

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINE VIDAL PASETO

ANÁLISE SALIVAR DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
DIÁLISE: ESTUDO CASO-CONTROLE

CURITIBA

2023

CAROLINE VIDAL PASETO

ANÁLISE SALIVAR DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
DIÁLISE: ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica com área de concentração em Periodontia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^a. Maria Ângela Naval
Machado

CURITIBA

2023

Paseto, Caroline Vidal

Análise salivar de indivíduos com doença renal crônica em diálise [recurso eletrônico]: estudo caso-controle / Caroline Vidal Paseto – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Maria Ângela Naval Machado

1. Saliva. 2. Diálise renal. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Análise espectral.
5. Oligoelementos. I. Machado, Maria Ângela Naval. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 612.313



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAROLINE VIDAL PASETO** intitulada: **Análise salivar de indivíduos com doença renal crônica em diálise: Estudo Caso-Control**e, sob orientação da Profa. Dra. MARIA ÂNGELA NAVAL MACHADO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

07/08/2023 12:34:16.0

MARIA ÂNGELA NAVAL MACHADO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 10:42:39.0

JOSÉ MIGUEL AMENÁBAR CÉSPEDES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 20:37:02.0

LUCIANA REIS AZEVEDO

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Av. Pref. Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4134 - E-mail: posodonto@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 303068

Para autenticar este documento/assinatura, acesse:

<https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e
insira o código 303068

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me capacitado, sustentado e conduzido até aqui.

Ao meu esposo José, minha mãe Renata, familiares e amigos por todo apoio incondicional, incentivo e por sempre acreditarem em mim.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, coordenado pelo Prof. Dr. Bruno Cavalini Cavenago e a todos os professores pelo aprendizado adquirido durante esse período. Agradeço também a secretária Ana Maristela Rodacki.

À minha orientadora Maria Ângela Naval Machado pela excelente orientação, paciência, apoio e por todos os ensinamentos. À professora Reila Tainá Mendes pela parceria e toda ajuda na condução da pesquisa. A vocês minha eterna admiração e reconhecimento.

Aos colegas e servidores da Fundação Pró-Renal por abrirem as portas para o nosso projeto e por toda colaboração, em especial aos colegas Rafael Fiorese Costa, Ariane Andrade e Douglas Eiji Kagueiama.

À Janaína Marielen Bandeira Sviercowski e Jaqueline do Carmo Machado Lopes pelo auxílio nas coletas sanguíneas. Ao Alan Miguel Brum da Silva por todo apoio e auxílio na parte laboratorial. Às alunas Gabriela Keiko Izumi, Amanda Letícia Moraes de Lara e Daniela Bellafronte Betoni pela parceria nesse projeto.

Aos professores e servidores da UFPR que nos ajudaram e foram peças fundamentais na construção deste trabalho, em especial aos professores Antonio Adilson Soares de Lima, João Armando Brancher, Aline Borsato Hauser, Acir José Dirshnabel, Luciana Reis de Azevedo Alanis e José Miguel Amenábar Céspedes.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma complicação irreversível e de progressão lenta, caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular. Além das complicações sistêmicas, os indivíduos acometidos pela doença sofrem com complicações bucais, incluindo alterações salivares. O sangue e a urina são usados no diagnóstico da DRC, porém a saliva tem sido investigada e proposta como um método alternativo não invasivo. O objetivo do estudo foi avaliar o fluxo e pH salivar, concentrações de ureia, amilase e dos analitos salivares com potencial preditor no diagnóstico da doença renal crônica. Foram incluídos no estudo 87 participantes de ambos os sexos. O grupo caso foi composto por 39 indivíduos com doença renal crônica em diálise e o grupo controle por 48 indivíduos sem alterações renais. Foram coletadas amostras de saliva e informações sobre história médica e medicações em uso. A concentração de ureia e amilase salivar foram determinadas por espectrometria e os componentes inorgânicos quantificados por espectrometria de massa com plasma de argônio acoplado indutivamente (ICP-MS) e espectrometria de emissão óptica com plasma de argônio acoplado indutivamente (ICP-OES). As curvas de Característica de Operação do Receptor (ROC) foram utilizadas para estimar a área sob a curva (AUC) dos analitos salivares. As variáveis categóricas foram analisadas por teste qui-quadrado ou exato de Fisher e as variáveis quantitativas por teste t ou Mann-Whitney. O fluxo salivar foi menor no grupo caso comparado ao controle ($p=0,0065$), porém em nenhum grupo foi observada hipossalivação. O pH foi básico em ambos os grupos ($p=0,4806$). A amilase salivar não diferiu entre os grupos ($p=0,7387$). A concentração de ureia foi maior no grupo caso ($p=<0,0001$). Houve redução significativa nas concentrações salivares de Al, Ca, Sr e Ti e um aumento significativo de Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P e V no grupo caso. As curvas ROC mostraram um excelente valor preditor (negativo) para os analitos Ca (98,94%) e K (98,50%) para descartar a presença de DRC. O estudo demonstrou alterações no fluxo, na concentração de ureia e nos elementos traços salivares em indivíduos com DRC em diálise. Os analitos Ca e K são preditores salivares para descartar a presença dessa desordem.

Palavras-chave: diálise renal; insuficiência renal crônica; saliva; espectrometria; oligoelementos.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible and slowly progressive complication, characterized by a decrease in the glomerular filtration rate. In addition to systemic complications, individuals affected by the disease suffer from oral complications, including salivary changes. Blood and urine are used in the diagnosis of CKD, but saliva has been investigated and proposed as an alternative non-invasive method. The objective of the study was to evaluate salivary flow and pH, concentrations of urea, amylase and salivary analytes with potential predictor in the diagnosis of chronic kidney disease. A total of 87 male and female participants were included in the study. The case group consisted of 39 individuals with chronic kidney disease on dialysis and the control group of 48 individuals without renal alterations. Saliva samples and information on medical history and medications in use were collected. The concentration of urea and salivary amylase were determined by spectrometry and the inorganic components quantified by inductively coupled argon plasma mass spectrometry (ICP-MS) and inductively coupled argon plasma optical emission spectrometry (ICP-OES). Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to estimate the area under the curve (AUC) of salivary analytes. Categorical variables were analyzed by chi-square or Fisher's exact test and quantitative variables by t test or Mann-Whitney test. Salivary flow was lower in the case group compared to the control group ($p=0.0065$), but hyposalivation was not observed in any group. The pH was basic in both groups ($p=0.4806$). Salivary amylase did not differ between groups ($p=0.7387$). The urea concentration was higher in the case group ($p<0.0001$). There was a significant reduction in salivary concentrations of Al, Ca, Sr and Ti and a significant increase in Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P and V in the case group. The ROC curves showed an excellent (negative) predictive value for the analytes Ca (98.94%) and K (98.50%) to rule out the presence of CKD. The study demonstrated changes in salivary flow, urea concentration and trace elements in individuals with CKD undergoing dialysis. Ca and K analytes are salivary predictors to rule out the presence of this disorder.

Keywords: renal dialysis; chronic renal failure; saliva; spectrometry; trace elements.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
1.1	OBJETIVOS.....	11
1.1.1	Objetivo geral	11
1.1.2	Objetivos específicos.....	11
2.	ARTIGO.....	12
2.1	Resumo	12
2.2	Abstract	14
2.3.	Introdução.....	15
2.4.	Material e Métodos	16
2.5	Resultados.....	19
2.6	Discussão.....	22
2.7	Referências bibliográficas.....	27
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
4.	REFERÊNCIAS	35
5.	APÊNDICE	45
6.	ANEXO.....	46

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela diminuição ou limitação da capacidade dos rins de filtrar resíduos metabólicos do sangue, a qual geralmente é lenta, progressiva e irreversível. A etiologia da doença está associada principalmente ao diabetes mellitus e a hipertensão arterial. A uremia consequência da incapacidade de filtração pelo rim provoca imunodeficiência simultaneamente ao aumento de substâncias tóxicas na corrente sanguínea (KIM et al., 2017). Além das diversas complicações sistêmicas, estes pacientes apresentam as seguintes manifestações orais: xerostomia, acúmulo de cálculo, mucosa pálida, hiperplasia gengival, periodontite e estomatite urêmica (SCHMALZ et al., 2016; CAMACHO et al., 2018; DANDE et al., 2018). E na fase de pós-transplante são relatados xerostomia, sintomas como disfagia, disgeusia e sensação de ardência bucal (RUOKONEN et al., 2018).

A prevalência da doença renal crônica é estimada em mais de 10% da população mundial, totalizando mais de 800 milhões de indivíduos e é considerada um problema global de saúde pública. (KOVESDY, 2022). Em 2010, ela ocupou a 18ª posição na causa de mortalidade no *ranking* global (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY, 2010). O aumento de casos da DRC na última década é apontado como resultado do envelhecimento e melhora da expectativa de vida da população. De acordo com os resultados do último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, em julho de 2018, o número total estimado de pacientes em diálise foi de 133.464 mil. Estes valores aumentaram, em comparação aos 10 anos anteriores e a taxa anual de mortalidade bruta foi de 19,5% (NEVES et al., 2020). O diabetes é considerado o maior fator de risco para o desenvolvimento da DRC, ainda que isso possa variar em algumas regiões. Embora seja um problema que atinja todas as classes sociais, populações mais carentes possuem maior risco de desenvolver a DRC, por isso observa-se uma necessidade de investimento em prevenção e acesso ao diagnóstico e tratamento precoce (JHA et al., 2013).

O aumento do número de pacientes em terapia dialítica pode estar associado às dificuldades de acesso ao tratamento, visto que a presença de sintomas urêmicos e necessidade de diálise apontam para o diagnóstico tardio (MARINHO et al., 2017). Além disso, o fato de a maior parte da população depender do sistema público de saúde, somado a deficiências na aplicação de medidas de prevenção, contribuem para a evolução da doença. Campanhas realizadas em Curitiba – PR, no período de 2002 a 2005, encontraram 6% de proteinúria

(presença de proteínas em excesso na urina), um marcador sensível para detecção da doença renal em 8.883 adultos ≥ 17 anos, dos quais 55,99% eram mulheres (MARINHO et al., 2017).

