no risco cardiovascular.³

A concentração plasmática de fosfato, que geralmente permanece normal nos estadios iniciais da insuficiência renal crônica, aumenta progressivamente nos estadios mais avançados da doença. Na fase inicial, há adaptação renal caracterizada por diminuição da reabsorção renal tubular de fósforo, causando assim aumento da fosfatúria nos nefrônios remanescentes. Este processo é basicamente mantido pelo aumento dos níveis de hormônio paratireoideu (PTH). À medida que a TFG (taxa de filtração glomerular) desce para valores inferiores a 25 ml/minuto, esse mecanismo compensatório deixa de ser suficiente para manter os níveis de fosfato dentro da normalidade, surgindo então a hiperfosfatemia.

Hiperfosfatemia

A Hiperfosfatemia também promove, juntamente com o cálcio, a deposição de cristais de fosfato de cálcio nos tecidos moles (nas paredes de vasos) e frequentemente em tecidos periarticulares. A

manifestação de calcificações extra-articulares é favorecida pelo hiperparatireoidismo secundário, pela ingestão excessiva de cálcio, fosfato, vitamina D e pela idade.⁴

A hiperfosfatemia é resultado de três fatores já citados; a ingestão excessiva de fósforo, a diminuição da depuração de fósforo tanto por diminuição da secreção renal quando em resultado do processo dialítico e pelo facto de não ser utilizado por estes doentes na remodelação óssea.⁴ Sabe-se que em doentes com DRC em estadio 5 (terminal) o controle da ingestão do fósforo é limitado, pois neste estadio os pacientes precisam de uma ingestão aumentada de proteína (que é rica em fósforo) sendo necessário instruir os pacientes acerca de como evitar o excesso na ingestão ou aporte de fósforo em virtude da dificuldade que estes pacientes têm para eliminar o fósforo, o que interfere diretamente no tratamento do doente. As alternativas terapêuticas recaem no emprego de medicamentos sequestradores do fósforo (hoje em dia livres de cálcio, tal como a Polyallylamina) e no aumento do tempo das sessões de hemodiálise ou da diálise peritoneal. Porém mesmo com mudanças na composição dos solutos dialíticos e prolongamento no tempo de diálise, o tratamento não se mostra eficaz para a depuração do fósforo.^{4,5}

Hiperfosfatemia e Glândulas Salivares

A hiperfosfatemia implica a regulação da excreção do fósforo a nível intestinal, renal e através das glândulas salivares. Os autores citam as glândulas salivares como sendo as principais responsáveis pela desregulação do fósforo em pacientes dialisados, pois sabe-se que o fósforo é segregado pelas glândulas para o tubo digestivo o que causa uma ingestão descontrolada do fósforo presente na saliva dos pacientes durante a diálise, criando um círculo vicioso no processo, pois ao mesmo tempo que o paciente passa pelo ciclo de diálise para a manutenção equilibrada dos metabólitos e compostos iónicos (electrólitos, incluindo o fósforo), este está sendo ingerido continuamente pelo doente através da saliva.^{6,7}

Doença Periodontal em Doença Renal Crónica

A presença de inflamação é um achado consistente em pacientes com doença renal crónica e dentro do contexto inflamatório sistémico encontram-se patologias associadas a DRC como as doenças inflamatórias orais, em destaque a doença periodontal, que consiste em uma entidade inflamatória que atinge as estruturas ligamentares do periodonto, responsáveis pela proteção do alvéolo e fixação dos dentes. Em pacientes com doença periodontal, marcadores inflamatórios de fase aguda encontram-se elevados, mantendo por mecanismos retroalimentados um ciclo vicioso de dano celular.⁸

Estudos recentes sugerem que as infecções periodontais podem afetar negativamente a saúde facilitando o aparecimento de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e

tromboembólico, diabetes mellitus, parto prematuro, baixo peso ao nascer e doenças pulmonares respiratórias. Podem ainda constituir um fator de risco para o aparecimento de doença renal crónica.⁵

A doença periodontal juvenil, adulta ou crónica tem sido alvo de inúmeros estudos que pretendem relacionar a etiopatogenia com mecanismos fisiopatológicos da doença cerebrovascular e doença ateromatosa.