Estes pacientes, apresentam risco de desenvolver doenças cardiovasculares, e esta associação é bidirecional (FISCHER; BORGNAKKE; TAYLOR, 2010). A doença arterial coronária, é resultante da obstrução das artérias coronárias, que irrigam o músculo do coração. Essas artérias são obstruídas pelo acúmulo de placas de gordura, processo que é chamado de aterosclerose. Os fatores de risco que podem desencadear este processo são: hipertensão, diabetes (estes em comum com a doença renal crônica) tabagismo, obesidade, e colesterol elevado (KIM et al., 2017).

O tratamento da DRC é composto por diversas fases, como a pré-diálise, diálise e, em muitos casos, o transplante renal e o acompanhamento pós-transplante.

As alterações metabólicas encontradas nos pacientes renais crônicos têm influência sobre a saliva, causando xerostomia, sensação de gosto metálico na boca e alterações do paladar e do hálito (DAVIDOVICH et al., 2005). Alterações no fluxo salivar, valores de pH e na composição bioquímica da saliva também são observadas nesses pacientes (MARINOSKI et al., 2019).

A saliva tem sido amplamente utilizada e proposta como fonte de diagnóstico nas últimas décadas, devido ao seu método de coleta simples, rápido, econômico e não invasivo (BLICHARZ et al., 2008; NAGLER, 2008; MARINOSKI et al., 2019). Esse fluido pode refletir o estado fisiológico do corpo, incluindo variações emocionais, endócrinas, nutricionais e metabólicas e atuar como fonte de monitoramento da saúde bucal e sistêmica (SPIELMANN e WONG, 2010).

A análise salivar já é utilizada para diagnóstico de diversas doenças, entre elas, as doenças cardiovasculares, câncer, síndrome de Sjögren, entre outras (STENVINKEL, 2005). De acordo com Xia et al. (2012) e Lasisi, Raji e Salako (2016) a concentração de ureia, creatinina e ácido úrico na saliva pode refletir o comprometimento renal, monitorar a função renal dos pacientes com DRC e ajudar a diagnosticar a doença em estágio intermediário a avançado. Pesquisas realizadas em pacientes renais crônicos encontraram pH salivar alto, altas concentrações de ureia, sódio, potássio e proteínas; concentração de cálcio salivar reduzidos (MARTINS et al., 2006; CARDOSO et al., 2009; KASSEBAUM 2014; WESTER et al., 2016).

A saliva é considerada como um filtrado do sangue onde várias moléculas passam por vias transcelulares ou paracelulares para a saliva (BAGALAD et al., 2017). Estudos anteriores encontraram correlações positivas entre as concentrações plasmáticas e salivares para determinados analitos (GOLÇALVES et al., 2013; KACZOR-URBANOWICZ et al., 2016).

Os níveis plasmáticos de creatinina, ácido úrico e potássio são importantes para o diagnóstico e acompanhamento de vários distúrbios, incluindo doença renal. Há evidências de que os três analitos são mensuráveis na saliva (BILANCIO et al., 2019). Por isso, a saliva é um sistema diagnóstico muito promissor.

Como exposto pela literatura, a DRC é um problema global de saúde pública e prevalente no Brasil. As complicações sistêmicas e orais da doença são diversas e impactam negativamente a vida desses pacientes. Muitas vezes, devido à falhas no sistema de prevenção e dificuldade de acesso ao tratamento, o paciente é diagnosticado tardiamente, quando a doença já está em estágios mais avançados. Por isso, o diagnóstico precoce é tão importante e um grande aliado à uma boa resposta ao tratamento.

A proposta de utilizar a saliva como forma de diagnóstico, tem como objetivo agilizar esse processo e propor um método não invasivo, em alternativa à coleta sanguínea. O impacto na saliva, pode auxiliar na identificação da doença, através do delineamento de elementos traço que sofrem alteração nos indivíduos com DRC.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar análise salivar em indivíduos com doença renal crônica em diálise e indivíduos sem alterações renais.

1.1.2 Objetivos Específicos

Analisar o pH e o fluxo salivar de indivíduos com doença renal crônica em diálise e indivíduos sem alterações renais.

Analisar a ureia, amilase e os analitos (Al, As, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, K, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Sr, Ti, V, Zn) da saliva de indivíduos em diálise e indivíduos sem alterações renais.

Verificar os analitos que apresentem potencial preditor para diagnóstico da doença renal crônica.

2 ARTIGO

Potencial preditivo dos elementos traços salivares na doença renal crônica

Caroline Vidal Paseto

Maria Ângela Naval Machado

***Artigo de acordo com as normas propostas pela Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, para posterior submissão.**

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é uma complicação irreversível e de progressão lenta, caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular. Além das complicações sistêmicas, os indivíduos acometidos pela doença sofrem com complicações bucais, incluindo alterações salivares. O sangue e a urina são usados no diagnóstico da DRC, porém a saliva tem sido investigada e proposta como um método alternativo não invasivo. O objetivo do estudo foi avaliar o fluxo e pH salivar, concentrações de ureia, amilase e dos analitos salivares com potencial preditor no diagnóstico da doença renal crônica. **Material e Métodos:** Foram incluídos no estudo 87 participantes de ambos os sexos. O grupo caso foi composto por 39 indivíduos com doença renal crônica em diálise e o grupo controle por 48 indivíduos sem alterações renais. Foram coletadas amostras de saliva e informações sobre história médica e medicações em uso. A concentração de ureia e amilase salivar foram determinadas por espectrometria e os componentes inorgânicos quantificados por espectrometria de massa com plasma de argônio acoplado indutivamente (ICP-MS) e espectrometria de emissão óptica com plasma de argônio acoplado indutivamente (ICP-OES). As curvas de Característica de Operação do Receptor (ROC) foram utilizadas para estimar a área sob a curva (AUC) dos analitos salivares. As variáveis categóricas foram analisadas por teste qui-quadrado ou exato de Fisher e as variáveis quantitativas por teste t ou Mann-Whitney. **Resultados:** O fluxo salivar foi menor no grupo caso comparado ao controle ($p=0,0065$), porém em nenhum grupo foi observada hipossalivação. O pH foi básico em ambos os grupos ($p=0,4806$). A amilase salivar não diferiu entre os grupos ($p=0,7387$). A concentração de ureia foi maior no grupo caso ($p<0,0001$). Houve redução significativa nas concentrações salivares de Al, Ca, Sr e Ti e um aumento significativo de Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P e V no grupo caso. As curvas ROC

mostraram um excelente valor preditor (negativo) para os analitos Ca (98,94%) e K (98,50%) para descartar a presença de DRC. **Conclusão:** O estudo demonstrou alterações no fluxo, na concentração de ureia e nos elementos traços salivares em indivíduos com DRC em diálise. Os analitos Ca e K são preditores salivares para descartar a presença dessa desordem.

Palavras-chave: saliva; diálise renal; insuficiência renal crônica; espectrometria; oligoelementos.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible and slowly progressive complication, characterized by a decrease in the glomerular filtration rate. In addition to systemic complications, individuals affected by the disease suffer from oral complications, including salivary changes. Blood and urine are used in the diagnosis of CKD, but saliva has been investigated and proposed as an alternative non-invasive method. The objective of the study was to evaluate salivary flow and pH, concentrations of urea, amylase and salivary analytes with potential predictor in the diagnosis of chronic kidney disease. **Material and Methods:** A total of 87 male and female participants were included in the study. The case group consisted of 39 individuals with chronic kidney disease on dialysis and the control group of 48 individuals without renal alterations. Saliva samples and information on medical history and medications in use were collected. The concentration of urea and salivary amylase were determined by spectrometry and the inorganic components quantified by inductively coupled argon plasma mass spectrometry (ICP-MS) and inductively coupled argon plasma optical emission spectrometry (ICP-OES). Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to estimate the area under the curve (AUC) of salivary analytes. Categorical variables were analyzed by chi-square or Fisher's exact test and quantitative variables by t test or Mann-Whitney test. **Results:** Salivary flow was lower in the case group compared to the control group ($p=0.0065$), but hyposalivation was not observed in any group. The pH was basic in both groups ($p=0.4806$). Salivary amylase did not differ between groups ($p=0.7387$). The urea concentration was higher in the case group ($p<0.0001$). There was a significant reduction in salivary concentrations of Al, Ca, Sr and Ti and a significant increase in Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P and V in the case group. The ROC curves showed an excellent (negative) predictive value for the analytes Ca (98.94%) and K (98.50%) to rule out the presence of CKD. **Conclusion:** The study demonstrated changes in salivary flow, urea concentration and trace elements in individuals with CKD undergoing dialysis. Ca and K analytes are salivary predictors to rule out the presence of this disorder.

Keywords: saliva; renal dialysis; chronic renal failure; spectrometry; trace elements.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é uma complicação irreversível e de progressão lenta, caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular [1]. A etiologia da doença está associada principalmente ao diabetes mellitus e a hipertensão arterial [2]. As complicações orais incluem estomatite e halitose urêmica, disgeusia, mucosa pálida e maior prevalência de doença periodontal [3,4].

A saliva é descrita como um potencial marcador biológico para doenças sistêmicas [5]. É uma secreção aquosa, produzida pelas glândulas salivares, responsável pela homeostasia oral. Ela desempenha funções, como lubrificação e limpeza dos tecidos orais, remineralização e inibição da desmineralização dentária, neutralização dos ácidos e ação antimicrobiana [6,7]. Inúmeros componentes orgânicos e inorgânicos contribuem para o equilíbrio do meio oral [8].

Indivíduos em tratamento de diálise apresentam aumento da uremia [9]. Esse acúmulo de resíduos metabólicos causa o aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, ureia e eletrólitos. Portanto, as alterações metabólicas em doentes renais crônicos têm influência na saliva e a alteram de forma quantitativa e qualitativa, acompanhado de alteração de pH salivar e xerostomia [10,11]. É conhecido que alterações na concentração de vários componentes na saliva são originados de doenças sistêmicas [12,11].

A saliva pode refletir o estado fisiológico do corpo, e por isso auxiliar no diagnóstico e prognóstico de doenças. Estudos anteriores encontraram correlações significativas entre parâmetros séricos e salivares de indivíduos com DRC para creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio e fósforo [13,14,15,16,17,18]. A saliva se destaca como fonte alternativa de diagnóstico, por ser aplicável a todas as idades e de baixo custo [19,20]. Atualmente, é usada no diagnóstico de doenças cardiovasculares, câncer, síndrome de Sjögren, doença periodontal, dentre outras doenças [21,22]. Pesquisas realizadas em indivíduos com DRC encontraram pH salivar básico, altas concentrações de ureia, [23] sódio, potássio e proteínas; concentração de cálcio salivar reduzido e diminuição do fluxo salivar [24,25].

A proposta de utilizar a saliva como preditor de diagnóstico, tem o objetivo de oferecer um método de fácil coleta e não invasivo em alternativa à coleta sanguínea. Assim, o estudo propôs realizar avaliação do fluxo, pH, concentrações de ureia, amilase e dos analitos salivares como potencial preditor no diagnóstico da DRC.

Material e Métodos

Considerações Éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob parecer nº CEP/SD 4.912.265 e CAAE 476.14321.10000.0102. Todos os participantes foram informados sobre a natureza do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desenho do Estudo e Amostra

Um estudo observacional transversal caso-controle foi desenvolvido no período de novembro de 2021 a novembro de 2022. A amostra de conveniência foi composta por 87 indivíduos. O grupo caso (n=39) incluiu indivíduos com DRC em diálise atendidos no ambulatório da Fundação Pró-Renal. Os participantes do grupo caso tinham diagnóstico médico prévio confirmado de estágio 5 de DRC, com taxa de filtração glomerular inferior a 15mL/minuto. O grupo controle (n=48) foi constituído por indivíduos sem histórico de DRC que foram examinados na Clínica Odontológica da UFPR.

No grupo controle a função renal foi analisada para descartar a DRC. A média e o desvio padrão da creatinina plasmática foi de $0,9092 \pm 0,2476$, e estão dentro dos parâmetros de normalidade.

Critérios de elegibilidade

O critério de inclusão no grupo caso foi estar em tratamento dialítico e no grupo controle não ter doença renal crônica. Em ambos os grupos os participantes deveriam ter idade igual ou superior a 18 anos. Não foram incluídos no estudo gestantes, fumantes e ex-fumantes há menos de 5 anos.

Coleta de dados

Dados sobre a história médica pregressa e o uso de medicamentos foram obtidos por meio de anamnese para ambos os grupos.

Coleta da saliva

As coletas ocorreram no período da manhã entre 9h e 11h, em um coletor previamente pesado. Os indivíduos foram orientados a não beber ou comer uma hora antes da coleta. A saliva estimulada foi colhida de acordo com o método (*spitting – cuspir*) recomendado por Navazesh et al. [26]. Um pedaço de látex (1cm de comprimento e 0,5 cm de diâmetro) preso por fio dental foi mastigado por 5 minutos e a saliva depositada em um tubo coletor universal de 15mL. As amostras foram pesadas em balança de precisão (modelo M, Bel Engineering, Piracicaba, SP Brasil) e transformadas em mL/min considerando que 1,0 g de peso de saliva corresponde a 1,0 ml de saliva [27].

As amostras de saliva foram coletadas para avaliação do fluxo salivar, pH, ureia, amilase e analitos (Al, As, Bi, Ca, Co, Cr, Cu, K, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Sr, Ti, V, Zn) [31].

O valor do fluxo salivar foi obtido pelo volume (peso do frasco com saliva subtraído do peso do frasco vazio) dividido pelo tempo de 5 minutos referente a estimulação da saliva [28].

O pH foi medido imediatamente após a coleta com um pHmetro portátil (modelo AK90, Akso, São Leopoldo, RS Brasil) previamente calibrado. As amostras foram mantidas a -20°C. Antes das análises, as amostras foram descongeladas em temperatura ambiente.

Análise dos analitos da saliva

As amostras foram centrifugadas (centrífuga modelo Excelsa II 206 BL, Fanem, Brasil), a 3600 rpm por 5 min e diluído aproximadamente 20 vezes em HNO₃ 1% v v⁻¹ (Sintético, Brasil). O HNO₃ foi previamente purificado em um sistema de destilação de sub-ebulição (modelo BSB-939-IR, Alemanha) [29,30]. As curvas de calibração foram preparadas a partir de diluições de soluções estoque 1000 mg L⁻¹ em HNO₃ 1% v v⁻¹. Os procedimentos foram realizados com água ultrapura, obtida em sistema Milli-Q (Millipore, Estados Unidos).

Os analitos foram determinadas por espectrometria de massa de plasma acoplado por indução (ICP-MS, Agilent 7800 Quadrupolo, Agilent Technologies, Japão) equipado com uma célula de colisão/reação operado no modo sem gás ou He (99,999 %, White Martins Praxair, Brasil). Além disso, o aerossol foi diluído com argônio com o uso do Sistema High Matrix Introduction (HMI). Este acessório permite a introdução de amostras mais concentradas sem causar danos instrumentais [31]. Cálcio, K, Mg e foram determinados por espectrometria de

emissão óptica de plasma acoplado indutivamente (ICP OES, Modelo 5110, Synchronous Vertical Dual View Agilent Technologies, Austrália). O gás argônio (99,999%, White Martins Praxair, Brasil) foi utilizado como gás suporte e nebulizador em ambos os instrumentos [27] (Anexo 2).

Análise da Ureia e Amilase

Os kits colorimétricos da Bioclin (Belo Horizonte, MG, Brasil) foram utilizados para mensurar as concentrações de ureia e amilase salivar com comprimento de onda e unidade de medida de 600 nm - mg/dl e 405nm - U/dl, respectivamente. Os procedimentos bioquímicos foram realizados em espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV-vis) (Modelo Q798U, Quimis, Espectrofotômetro UV Visível, Diadema - SP, Brasil) usando cubetas de quartzo (amilase) e em Analisador Bioquímico Semiautomático (Modelo BIO-200, Bioplus, Barueri – SP, Brasil) (ureia). Os aparelhos foram calibrados antes de cada teste. Todas as análises colorimétricas foram realizadas de acordo com as instruções dos fabricantes.

Análise Estatística

Os dados coletados foram tabulados no Excel (Microsoft Office Excel™, Redmond, WA, Estados Unidos) e analisados pelo programa Software GraphPad Prism™ versão 8.

Variáveis categóricas foram analisadas por teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme indicado na legenda.

Variáveis quantitativas foram analisadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Dados paramétricos foram analisados por teste t de Student. Dados não paramétricos foram analisados por teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

As curvas de Característica de Operação do Receptor (Receiver Operating Characteristic Curve – ROC) foram construídas para avaliar a possibilidade dos elementos inorgânicos serem utilizados para diagnóstico da DRC. Os valores de corte foram obtidos utilizando curvas ROC. A área sob a curva (AUC) foi medida para verificar a acurácia dos elementos, sendo de 0,7 a 0,8 indicativo de aceitável, entre 0,8 e 0,9 excelente, e acima de 0,9 surpreendente (muito raro) [32].

Resultados

A média de idade no grupo caso foi de $47,88 \pm 14,45$ (mínima de 21 e máxima de 80 anos), e no grupo controle foi de $43,38 \pm 15,56$ (mínima de 21 e máxima de 79 anos). Em relação ao sexo, no grupo caso, 30 eram homens e 9 mulheres e no grupo controle 22 eram homens e 26 mulheres. Não houve diferença estatística significativa entre as médias de idade ($p=0,15$), mas houve para sexo ($p=0,024$) entre os grupos.

A diabetes mellitus foi relatada por 38,4% ($n=15$) no grupo caso e 2% no controle ($n=1$) e a hipertensão arterial foi observada em 82% ($n=32$) no grupo caso e 12,5% ($n=6$) no controle. Houve diferença estatística significativa para ambas as doenças, ambas com $p<0,0001$.

Todos os indivíduos do grupo caso utilizavam medicamentos: anti-hipertensivos (67,5%), anticoagulantes (32,5%), diuréticos (22,5%) e outros medicamentos como hiperglicemiante, complexo vitamínico e protetor da mucosa gástrica (60%). No grupo controle alguns indivíduos usavam antidepressivos (20%), anti-hipertensivos (10%) e ansiolíticos (4%).

Os antidepressivos relatados pelos participantes foram: maxapran, cloridrato de paroxetina e o succinato de desvenlafaxina. Outras medicações são utilizadas para depressão e ansiedade como fluoxetina, escitalopran, cloridrato de sertralina.

O fluxo salivar (mL/min) foi menor no grupo caso ($0,9462 \pm 0,6008$), comparado ao grupo controle ($1,335 \pm 0,6840$) e apresentou diferença estatística significativa ($p=0,0065$). O pH salivar foi básico (caso: $8,421 \pm 2,113$; controle: $7,557 \pm 0,4414$) e não diferiu entre os grupos caso e controle ($p=0,4806$).

A amilase salivar não diferiu entre os grupos ($p=0,7387$). A concentração de ureia foi maior no grupo caso ($p<0,0001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Concentração da ureia e amilase salivar nos grupos caso e controle.

<i>Variável</i>	<i>Grupo Caso (n=39)</i> <i>Média ± DP</i>	<i>Controle (n=48)</i> <i>Média ± DP</i>	<i>Valor de p</i>
Amilase [^]	45,98±35,07	96,88±232,8	0,7387
Ureia [#]	122,9±208,7	23,89±12,77	<0,0001

[^]Dados com distribuição anormal, transformados e analisados por teste t de Student.

[#]Dados com distribuição anormal (mesmo após transformados), analisados por Mann-Whitney.

Na análise dos elementos traços da saliva, Al, Ca, Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P, Sr, Ti e V apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela 2). O analito níquel foi detectado somente em 8 amostras do grupo caso e 5 do controle e por isso foi excluído da análise.