A Saliva como meio auxiliar privilegiado de diagnóstico

Levando em conta que a saliva é um produto biológico de fácil obtenção e manuseio, o seu uso já foi objecto de estudo para avaliar a doença renal crónica com a análise de biomarcadores salivares relacionados com a função renal e como indicador em casos de pacientes portadores de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose e a arteriosclerose que já vem sendo demonstrado em diversos estudos, que apontam a necessidade do desenvolvimento de programas de diagnóstico e rastreio precoce, tornando a saliva num meio potencial de monitorização da qualidade do tratamento de pacientes renais, em estadio terminal.^{3,7}

Objectivos Gerais:

- Identificar na literatura os principais biomarcadores salivares associados a insuficiência renal crónica.

2 – MÉTODO

A metodologia utilizada para o desenvolvimento desse trabalho foi através de um levantamento bibliográfico de artigos científicos sobre a saliva como meio diagnóstico da doença renal crónica, dando ênfase em publicações entre 2008 até o presente ano. As principais bases de dados relevantes para a pesquisa foram Web of Science, Scopus e Pubmed, utilizando as seguintes combinações de palavras: "Biomarkers" AND "Saliva" AND "Salivary Biomarkers" AND "Chronic Renal disease" OR "Kidney disease". A elegibilidade de critérios para a inclusão dos artigos foram: artigos escritos em inglês e revisões sistemáticas. O total de artigos foram combinações com os termos chaves e as duplicações foram removidas usando o gerenciador de citações do Mendeley. Os artigos foram pré-selecionados de acordo com o resumo, para determinar se os artigos estavam de acordo com o proposto no estudo e a partir dessa pré-seleção, os artigos foram lidos na totalidade e avaliados de acordo com o estudo. Conforme a figura 1 abaixo:

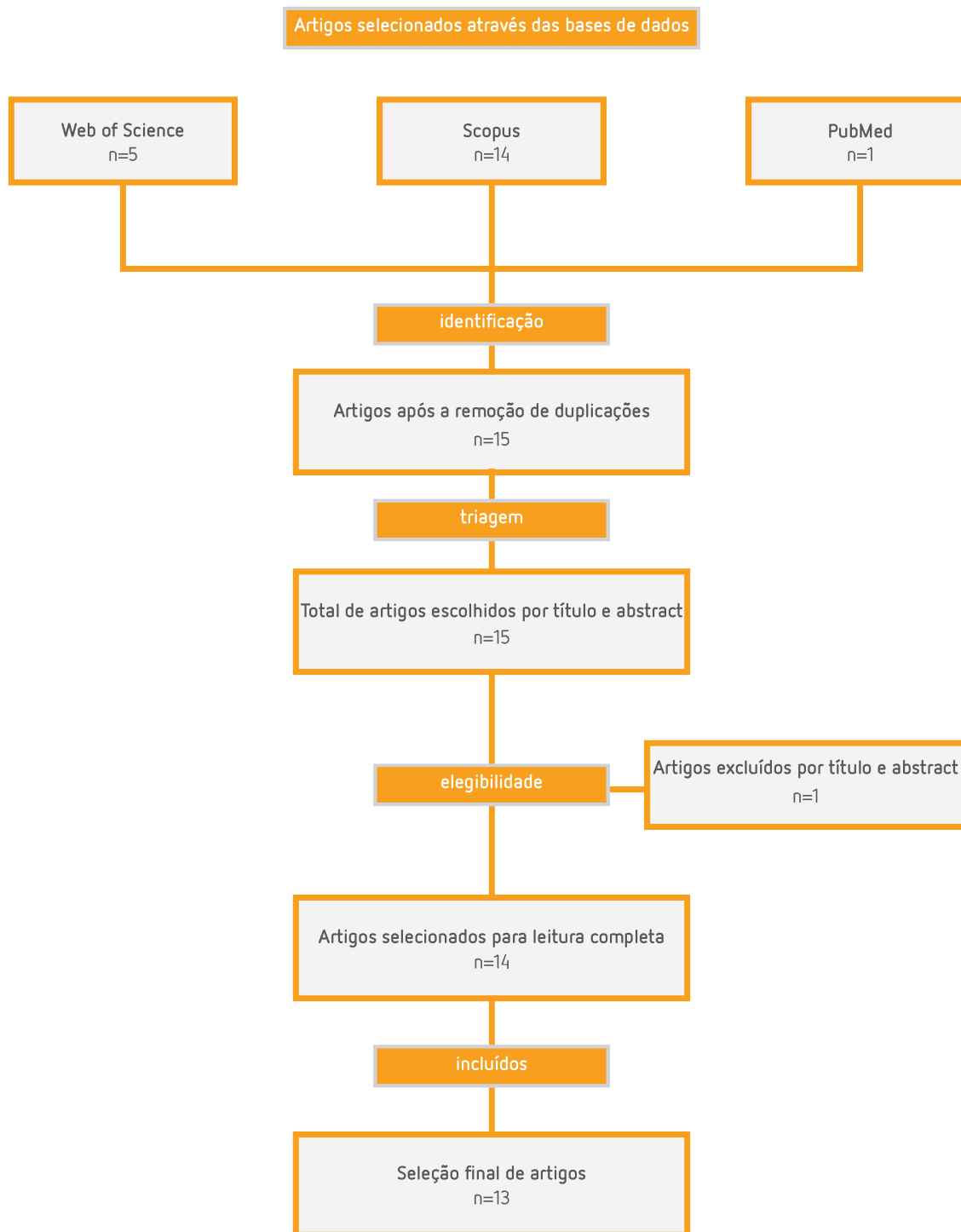


Figura 1. Diagrama da estratégia de pesquisa utilizado no estudo.

3 – RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica identificou 13 artigos na base de dados SCOPUS, 5 artigos na base de dados WEB OF SCIENCE e 1 artigo relevante na PUBMED, como mostrado na Fig. 1. Após a remoção de duplicações pelo Mendeley, restaram 15 artigos. Após leitura dos títulos e abstracts, os 15 artigos foram selecionados para leitura completa. Aquando da leitura completa, 1 artigo foi excluído pois apresentava o

abstract em inglês, porém sem tradução do artigo completo para a língua inglesa. Dos 14 artigos remanescentes, todos entraram na revisão pois estavam de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia¹⁻²⁴ Convém retificar que a quantidade de artigos selecionados para a pesquisa foi seleta e pequena pois há poucos estudos direcionados para biomarcadores salivares relacionados com a doença renal crônica, mostrando assim que a revisão se torna o início de um estudo tão importante para a medicina e medicina dentária no que se refere a análise da eficácia do tratamento dialítico ou de um possível diagnóstico precoce da doença renal através da saliva.

Dos 14 artigos selecionados , 6 estudos pesquisaram a uréia e a creatinina como biomarcadores salivares; 3 estudos pesquisaram o ácido úrico como biomarcador salivar e 5 artigos estudaram além dos biomarcadores já citados, outros biomarcadores e componentes salivares como cortisol, o estresse oxidativo, IgA, IgG, PCR, Óxido Nítrico, Potássio, Cálcio, Fósforo, Sódio, Albumina, Tiocianato, Fosfolipídios, Carboidratos, nitritos, oxidantes, pH, Histatina-1 Histaina- 3, Mucina-7, Fosfoproteína rica em prolina e proteína 3B. Os dados obtidos como autores, revista publicada e ano, objetivos, métodos e biomarcadores pesquisados podem ser conferidos na tabela 1 e os principais resultados são apresentados a seguir:

- A uréia e a creatinina foram os principais biomarcadores salivares estudados e foram utilizados tanto para fazer um diagnóstico da doença renal como a evolução da doença e severidade como a efetividade do tratamento dialítico quando o paciente se encontra em estadio terminal.^{2,3,4}
- Há um aumento considerável em relação aos componentes salivares, nomeadamente, cálcio, fósforo, potássio e albumina, com mudanças de alteração desses componentes em pacientes hemodialisados e que apresentam outras patologias como o hiperparatireoidismo.⁴
- A presença de ácido úrico e antioxidantes totais foram considerados importantes biomarcadores salivares na detecção em diferentes estágios da doença renal e também como comparativo em crianças com doença renal e crianças saudáveis.^{2,16}
- Estudos demonstram que a doença renal parece alterar os componentes inflamatórios e imunológicos da saliva sendo eficaz a monitorização da doença renal através dos níveis de IgA, IgG, Óxido Nítrico e o PCR salivar.²³
- A análise do estresse oxidativo(que ocorre quando as concentrações intracelulares de espécies reativas de oxigênio aumentam acima dos valores fisiológicos) é realizado por quimiluminescência através das concentrações intracelulares de espécies reativas de oxigênio que aumentam acima dos valores fisiológicos a partir no fluido salivar e é reconhecido como um importante meio de diagnóstico, monitorização e tratamento de

doenças sistêmicas como doença renal, e distúrbios patológicos locais como doença periodontal.²⁴

- Algumas tiras de testes colorimétricos podem ser utilizadas com a saliva para avaliar o ácido úrico e o nitrito salivar como método de status da doença renal como a evolução do processo dialítico.²
- O cortisol salivar foi um importante biomarcador salivar estudado para diagnóstico da insuficiência adrenal em pacientes hipotensos como insuficiência renal terminal.³

Autor	Revista/Ano	Título	Objetivos/Métodos	Biomarcadores Utilizados
Kovalcikova, Alexandra Gaal; Pancikova, Alexandra; Konecna, Barbora; et al.	European Journal of Oral Sciences, 2019	Urea and creatinine levels in saliva of patients with and without periodontitis.	Despite the fact that saliva contains measurable concentrations of urea and creatinine, it is not widely used in clinical nephrology. One of the reasons is the high inter- and intra-individual variability in the salivary markers of kidney function. We hypothesized that gingival bleeding in patients with periodontitis could contribute to this variability by increasing the concentration of salivary urea or creatinine. Samples were collected from 25 patients with periodontitis and 29 healthy controls.	Urea, creatinine
Maciejczyk, M., Szulimowska, J., Taranta-Janusz, K., Wasilewska, A., Zalewska, A.	<i>Antioxidants</i> 2019	Salivary FRAP as a marker of chronic kidney disease progression in children.	The aim of our study was to evaluate total antioxidant potential as a biomarker differentiating the degree of CKD advancement.	Total antioxidant, uric acid
Rodrigues, R.P.C.B., Aguiar, E.M.G., Cardoso-Sousa, L., Cardoso, S.V., Sabino-Silva, R.	Brazilian Dental Journal, 2019	Differential molecular signature of human Saliva using ATR-FTIR spectroscopy for chronic	The present study aimed to compare salivary components between CKD patients and matched control subjects by using attenuated total reflection-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectroscopy.	Thiocyanate phospholipids/carbohydrates

		kidney disease diagnosis.		
Tong, P., Yuan, C., Sun, X., Wang, X., Zheng, S.	Clinica Chimica Acta,2019	Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis.	To detect discriminating salivary peptide profiles between CKD patients undergoing haemodialysis (HD) and healthy controls (HCs) and to screen candidate biomarkers for CKD, we preliminarily explored the diagnostic potentiality of saliva	salivary pH Histatin-1, Mucin-7, salivary acidic proline-rich phosphoprotein 1/2 (aPRP 1/2), submaxillary gland androgen-regulated protein 3B, and Histatin-3.
Nogalcheva, A.N., Konstantinova, D., Pechalova, P.	Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia,2018	Salivary creatinine and urea in patients with end-stage chronic kidney disease could not be used as diagnostic biomarkers for the effectiveness of dialysis treatment.	The study analyzed saliva as a medium to detect and measure urea and creatinine levels in end-stage CKD patients as well as to use it as criteria for the effectiveness of the dialysis treatment by comparing salivary urea and creatinine levels with their blood levels.	Urea creatinine
Kovalčíkova, A., Janšákova, K., Gyurászova, M., Celec, P., Tóthova, I.	PLoS ONE,2018	Salivary creatinine and urea are higher in an experimental model of acute but not chronic renal disease.	The aim of our study was to analyze salivary creatinine and urea in the animal models of acute and chronic renal disease.	creatinine urea
Pham, T.A.V.	Acta Odontologica Scandinavica,2017	Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients.	The aims of this case control study were to correlate the serum and salivary urea as well as creatinine levels; and to evaluate salivary urea and creatinine as noninvasive alternatives to serum for creatinine estimation in chronic kidney disease (CKD) patients. Methods: Blood	Urea creatinine