Tabela 2. Concentração de analitos salivares determinados em amostras de saliva do grupo caso (diálise) e do grupo controle.

<i>Analitos</i>	<i>Grupo caso (n=39)</i>	<i>Grupo controle (n=48)</i>	<i>valor de p</i>
	<i>Mediana (25%-75%)</i>	<i>Mediana (25%-75%)</i>	
Al ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	329(143.6-1226)	1187(480.7-1697)	0,007
As ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	9,000(8,100-10,800)	8,200(6,800-9,875)	0,09
Bi ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	2,600(1,600-5,100)	3,600(1,600-8,500)	0,1264
Ca (mg L^{-1}) [#]	14,30(8,400-20,90)	28,25(23,25-35,00)	<0,0001
Co ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	0,500(0,200-1,400)	0,250(0,100-0,600)	0,08
Cr ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	7,200(5,500-8,700)	5,100(3,950-7,300)	0,0078
Cu ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	8,900(4,700-16,50)	5,900(2,425-8,275)	0,008
K (mg L^{-1}) [#]	810,1(701,7-964,1)	629,4(566,5-695,1)	<0,0001
Li ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	5,900(4,400-11,63)	2,700(1,700-6,250)	<0,0001
Mg (mg L^{-1}) [#]	4,000(3,100-6,000)	3,300(2,725-4,200)	0,0251
Mn ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	3,050(0,5750-16,43)	6,300(2,850-12,55)	0,09
Mo ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	1,100(0,700-2,300)	0,500(0,200-0,975)	0,0012
P (mg L^{-1}) [#]	155,4(112,7-235,1)	124,9(99,35-148,6)	0,04
Pb ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	7,100(3,00-22,90)	7,900(3,500-25,80)	0,8160
S ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	32,60(25,70-61,00)	32,85(24,05-42,28)	0,1696
Sb (mg L^{-1}) [#]	0,500(0,200-0,900)	0,500(0,400-0,975)	0,3589
Se ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	7,000(4,100-12,80)	8,450(4,100-9,900)	0,8754
Sr ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	30,80(17,70-44,00)	52,35(37,68-68,08)	<0,0001
Ti ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	52,70(29,90-82,90)	105,1(84,00-130,8)	<0,0001
V ($\mu\text{g L}^{-1}$) [#]	18,00(16,40-23,50)	16,50(12,53-19,68)	0,0270
Zn ($\mu\text{g L}^{-1}$) [^]	661,9(355,9-1436)	683,6(377,3-1196)	0,8963

[^]Dados com distribuição anormal, transformados e analisados por teste t de Student; expressos por mediana (25%-75%)

[#]Dados com distribuição anormal, analisados por Mann-Whitney; expressos por mediana (25%-75%)

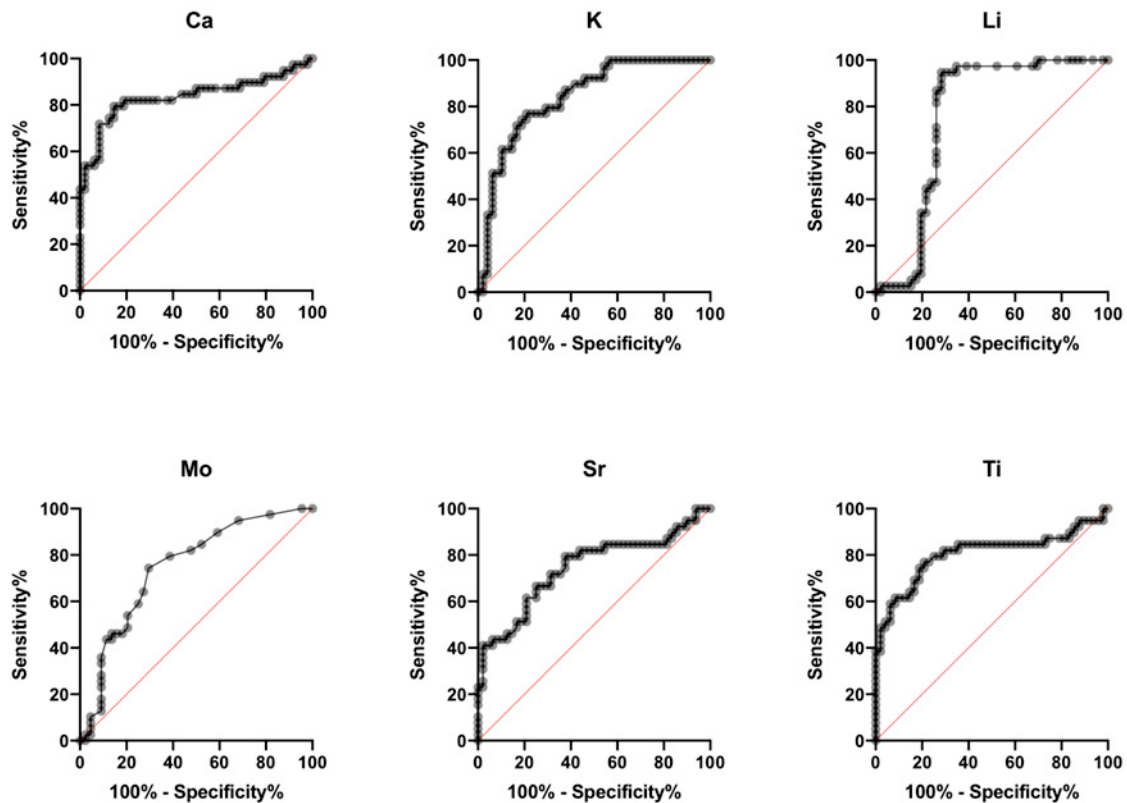
Diferença estatisticamente significativa (p <0,05)

A tabela 3 mostra a área sob a curva ROC (AUC) dos analitos que apresentaram valor acima de 0,7 (AUC). E a figura 1 mostra os gráficos com a curva ROC desses analitos para identificar DRC ou saúde.

Tabela 3. Área sob a curva (AUC) e valor de corte para os analitos do grupo caso e controle.

<i>Variável</i>	<i>AUC</i>	<i>%95CI</i>	<i>Valor de corte</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Sensibilidade (%)</i>	<i>Especificidade (%)</i>	<i>Valor preditivo positivo (%)</i>	<i>Valor preditivo negativo (%)</i>
Ca[#]	0,8355	0,7399-0,9311	<22,95	<0,0001	82,05%	81,25%	17,42%	98,94%
K[#]	0,8400	0,7568-0,9232	>713,9	<0,0001	74,36%	81,25%	16,05%	98,50%
Li[#]	0,7574	0,6425-0,8723	>3,500	<0,0001	94,74%	71,74%	13,91%	99,63%
Mo[^]	0,7477	0,6410-0,8543	>0,750	0,0001	74,36%	70,45%	10,82%	98,27%
Sr[#]	0,7441	0,6352-0,8530	<41,95	<0,0001	71,79%	68,75%	9,972%	98,05%
Ti[#]	0,8053	0,7024-0,9082	<85,55	<0,0001	82,05%	70,83%	11,94%	98,79%

CI: confidence interval (intervalo de confiança)



Área sob a curva: AUC

AUC superior a 0,70 foi considerada aceitável.

Figura 1. As curvas características de operação do receptor (ROC); (AUC): >0,70).

Discussão

O estudo demonstrou alterações no fluxo salivar, ureia e dos elementos traços em indivíduos com DRC em diálise.

Os parâmetros bioquímicos característicos da DRC mostram níveis aumentados no sangue de ureia, creatinina, potássio, fósforo, ácido úrico e diminuição de cálcio. Esses parâmetros são estimados com frequência para acompanhamento da DRC. Assim, é provável que na saliva também encontraremos alguns desses componentes.

A maior prevalência de homens no grupo caso no presente estudo está em concordância com Carrero et al. [33] que relataram predominância de homens em terapia renal substitutiva.

O fluxo salivar neste estudo foi significativamente menor no grupo caso comparado ao controle. Alterações no fluxo salivar podem comprometer as funções salivares, como lubrificação, capacidade tampão, atividade antibacteriana, proteção dos dentes e digestão [25], sendo mais uma complicação da DRC. Há um percentual elevado de hipertensão arterial no grupo caso. É sabido que a hipossalivação em indivíduos em diálise está relacionada ao uso de anti-hipertensivos [34,35]. Por outro lado, de acordo com a revisão sistemática de Rodrigues et al. [36], o fluxo salivar de pacientes renais crônicos aumenta após início da terapia dialítica e isso justificaria a média de cerca de 0,95 encontrada no grupo caso.

O pH salivar foi básico para ambos os grupos, no presente estudo. Estudos caso-controle prévios mostraram pH básico nos indivíduos em diálise [37,38,39]. De acordo com Al Nowaiser et al. [40], a ureia salivar é elevada nos indivíduos com DRC, e quando metabolizada, resulta em amônia e dióxido de carbono que eleva o pH salivar. Por outro lado, o diabetes pode levar a uma diminuição do pH [41,42] e estava presente em cerca de 38% dos indivíduos do grupo caso. A presença do diabetes parece não ter interferido no pH salivar.

O nível de amilase salivar não diferiu entre os grupos no nosso estudo. Esse resultado é interessante, pois a amilase é uma enzima produzida pelas glândulas salivares, e indica que em indivíduos com DRC a função glandular permanece preservada. Já a concentração da ureia, foi maior no grupo de indivíduos com DRC ($p < 0,0001$). Estes resultados corroboram com estudos prévios [13,38,43,44]. A ureia salivar é correlacionada com a ureia sérica [45], ou seja,

alterações sistêmicas provocadas pela DRC causam prejuízo na filtração glomerular renal e permite que excessos nos níveis séricos de ureia sejam absorvidos pela saliva.

Alguns elementos inorgânicos como Al, Ca, Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P, Sr, Ti e V tiveram seus níveis significativamente alterados entre os grupos caso e controle. No entanto, a curva ROC mostrou valores preditivos associados ou não a DRC para os seguintes analitos: Li, Mo, Sr ($>0,7$) e Ca, K, Ti ($>0,8$). Assim, entende-se que Ca e K seriam os elementos traço mais promissores para descartar a presença da DRC, pois apresentaram excelente área sob a curva (AUC) e demonstraram valor preditor negativo próximo de 100%. Desse modo, como citado anteriormente, a análise dos níveis da amilase salivar serviu como um controle para verificarmos a preservação da função das glândulas salivares nos indivíduos com DRC. Desta forma, entendemos que as diferentes concentrações dos elementos inorgânicos entre os grupos, não se deve à produção glandular, mas sim aos níveis séricos, que são afetados pela DRC.

O cálcio é um elemento frequentemente investigado na DRC, sendo encontrado comumente em níveis mais baixos na saliva dos indivíduos com a doença [46,47,25], o que está de acordo com o resultado encontrado no presente estudo. Esse achado pode ser consequência de uma queda de 1,25 Dihidroxi-vitamina D, o ativo metabólito da vitamina D sintetizado no rim e cuja atividade é praticamente indetectável em pacientes com insuficiência renal [46]. Este analito apresentou um excelente valor preditor negativo (98,94%) para descartar a presença de DRC, especificidade de 81,25% e curva ROC com $AUC > 0,8$.

O potássio é o cátion salivar mais abundante e sua concentração é controlada por transportadores celulares do ducto salivar. A hipercalemia, excesso de potássio no sangue, é comum entre os indivíduos com DRC (mesmo naqueles que fazem diálise), e quando não tratada pode causar fraqueza muscular e alterações no ritmo cardíaco. As concentrações de potássio na saliva foram maiores no grupo caso ($p = < 0,0001$). De acordo com estudos prévios [16,17], os níveis de potássio salivar se correlacionam positivamente com os níveis séricos desse analito. No estudo de Bagalad et al. [15], a área sob a curva ROC do potássio salivar foi de 0,9, sugerindo excelente precisão diagnóstica e foi utilizado para avaliar necessidade de diálise em pacientes com insuficiência renal. Já no presente estudo, o potássio foi utilizado para determinar o estado saúde/ doença, se os níveis estiverem $> 713,9$ pode-se descartar a presença de DRC (valor preditivo negativo: 98,50% e $AUC > 0,8$).

O titânio, apesar de demonstrar uma curva ROC significativa, não é comumente associado à DRC ou investigado em estudos prévios. Ele é considerado um metal biocompatível e não prejudicial ou tóxico ao tecido vivo. Por isso é um material de escolha na área médica e odontológica, utilizado em próteses médicas e implantes dentários. Até o momento não foram

observadas correlações diretas ou indiretas desse analito com a DRC, por isso ele não foi considerado relevante como um possível preditor salivar. Níveis salivares de íons metálicos de titânio foram identificados em indivíduos com implantes dentários. A corrosão tem um papel importante na dissolução do titânio, liberação e dispersão de íons e partículas de metal nos tecidos moles e duros e por isso foi encontrado na saliva [48]. No presente estudo 8 dos indivíduos examinados apresentavam implantes na boca, sendo 6 do grupo controle e 2 do grupo caso.

O lítio é um cátion monovalente administrado de forma contínua como profilaxia no desordens do humor, particularmente o transtorno bipolar. Ele causa alteração na secreção salivar e pode levar à hipossalivação [49]. Por outro lado, o tratamento com lítio, embora eficaz na faixa terapêutica de 0,4-1,2 mmol/L apresenta efeitos adversos, como desconforto gastrointestinal, tremores, sonolência, desorientação e disfunção renal e da tireoide. Os efeitos colaterais geralmente estão relacionados à dose, mas podem ocorrer mesmo em doses terapêuticas. Isso significa que em concentrações séricas mais altas, os efeitos colaterais e o risco de toxicidade aumentam ainda mais [50]. Os medicamentos antidepressivos e ansiolíticos usados pelos participantes na pesquisa não tem carbonato de lítio na sua composição e por isso não atuaram na hipossalivação. Portanto, é possível que o lítio esteja presente na saliva devido ao consumo de alimentos como, alface, gengibre e nozes [51].

Outro analito que apresentou relevância foi o molibdênio. Ele é um mineral importante, que atua na proteção das células, sendo útil para eliminar as toxinas do organismo. Até onde sabemos por ser facilmente absorvido e estar presente em diversos alimentos, a deficiência nutricional induzida pelo baixo teor de molibdênio na dieta é improvável em humanos [52]. O molibdênio dietético demonstrou tratar a anemia por deficiência de ferro e pode tratar a dor nas articulações na artrite [53].

O estrôncio é um metal com características radioativas, que pode ser prejudicial à saúde. Isso porque, o raio atômico que emite é semelhante a outro elemento, o cálcio. Sendo assim, o organismo absorve o estrôncio como se fosse cálcio e as partículas radioativas se alojam no tecido ósseo. Uma vez absorvido, o estrôncio é distribuído por todo o corpo, mas preferencialmente depositado nos ossos e dentes. O efeito do estrôncio no metabolismo ósseo de pacientes com DRC tem sido investigado e pode ser relacionado com a osteomalácia de diálise [54]. Rocha et al. [54] relataram que os pacientes em hemodiálise apresentam níveis de estrôncio elevados quando comparados com indivíduos com função renal normal e risco de acúmulo do metal no organismo, provavelmente relacionado aos níveis elevados de estrôncio

nas soluções de diálise. No entanto, no presente estudo, os níveis de estrôncio na saliva foram mais baixos no grupo de DRC.

Alguns analitos não apresentaram valores relevantes para curva ROC, mas apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos: Al, Cr, Cu, Mg, P e V. Eles estavam aumentados nos indivíduos em diálise em comparação ao grupo controle, com exceção do alumínio. O aumento nas concentrações de Cr e V salivar, são detectados em indivíduos com periodontite crônica [55].

A homeostase do fósforo e do magnésio está alterada na DRC. Essas alterações estão associadas ao aumento do risco cardiovascular, aumento da mortalidade e progressão da DRC, de acordo com Felsenfeld, Levine e Rodriguez [56]. Os níveis de fósforo e magnésio salivares foram maiores no presente estudo, o que está de acordo com os achados de Rodrigues et al. [18] e Yajamanam et al. [57].

Na presença de disfunção renal o alumínio é retido e se acumula nos tecidos do corpo. Além do alumínio presente nos medicamentos e na água, os indivíduos com DRC em estágio avançado podem entrar em contato com esse metal através das soluções de diálise. Um acúmulo de alumínio no cérebro pode levar a uma síndrome neurológica denominada “encefalopatia por diálise” [58], porém essas condições são raras. No entanto, no nosso estudo os níveis de alumínio salivar foram mais elevados no grupo controle.

De acordo com Liu et al. [59] o vanádio dietético em excesso pode causar dano oxidativo e induzir lesões renais e hepáticas. Já em relação ao cromo, alguns autores [60,61] investigaram a hipótese da doença renal induzida por cromo e a possibilidade desse metal causar lesão renal persistente (devido exposição a longo prazo), mas não obtiveram evidências consistentes. As principais limitações do estudo foram a dificuldade no acesso aos pacientes e disponibilidade dos indivíduos com DRC para participar da pesquisa. Outro aspecto importante foi a medicação, pois um número considerável de indivíduos do grupo controle fazia uso de antidepressivos. No entanto, de acordo com a literatura [62] a classe de antidepressivos tricíclicos é a mais associada à hipossalivação e xerostomia e na amostra do presente estudo prevaleceu o uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Determinadas classes desse fármaco tem como efeito colateral a hipossalivação, o que pode ter interferido nos resultados do fluxo salivar. O Na é um analito a ser considerado na DRC. Por isso, encoraja-se a realização de novas pesquisas focadas nesse tema.

A associação entre as concentrações salivares e séricas foi mencionada em outros estudos [13,14, 15, 16, 17,18]. Alguns fatores podem influenciar as concentrações de analitos na saliva, e o Li, Mo, Sr, Ti não apresentaram relação direta com a DRC. A análise dos analitos K

e Ca e seus respectivos valores de corte ($>713,9$ e $<22,95$) podem ser utilizados como um teste de triagem para descartar a presença de DRC. Níveis mais elevados de K e menores de Ca podem ser indicativos de disfunção renal.

Conclusões

O estudo demonstrou alterações no fluxo, na concentração de ureia e nos elementos traços salivares em indivíduos com DRC em diálise. Os analitos Ca e o K são candidatos promissores a preditores salivares para descartar a presença dessa desordem. A saliva pode ser um método de diagnóstico não invasivo promissor para indivíduos com DRC. Recomenda-se pesquisas futuras com análise do Na e maior número amostral para reforçar os achados do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S (2005) Oral and dental aspects of chronic renal failure. J Dent Res 84:199–208.
- [2] Kim YJ, Moura LM de, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. Einstein (São Paulo). 2017 Jun;15(2):173–7.
- [3] Martins, C., Siqueira, W. L., & Primo, L. S. S. G. (2008). Oral and salivary flow characteristics of a group of Brazilian children and adolescents with chronic renal failure. Pediatric Nephrology, 23 (4), 619-624.
- [4] Silva, S. B., Silva, I. A. P. S., Santos, G. A., Marangon junior, H., Almeida, A. L. P. de, & Andrade, R. S. de. (2021). Doença renal crônica: influência sistêmica na odontologia e manifestações bucais. Research, Society and Development, 10 (14), e382101422055.