			and saliva samples were collected from 112 CKD patients and 108 subjects without CKD for quantitative analysis of urea and creatinine. Spearman's correlation coefficients between salivary and serum urea as well as creatinine were obtained.	
Rodrigues, Vandilson P.; Franco, Mayra M.; Marques, Consuelo P. C.; et al.	Archives of Oral Biology,2016	Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients.	The objectives of this study were to compare the salivary levels of calcium (Ca), phosphorus (P), potassium (K) and albumin in hemodialysis patients and healthy subjects, and to investigate a possible correlation between their serum and salivary levels.	Calcium, phosphorus,potassium, albumin
Lasisi, T.J., Raji, Y.R., Salako, B.L.	BMC Nephrology,2016.	Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: A case control study.	The aims of this study were to evaluate levels of salivary creatinine and urea in patients with chronic kidney disease in comparison to healthy individuals; to determine correlation between salivary creatinine/urea and blood creatinine/urea and to evaluate the diagnostic potential of saliva. Methods: A case control study, involving 50 patients with late stage chronic kidney disease and 49 healthy individuals as control.	Urea creatinine
Pallos, D., Leão, M.V.P., Togeiro, F.C.F.B., Perozini, C., Ruivo, G.F.	Archives of Oral Biology,2015	Salivary markers in patients with chronic renal failure.	Objective This study aimed to compare the levels of immunological and inflammatory components in the saliva samples from patients that undergo to hemodialysis treatment (HD),	IgA IgG PCR Oxide nitric

			without HD and control. Design This study evaluated IgA, IgG, C reactive protein (CRP) and nitric oxide (NO) in saliva samples from 119 patients, who were divided into the control group (C), chronic renal failure (CRF) patient group and CRF patients on hemodialysis treatment (HD) group. IgA and IgG levels were analyzed by ELISA.	
Buczko, P., Zalewska, A., Szarmach, I.	Journal of Physiology and Pharmacology, 2015	Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders.	In the present review the authors discuss and highlight the role of oxidant-antioxidant balance in the blood and saliva in human pathology. Particularly, the evaluation of oxidative stress status was proposed as an important factor in diagnosing the development and progress of such general diseases as periodontal disease, oral cancer, diabetes, rheumatoid arthritis, chronic renal failure, obstructive sleep apnea syndrome, and HIV.	oxidative stress status.
Blicharz, T.M., Rissin, D.M., Bowden, M., Oppenheim, F.G., Walt, D.R.	Clinical Chemistry, 2008	Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivary nitrite and uric acid in patients with end-stage renal disease: A proof of principle.	Initial screening of potential biomarkers for monitoring dialysis was performed with saliva samples collected from patients with end-stage renal disease (ESRD). A more thorough analysis of the most promising markers identified in the initial screening was conducted with saliva samples acquired at hourly intervals throughout dialysis to monitor analyte concentrations as dialysis progressed. METHODS: Solution-	salivary nitrite uric acid

			based colorimetric-detection chemistries for NO ₂ - and UA were converted to a test strip format to produce a simple method for semiquantitatively measuring NO ₂ - and UA concentrations in the clinic or at the patient's home.	
Arregger, A.L., Cardoso, E.M.L., Tumilasci, O., Contreras, L.N.	Steroids,2008	Diagnostic value of salivary cortisol in end stage renal disease.	The aim of this study was to ascertain the diagnostic value of basal and stimulated salivary cortisol for the detection of adrenal insufficiency (AI) in hypotensive end stage renal disease (ESRD) patients.	salivary cortisol

Tabela 1 . Dados relevantes dos estudos selecionados para a revisão integrativa.