- [5] Zhang L, Xiao H, Zhou H, Santiago S, Lee JM, Garon EB, et al. Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012 Jun 12;69(19):3341–50.
- [6] Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res*. 1987;66 Spec No:623–7.
- [7] de Almeida PDV, Grégio AMT, Machado MAN, de Lima AAS, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice [Internet]*. 2008 Mar 1;9(3):72–80.
- [8] Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology [Internet]*. 2015 Jun;60(6):863–74.
- [9] Suresh, G., Ravi Kiran, A., Samata, Y., Purnachandrarao Naik N, Vijay Kumar A. Analysis of blood and salivary urea levels in patients undergoing haemodialysis and kidney transplant. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(7): ZC18-ZC20. doi:10.7860/JCDR/2014/8081.4553
- [10] Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Archives of Oral Biology*. 2019 Jun;102:205–11.
- [11] Medeiros SA, Oliveira ICR, Silva DF, Baeder FM, Corazza PFL, Soares MSM, Costa LJ da, Albuquerque ACL de. Clinical evaluation of the presence of hyposalivation in chronic renal patients on hemodialysis. *RSD [Internet]*. 2022Mar.10 [cited 2023Mar.23];11(4):e3711427042.
- [12] Spielmann N, Wong D. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Diseases*. 2010 Dec 2;17(4):345–54.
- [13] Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrology*. 2016 Jan 16;17(1).
- [14] Pandya D. Assessment and Correlation of Urea and Creatinine Levels in Saliva and Serum of Patients with Chronic Kidney Disease, Diabetes and Hypertension– A Research Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2016;10(10).

- [15] Bagalad BS, Mohankumar KP, Madhushankari GS, Donoghue M, Kuberappa PH. Diagnostic accuracy of salivary creatinine, urea, and potassium levels to assess dialysis need in renal failure patients. *Dental Research Journal* [Internet]. 2017;14(1):13–8.
- [16] Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F, et al. Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients. *BMC Nephrology*. 2019 Jul 4;20(1).
- [17] Nagler RM. Saliva analysis for monitoring dialysis and renal function. *Clin chem*. 2008, 54(9), 1415-1417.
- [18] Rodrigues VP, Franco MM, Marques CPC, de Carvalho RCC, Leite SAM, Pereira ALA, et al. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Archives of Oral Biology*. 2016 Feb;62:58–63.
- [19] Curvelo JADR, Ferreira DDC, Gonçalves EA de S, E Bertolini MDM, Fernandes LBF. Análise da saliva nas desordens sistêmicas. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2017 Dec 8;22(2):163.
- [20] Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *Journal of Dental Research*. 2019 Jan 22;98(2):133–41.
- [21] Streckfus CF & Bigler LR. Saliva as diagnostic fluid. *Oral Dis*. 2002. 8,69-76.
- [22] Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho Rm Riella M et al. IL-10, IL-6 and TNF alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005; 65:1216-33.
- [23] Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR, Elbert Am Contreras LN. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. *Scand J. Clin Lab Invest*. 2009; 69(3): 330-4.

- [24] Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec. care. Dentist.* 2006; 26(5): 205-8.
- [25] Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araújo L & Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol.* 2008, 53(June)(6), 528-532.
- [26] Navazesh M, Mulligan RA, Kipnis V, et al. Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy Caucasian young and aged adults. *J D* 1993
- [27] Banderas-Tarabay JA, González-Begné M, Sánchez-Garduño M, Millán-Cortéz E, López-Rodríguez A, Vilchis-Velázquez A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Pública de México [Internet].* 1997 Sep 1;39:433–41.
- [28] L. Marín Martínez, D. Molino Pagan, ' P. Lopez ' Jornet, Trace elements in saliva as markers of type 2 diabetes mellitus, *Biol. Trace Elem. Res.* 186 (2018) 354–360, <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1326-x>.
- [29] L. Marín-Martínez, D. Molino-Pagan, ' P. Lopez-Jornet, Trace elements in saliva and plasma of patients with type 2 diabetes: association to metabolic control and complications, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 157 (2019) 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107871>.
- [30] A.I. Barros, F.C. Pinheiro, C.D.B. Amaral, R. Lorençatto, J.A. Nobrega, ' Aerosol dilution as a simple strategy for analysis of complex samples by ICP-MS, *Talanta* 178 (2018) 805–810, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.10.024>.
- [31] Rosa LK, Costa FS, Hauagge CM, Mobile RZ, de Lima AAS, Amaral CDB, et al. Oral health, organic and inorganic saliva composition of men with Schizophrenia: Case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology [Internet].* 2021 Jul 1;66:126743.
- [32] Beral Afacan, V. Özgen Öztürk, Gülnur Emingil, Timur Köse, Konstantinos Mitsakakis, Nagihan Bostanci. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients with stage 3 grade C periodontitis: a comparative cross-sectional study. 2022 Dec 8;12(1).

- [33] Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* [Internet]. 2018 Jan 22;14(3):151–64.
- [34] Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SOP. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. 2012 Jan 1;95(1):96–104.
- [35] Ramírez Martínez-Acitores L, Hernández Ruiz de Azcárate F, Casañas E, Serrano J, Hernández G, López-Pintor RM. Xerostomia and Salivary Flow in Patients Taking Antihypertensive Drugs. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Apr 5;17(7):2478.
- [36] Rodrigues RPCB, Vidigal MTC, Vieira WA, Nascimento GG, Sabino-Silva R, Blumenberg C, Siqueira MF, Siqueira WL, Paranhos LR. Salivary changes in chronic kidney disease and in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022 Jun;35(5):1339-1367. doi: 10.1007/s40620-022-01274-4.
- [37] Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999 Sep;88(3):316–9.
- [38] Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2017.
- [39] Tong P, Yuan C, Sun X, Yue Q, Wang X, Zheng S. Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Feb;489:154–61.
- [40] Al Nowaiser A, Roberts G, Trompeter R, Wilson M, Lucas V. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2003 Jan 1;18(1):39–45.

- [41] Sampaio N, Mello S, Alves C. Dental caries-associated risk factors and type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism* [Internet]. 2011; 17(3):152–7.
- [42] Trzcionka A, Twardawa H, Mocny-Pachońska K, Korkosz R, Tanasiewicz M. Oral Mucosa Status and Saliva Parameters of Multimorbid Adult Patients Diagnosed with End-Stage Chronic Kidney Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Nov 27;18(23):12515.
- [43] Renda R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case–control study. *Renal Failure*. 2017 Jan;39(1):452–7.
- [44] Lin T, Evans RD, Unwin RJ, Norman JT, Rich PR. Assessment of Measurement of Salivary Urea by ATR-FTIR Spectroscopy to Screen for CKD. *Kidney360*. 2022 Feb 24;3(2):357–63.
- [45] Naseer A, Abid M, Narendar D, Suad R. Salivary urea: a marker for chronic renal disease. *pesquisabvsaludorg* [Internet]. 2015; 3–6.
- [46] Shasha SM, Ben Aryeh H, Angel A, Gutman D. Salivary content in hemodialysed patients. *Journal of Oral Medicine* [Internet]. 1983; 38(2):67–70.
- [47] Bots C, Poorterman J, Brand H, Kalsbeek H, Amerongen B, Veerman E, et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Diseases*. 2006 Mar;12(2):176–80.
- [48] Papi P, Raco A, Pranno N, Bianca Di Murro, Pier Carmine Passarelli, D’Addona A, et al. Salivary Levels of Titanium, Nickel, Vanadium, and Arsenic in Patients Treated with Dental Implants: A Case-Control Study. 2020;9(5):1264–4
- [49] Souza DN, Mendes FM, Nogueira FN, Simões A, Nicolau J. Lithium Induces Glycogen Accumulation in Salivary Glands of the Rat. *Biological Trace Element Research*. 2016;169(2):271–8.

- [50] Parkin GM, McCarthy MJ, Thein SH, Piccerillo HL, Warikoo N, Granger DA, et al. Saliva testing as a means to monitor therapeutic lithium levels in patients with psychiatric disorders: Identification of clinical and environmental covariates, and their incorporation into a prediction model. *Bipolar Disorders*. 2021;23(7):679–88.
- [51] Marshall TM. Lithium as a Nutrient. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2015; 20(4):104-9.
- [52] Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Advances in Nutrition*. 2018;9(3):272–3.
- [53] Grech BJ. Mechanistic insights into the treatment of iron-deficiency anemia and arthritis in humans with dietary molybdenum. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2021 Aug 1;75(8):1170–5.
- [54] Rocha OGF, Lima EM, Oliveira AS, Reis FA, Leite EMA. Teores de Estrôncio Sérico em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica em Tratamento Hemodialítico. *J Bras Nefrol* 2005;27(1).
- [55] Inonu E, Hakki SS, Kayis SA, Nielsen FH. The Association Between Some Macro and Trace Elements in Saliva and Periodontal Status. *Biological Trace Element Research*. 2019; 197(1):35-42. doi: 10.1007/s12011-019-01977-z.
- [56] Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*. 2015 Aug 25;28(6):564–77.
- [57] Yajamanam N, Vinapamula K, Sivakumar V, Bitla A. Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(2):312.
- [58] Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [Internet]. 1989;27(1):59–107.

- [59] Liu J, Cui H, Liu X, Peng X, Deng J, Zuo Z, et al. Dietary High Vanadium Causes Oxidative Damage-Induced Renal and Hepatic Toxicity in Broilers. *Biological Trace Element Research*. 2011 Sep 1;145(2):189–200.
- [60] Verschoor MA, Bragt PC, Herber RF, Zielhuis RL, Zwennis WC. Renal function of chrome-plating workers and welders. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [Internet]. 1988;60(1):67–70.
- [61] Wedeen RP, Qian LF. Chromium-induced kidney disease. *Environmental Health Perspectives*. 1991 May;92:71–4.
- [62] Daly C. Oral and dental effects of antidepressants. *Aust Prescr*. 2016 Jun;39(3):84. doi: 10.18773/austprescr.2016.035. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27350018; PMCID: PMC4919175.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou alterações do fluxo, da concentração de ureia e dos analitos salivares em indivíduos com DRC em diálise.

1- O fluxo salivar foi menor no grupo caso comparado ao controle, e o pH foi básico em ambos os grupos.

2- A amilase salivar não diferiu entre os grupos, e a concentração de ureia foi maior no grupo caso.

3- Houve redução significativa nas concentrações salivares de Al, Ca, Sr e Ti e um aumento significativo de Cr, Cu, K, Li, Mg, Mo, P e V no grupo caso.

4- Os analitos Ca e o K são os candidatos a preditores salivares para descartar a presença da DRC.