4 – DISCUSSÃO

Apesar dos resultados obtidos através da revisão bibliográfica serem satisfatórios no que condiz com o tema proposto, apesar de toda a literatura apresentada serem de comum acordo quanto a utilização da saliva como meio diagnóstico da doença renal, encontram-se divergências quanto aos tipos de biomarcadores salivares utilizados quanto ao uso dos mesmos para diagnóstico da doença renal e para a efetividade do tratamento dialítico.

Os principais biomarcadores utilizados foram a uréia e a creatinina que foram utilizados tanto para diagnóstico da doença renal, quanto para efetividade do tratamento dialítico, nomeadamente a hemodiálise quanto ao grau de severidade da doença renal. Estudos demonstraram que apesar existir alterações a nível sanguíneo e salivar da uréia e creatinina, os mesmos não são biomarcadores fiáveis quanto a efetividade do tratamento dialítico, especificamente a hemodiálise.¹⁹ Outros estudos demonstraram que o grau identificável desses biomarcadores na saliva vão depender exclusivamente da severidade da doença renal.⁶ Em contrapartida, alguns autores^{20,22} encontraram resultados diferenciados em relação ao nível de biomarcadores da uréia e creatinina; enquanto houve aumento da uréia na saliva concomitante ao aumento da uréia no sangue, houve uma diminuição significativa da creatinina na saliva enquanto apresentava aumento no sangue¹, em razão do período de coleta e estímulo da saliva, sendo antes

ou após o tratamento dialítico, o que contraria outra pesquisa que tem como resultado uma maior eficácia do uso da creatinina como biomarcador salivar ao invés da uréia.^{19,20}

Outros biomarcadores salivares foram descritos na revisão como promissores candidatos na avaliação da doença renal crónica e também na avaliação da efetividade do tratamento dialítico. O segundo biomarcador salivar mais pesquisado, segundo a revisão bibliográfica, é o ácido úrico. Importante biomarcador no diagnóstico da doença renal, sendo o seu aumento significativo nas taxas sanguíneas como sugestivo das alterações nas funções renais.

Mais estudos são necessários para monitorizar a dinâmica de biomarcadores salivares da função renal e avaliar os determinantes da variabilidade dos biomarcadores. Como também são necessários estudos complementares da composição do microbioma oral, especificamente a respeito de como a microbioma pode afetar a concentração de biomarcadores na saliva.

5 – CONCLUSÃO

A saliva tem sido amplamente estudada como diagnóstico e monitorização de doenças sistémicas, como a doença renal crónica e também como a efetividade e controle dos tratamentos, no caso, tratamentos dialíticos como a hemodiálise. Tendo como principais biomarcadores salivares citados, a uréia e a creatinina como outros componentes como cortisol, estresse oxidativo, cálcio, fósforo, potássio e ácido úrico, estes últimos importantes biomarcadores da evolução e monitorização da doença renal tanto no sangue quanto na saliva.

O estudo do uso da saliva como meio diagnóstico da doença renal é de grande relevância para o meio científico e para a prática clínica pois é um fluido de fácil acesso e não invasivo e que em algumas características e na presença de determinados biomarcadores podem ser, inclusive, mais eficazes do que propriamente biomarcadores determinantes do sangue.

Apesar da pesquisa ter apresentado resultados satisfatórios, uma revisão bibliográfica mais ampla e com diferentes keywords porém com os mesmos significados podem nos sugerir mais outros biomarcadores salivares que podem nos dar diferentes resultados em relação ao diagnóstico da doença renal crónica e monitoração do tratamento dialítico, o que sugere uma pesquisa mais aprofundada acerca do tema proposto.