4 REFERÊNCIAS

Kim YJ, Moura LM de, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein (São Paulo)*. 2017 Jun;15(2):173–7.

Schmalz G, Kauffels A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Müller GA, et al. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*. 2016 Aug 17;16(1).

Camacho-Alonso F, Cánovas-García C, Martínez-Ortiz C, De la Mano-Espinosa T, Ortuño-Celdrán T, Marcello-Godino JI, et al. Oral status, quality of life, and anxiety and depression in hemodialysis patients and the effect of the duration of treatment by dialysis on these variables. *Odontology [Internet]*. 2017 Aug 2 [cited 2019 Sep 9];106(2):194–201. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10266-017-0313-6>

Dande R, Gadbail AR, Sarode S, Gadbail MPM, Gondivkar SM, Gawande M, et al. Oral Manifestations in Diabetic and Nondiabetic Chronic Renal Failure Patients receiving Hemodialysis. *The journal of contemporary dental practice [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2022 Feb 16];19(4):398–403.

Ruokonen, H., et al. Oral symptoms and oral health-related quality of life in patients with chronic kidney disease from predialysis to posttransplantation. *Clinical Oral Investigations*, 2018.

Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*. 2022 Apr;12(1):7–11.

Neves, P. D. M. M., et al. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Braz. J. Nephrol.*, v. 42, n. 2, p. 191-200, 2020.

Jha, W. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, v. 382, p. 270-282, 2013.

Marinho, A. W. G. B., et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. Saúde Colet.*, n.3, v. 25, p. 379-388, 2017.

Fischer, M. A., Borgnakke, W. S., Taylor, J. W. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, n.19, p. 519-526, 2010.

Davidovich E, Davidovits M, Eidelman E, Schawarz Z, Bimstein E. Pathophysiology, therapy and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr. Dent.* 2005. Mar-Abr; 27(2):98-106.

Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Archives of Oral Biology*. 2019 Jun;102:205–11.

Blicharz TM, Rissin DM, Bowden M, Hayman RB, Di C, Bhatia JS. 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. *Clin Chem*. 2008. 54, 1473-1480.

Nagler RM. Saliva analysis for monitoring dialysis and renal function. *Clin chem*. 2008, 54(9), 1415-1417.

Spielmann N, Wong D. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Diseases*. 2010 Dec 2;17(4):345–54.

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho Rm Riella M et al. IL-10, IL-6 and TNF alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005; 65:1216-33.

Xia Y, Peng C, Zhou Z, Cheng P, Sun L, Peng Y, Xiao P. [Clinical significance of saliva urea, creatinine, and uric acid levels in patients with chronic kidney disease]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Nov;37(11):1171-6. Chinese. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.11.016. PMID: 23202627.

Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrol*. 2016 Jan 16;17:10. doi: 10.1186/s12882-016-0222-x. PMID: 26775026; PMCID: PMC4715295.

Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec. care. Dentist.* 2006; 26(5): 205-8.

Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR, Elbert Am Contreras LN. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. *Scand J. Clin Lab Invest.* 2009; 69(3): 330-4.

Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ & Marcenes W. Global burden of severe tooth loss: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 2014, 93(7Suppl), 20S-28S.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.

Bagalad BS, Mohankumar KP, Madhushankari GS, Donoghue M, Kuberappa PH. Diagnostic accuracy of salivary creatinine, urea, and potassium levels to assess dialysis need in renal failure patients. *Dental Research Journal [Internet]*. 2017;14(1):13–8.

Gonçalves AC, Marson FA de L, Mendonça RM de H, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Paschoal IA, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagnostic Pathology.* 2013 Mar 19;8(1).

Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Experimental Biology and Medicine.* 2016 Dec 8;242(5):459–72.

Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F, et al. Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients. *BMC Nephrology.* 2019 Jul 4;20(1).

Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S (2005) Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 84:199–208.

Kim YJ, Moura LM de, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein (São Paulo)*. 2017 Jun;15(2):173–7.

Martins, C., Siqueira, W. L., & Primo, L. S. S. G. (2008). Oral and salivary flow characteristics of a group of Brazilian children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*, 23 (4), 619-624.

Silva, S. B., Silva, I. A. P. S., Santos, G. A., Marangon junior, H., Almeida, A. L. P. de, & Andrade, R. S. de. (2021). Doença renal crônica: influência sistêmica na odontologia e manifestações bucais. *Research, Society and Development*, 10 (14), e382101422055.

Zhang L, Xiao H, Zhou H, Santiago S, Lee JM, Garon EB, et al. Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012 Jun 12;69(19):3341–50.

Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res*. 1987;66 Spec No:623–7.

de Almeida PDV, Grégio AMT, Machado MAN, de Lima AAS, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice [Internet]*. 2008 Mar 1;9(3):72–80.

Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology [Internet]*. 2015 Jun;60(6):863–74.

Suresh, G., Ravi Kiran, A., Samata, Y., Purnachandrarao Naik N, Vijay Kumar A. Analysis of blood and salivary urea levels in patients undergoing haemodialysis and kidney transplant. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(7): ZC18-ZC20. doi:10.7860/JCDR/2014/8081.4553

Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Archives of Oral Biology*. 2019 Jun;102:205–11.

Medeiros SA, Oliveira ICR, Silva DF, Baeder FM, Corazza PFL, Soares MSM, Costa LJ da, Albuquerque ACL de. Clinical evaluation of the presence of hyposalivation in chronic renal patients on hemodialysis. RSD [Internet]. 2022Mar.10 [cited 2023Mar.23];11(4):e3711427042.

Spielmann N, Wong D. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. Oral Diseases. 2010 Dec 2;17(4):345–54.

Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. BMC Nephrology. 2016 Jan 16;17(1).

Pandya D. Assessment and Correlation of Urea and Creatinine Levels in Saliva and Serum of Patients with Chronic Kidney Disease, Diabetes and Hypertension– A Research Study. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2016;10(10).

Curvelo JADR, Ferreira DDC, Gonçalves EA de S, E Bertolini MDM, Fernandes LBF. Análise da saliva nas desordens sistêmicas. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo. 2017 Dec 8;22(2):163.

Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. Journal of Dental Research. 2019 Jan 22;98(2):133–41.

Streckfus CF & Bigler LR. Saliva as diagnostic fluid. Oral Dis. 2002. 8,69-76.

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho Rm Riella M et al. IL-10, IL-6 and TNF alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad and the ugly. Kidney Int 2005; 65:1216-33.

Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR, Elbert Am Contreras LN. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to sérum determinations. Scand J. Clin Lab Invest. 2009; 69(3): 330-4.

Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Spec. care. Dentist. 2006; 26(5): 205-8.

Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araújo L & Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol*. 2008, 53(June)(6), 528-532.

Navazesh M, Mulligan RA, Kipnis V, et al. Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy Caucasian young and aged adults. *J D* 1993

Banderas-Tarabay JA, González-Begné M, Sánchez-Garduño M, Millán-Cortéz E, López-Rodríguez A, Vilchis-Velázquez A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Pública de México [Internet]*. 1997 Sep 1;39:433–41.

L. Marín Martínez, D. Molino Pagan, ' P. Lopez ' Jornet, Trace elements in saliva as markers of type 2 diabetes mellitus, *Biol. Trace Elem. Res.* 186 (2018) 354–360, <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1326-x>.

L. Marín-Martínez, D. Molino-Pagan, ' P. Lopez-Jornet, Trace elements in saliva and plasma of patients with type 2 diabetes: association to metabolic control and complications, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 157 (2019) 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107871>.

A.I. Barros, F.C. Pinheiro, C.D.B. Amaral, R. Lorençatto, J.A. Nobrega, ' Aerosol dilution as a simple strategy for analysis of complex samples by ICP-MS, *Talanta* 178 (2018) 805–810, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.10.024>.

Rosa LK, Costa FS, Hauagge CM, Mobile RZ, de Lima AAS, Amaral CDB, et al. Oral health, organic and inorganic saliva composition of men with Schizophrenia: Case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology [Internet]*. 2021 Jul 1;66:126743.

Beral Afacan, V. Özgen Öztürk, Gülnur Emingil, Timur Köse, Konstantinos Mitsakakis, Nagihan Bostanci. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients with stage 3 grade C periodontitis: a comparative cross-sectional study. 2022 Dec 8;12(1).

Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology [Internet]*. 2018 Jan 22;14(3):151–64.

Rodrigues RPCB, Vidigal MTC, Vieira WA, Nascimento GG, Sabino-Silva R, Blumenberg C, Siqueira MF, Siqueira WL, Paranhos LR. Salivary changes in chronic kidney disease and in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022 Jun;35(5):1339-1367. doi: 10.1007/s40620-022-01274-4.

Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999 Sep;88(3):316–9.

Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2017.

Tong P, Yuan C, Sun X, Yue Q, Wang X, Zheng S. Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Feb;489:154–61.

Al Nowaiser A, Roberts G, Trompeter R, Wilson M, Lucas V. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2003 Jan 1;18(1):39–45.

Sampaio N, Mello S, Alves C. Dental caries-associated risk factors and type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism* [Internet]. 2011; 17(3):152–7.

Trzcionka A, Twardawa H, Mocny-Pachońska K, Korkosz R, Tanasiewicz M. Oral Mucosa Status and Saliva Parameters of Multimorbid Adult Patients Diagnosed with End-Stage Chronic Kidney Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Nov 27;18(23):12515.

Renda R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case–control study. *Renal Failure*. 2017 Jan;39(1):452–7.

Lin T, Evans RD, Unwin RJ, Norman JT, Rich PR. Assessment of Measurement of Salivary Urea by ATR-FTIR Spectroscopy to Screen for CKD. *Kidney360*. 2022 Feb 24;3(2):357–63.

Naseer A, Abid M, Narendar D, Suad R. Salivary urea: a marker for chronic renal disease. *pesquisabvvsaludorg* [Internet]. 2015; 3–6.

Shasha SM, Ben Aryeh H, Angel A, Gutman D. Salivary content in hemodialysed patients. *Journal of Oral Medicine* [Internet]. 1983; 38(2):67–70.