REFERÊNCIAS

1. Savica, V., Bellinghieri, G., Monardo, P., Muraca, U., & Santoro, D. (2013). An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *Journal of Nephrology*, 26(3), 456-464.
2. de Albuquerque Sampaio, E., Lugon, J. R., & de Carvalho Barreto, F. (2008). Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. *J Bras Nefrol*, 30(Supl 1), 6-10.
3. Tomás, I., Marinho, J.S., Limeres, J., Santos, M.J., Araújo, L., Diz,P.(2008) Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Archives of Oral Biology*,53(6),528-532.
4. Neves, C. L., Custódio, M. R., Neves, K. R., Moysés, R. M., & Jorgetti, V. (2008). O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, 30(Supl 1), 18-22.
5. de Carvalho, A. B., & Cuppari, L. (2008). Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol*, 30(Supl 2), 4-8.
6. Kaneko, I., Tatsumi, S., Sigawa,H.,Miyamoto,K.,(2017). Control of phosphate balance by the kidney and intestine. *Clinical and experimental Nephrology*, 21,21–26.
7. Savica, V., Calò, L., Santoro, D., Monardo, P., Granata, A., & Bellinghieri, G. (2008). Salivary phosphate secretion in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition*, 18(1), 87-90.
8. Kshirsagar, A. V., Moss, K. L., Elter, J. R., Beck, J. D., Offenbacher, S., & Falk, R. J. (2005). Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of kidney diseases*, 45(4), 650-657.
9. Yajamanam, N., Vinapamula, K.S., Sivakumar, V., Bitla, A.R. (2016). Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*,27(2),312-319.
10. Kovalcikova, Alexandra Gaal; Pancikova, Alexandra; Konecna, Barbora; et al. (2019). Urea and creatinine levels in saliva of patients with and without periodontitis. *European Journal of Oral Sciences*,127(5), 417-424.
11. Maciejczyk, M., Szulimowska, J., Taranta-Janusz, K., (...), Wasilewska, A., Zalewska, A. (2019). Salivary FRAP as a marker of chronic kidney disease progression in children. *Antioxidants*,8(9),409.

12. Rodrigues, R.P.C.B., Aguiar, E.M.G., Cardoso-Sousa, L., (...), Cardoso, S.V., Sabino-Silva, R. (2019). Differential molecular signature of human Saliva using ATR-FTIR spectroscopy for chronic kidney disease diagnosis. *Brazilian Dental Journal* ,30(5),437-445.
13. Tong, P., Yuan, C., Sun, X., (...), Wang, X., Zheng, S. (2019). Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Clínica Chimica Acta* 489,154-161.
14. Nogalcheva, A.N., Konstantinova, D., Pechalova, P. (2018). Salivary creatinine and urea in patients with end-stage chronic kidney disease could not be used as diagnostic biomarkers for the effectiveness of dialysis treatment. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*,35(6).
15. Kovalčíkova, A., Janšáková, K., Gyurászova, M., (...), Celec, P., Tóthova, Ľ. (2018). Salivary creatinine and urea are higher in an experimental model of acute but not chronic renal disease. *PLoS ONE*,13(7), e0200391.
16. Pham, T.A.V. (2017). Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients. *Acta Odontologica Scandinavica*,75(8), pp. 551-556.
17. Limeres, J., Garcez, J. F., Marinho, J. S., Loureiro, A., Diniz, M., & Diz, P. (2017). A breath ammonia analyser for monitoring patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *British journal of biomedical science*, 74(1), 24-29.
18. Yajamanam, N., Vinapamula, K.S., Sivakumar, V., Bitla, A.R. (2016). Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*,27(2),312-319.
19. Lasisi, T.J., Raji, Y.R., Salako, B.L. (2016). Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: A case control study. *BMC Nephrology*,17(1),222.
20. Pallos,D.,Leão,M.V.P.,Togeiro,F.C.F.B.,(...),Perozini,C.,Ruivo,G.F.(2015).Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Archives of Oral Biology*,60(12),1784-1788.
21. Buczko,P.,Zalewska,A.,Szarmach,I.(2015).Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*,66(1),3-9.
22. Blicharz, T.M., Rissin, D.M., Bowden, M., (...), Oppenheim, F.G., Walt, D.R. (2008). Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivary nitrite and uric

- acid in patients with end-stage renal disease: A proof of principle. *Clinical Chemistry*,54(9),1473-1480.
23. Arregger, A.L., Cardoso, E.M.L., Tumilasci, O., Contreras, L.N. (2008). Diagnostic value of salivary cortisol in end stage renal disease. *Steroids*,73(1),77-82.
 24. Rodrigues, Vandilson P.; Franco, Mayra M.; Marques, Consuelo P. C.; et al. (2016). Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Archives of Oral Biology*, (62), 58-63.