Bots C, Poorterman J, Brand H, Kalsbeek H, Amerongen B, Veerman E, et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Diseases*. 2006 Mar;12(2):176–80.

Bagalad BS, Mohankumar KP, Madhushankari GS, Donoghue M, Kuberappa PH. Diagnostic accuracy of salivary creatinine, urea, and potassium levels to assess dialysis need in renal failure patients. *Dental Research Journal* [Internet]. 2017;14(1):13–8.

Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F, et al. Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients. *BMC Nephrology*. 2019 Jul 4;20(1).

Papi P, Raco A, Pranno N, Bianca Di Murro, Pier Carmine Passarelli, D'Addona A, et al. Salivary Levels of Titanium, Nickel, Vanadium, and Arsenic in Patients Treated with Dental Implants: A Case-Control Study. 2020;9(5):1264–4

Souza DN, Mendes FM, Nogueira FN, Simões A, Nicolau J. Lithium Induces Glycogen Accumulation in Salivary Glands of the Rat. *Biological Trace Element Research*. 2016;169(2):271–8.

Parkin GM, McCarthy MJ, Thein SH, Piccerillo HL, Warikoo N, Granger DA, et al. Saliva testing as a means to monitor therapeutic lithium levels in patients with psychiatric disorders: Identification of clinical and environmental covariates, and their incorporation into a prediction model. *Bipolar Disorders*. 2021;23(7):679–88.

Marshall TM. Lithium as a Nutrient. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2015; 20(4):104-9.

Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Advances in Nutrition*. 2018;9(3):272–3.

Grech BJ. Mechanistic insights into the treatment of iron-deficiency anemia and arthritis in humans with dietary molybdenum. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2021 Aug 1;75(8):1170–5.

Rocha OGF, Lima EM, Oliveira AS, Reis FA, Leite EMA. Teores de Estrôncio Sérico em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica em Tratamento Hemodialítico. *J Bras Nefrol* 2005;27(1).

Inonu E, Hakki SS, Kayis SA, Nielsen FH. The Association Between Some Macro and Trace Elements in Saliva and Periodontal Status. *Biological Trace Element Research*. 2019; 197(1):35-42. doi: 10.1007/s12011-019-01977-z.

Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*. 2015 Aug 25;28(6):564–77.

Rodrigues VP, Franco MM, Marques CPC, de Carvalho RCC, Leite SAM, Pereira ALA, et al. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Archives of Oral Biology*. 2016 Feb;62:58–63.

Yajamanam N, Vinapamula K, Sivakumar V, Bitla A. Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(2):312.

Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [Internet]. 1989;27(1):59–107.

Liu J, Cui H, Liu X, Peng X, Deng J, Zuo Z, et al. Dietary High Vanadium Causes Oxidative Damage-Induced Renal and Hepatic Toxicity in Broilers. *Biological Trace Element Research*. 2011 Sep 1;145(2):189–200.

Verschoor MA, Bragt PC, Herber RF, Zielhuis RL, Zwennis WC. Renal function of chrome-plating workers and welders. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [Internet]. 1988 [cited 2023 Jul 17];60(1):67–70.

Wedeen RP, Qian LF. Chromium-induced kidney disease. *Environmental Health Perspectives*. 1991 May;92:71–4.

5 APÊNDICE

Normas da Journal of Trace Elements in Medicine and Biology disponível em:
https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/701777?generatepdf=true

6 ANEXO

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação periodontal, composição salivar e associação com polimorfismos genéticos em pacientes com Doença Renal Crônica

Pesquisador: Maria Ângela Naval Machado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47614321.1.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.817.535

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação periodontal, composição salivar e associação com polimorfismos genéticos em pacientes com Doença Renal Crônica", de autoria da Profa. Dra. Maria Ângela Naval Machado (Pesquisador Responsável/Orientadora), do Prof. Acir José Dirschnabel (pesquisador líder do Centro de Pesquisa Acadêmica do Instituto Pró-Renal), da Prof. Reila Tainá Mendes (UFPR) e dos alunos do Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da UFPR, Caroline Vidal Paseto, Gabriela Keiko Izumi e Rafael Fiorese Costa. O projeto foi aprovado em reunião do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, no dia 04/05/2021 e será realizado na Clínica Odontológica da UFPR e na Fundação Pró-Renal em Curitiba, no período de 5 anos (setembro de 2021 a junho de 2026).

Os participantes do estudo serão homens e mulheres, maiores de 18 anos, pacientes da Clínica Odontológica da UFPR e pacientes renais crônicos da Fundação Pró-Renal, distribuídos em cinco grupos: 1) Pacientes Ambulatoriais, 2) Pacientes em Diálise Peritoneal, 3) Pacientes em Hemodiálise, 4) Pacientes Transplantados ou Candidatos, e 5) Pacientes sem doença renal (grupo controle), os quais serão submetidos a exame clínico, tratamento odontológico, coleta de sangue, saliva e fluido gengival. São previstos 50 pacientes em cada grupo, totalizando 250 participantes na pesquisa.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

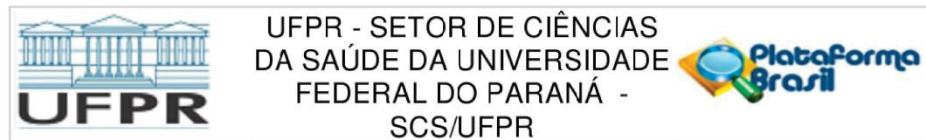
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

Objetivo da Pesquisa:

- OBJETIVO GERAL:

"Avaliar a condição periodontal, composição salivar e polimorfismos genéticos em pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante".

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Verificar a condição periodontal de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante, por meio dos seguintes parâmetros clínicos: Índice de Placa Visível; Índice de Sangramento gengival; Nível Clínico de Inserção; Profundidade de Sondagem; Sangramento à Sondagem; Supuração e Lesão de Furca;
- Avaliar o Índice CPO-d de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante;
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal por meio do questionário OHIP-14 de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante;
- Analisar a saliva de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante: pH salivar, fluxo salivar, óxido nítrico, ureia e proteínas totais;
- Quantificar citocinas no fluido crevicular de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante: IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-;
- Analisar o perfil sorológico dos pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante (hemograma completo; contagem de plaquetas; níveis de cálcio, fósforo e potássio; paratormônio – PTH; ferritina; ureia; creatinina);
- Verificar polimorfismos genéticos de pacientes renais crônicos para os genes IL-1 e IL-6;
- Comparar os índices periodontais previamente ao tratamento nos tempos de 1, 2, 3 e 4 anos após o tratamento".

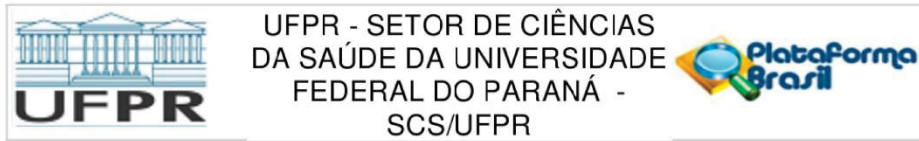
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

"Riscos:

A participação neste estudo envolve um risco mínimo. Serão aplicadas técnicas adequadas e

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



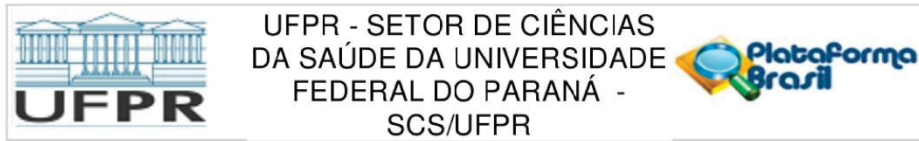
Continuação do Parecer: 4.817.535

previstas na literatura tanto para o exame clínico quanto para as coletas dos materiais biológicos a serem avaliados. Uma técnica invasiva será usada para a coleta do sangue periférico mediante punção venosa, entretanto é um exame realizado de forma rotineira pelos pacientes da Fundação Pró-Renal, e independente da participação no estudo, os pacientes já iriam realizar o exame. Os pacientes do grupo 5 (controle) farão as coletas sanguíneas na Clínica Odontológica da UFPR por profissional capacitado em parceria com o Laboratório de Ciências Farmacêuticas. Serão tomados todos os cuidados de biossegurança para a realização do exame. O paciente será orientado a permanecer sentado durante alguns minutos após a coleta a fim de evitar hipotensão. Não será necessário jejum para realizar o exame. Outro possível risco é um leve desconforto durante o exame odontológico. Pode haver sensibilidade e desconforto durante o exame da gengiva. No entanto, esse exame é prática rotineira para diagnóstico da doença periodontal durante o exame odontológico e os pacientes (tanto da Fundação Pró-Renal como da clínica odontológica da UFPR) passariam pelo exame mesmo sem participar da pesquisa. Os pacientes da Fundação Pró-Renal realizam esse exame no ambulatório odontológico da instituição em suas consultas de rotina. A inserção de tira de papel esterilizado no sulco gengival para coleta de fluido gengival é semelhante ao procedimento de inserção da sonda milimetrada periodontal para sondagem de sulco/bolsa periodontal. O que não corresponde a nenhum risco adicional ao paciente. Com relação ao questionário OHIP-14, esse é um questionário validado para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Para evitar qualquer possível constrangimento ao responder às perguntas, o questionário será aplicado por membro da equipe de pesquisa devidamente treinado, em local confortável para o paciente após a anamnese. O paciente será orientado que caso se sinta incomodado, pode não responder a alguma pergunta ou então interromper a aplicação do questionário, sem prejuízo algum ao seu tratamento.

Benefícios:

Os resultados obtidos neste estudo, poderão orientar estudos futuros, direcionar melhores tratamentos, bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos por meio do controle da doença periodontal e consequente redução do perfil inflamatório. Os pacientes do grupo controle serão beneficiados pelo fato de realizarem, sem custo, o exame sorológico bem como análise salivar. Caso seja observada alguma alteração nesses exames, os pacientes serão informados dessa condição".

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

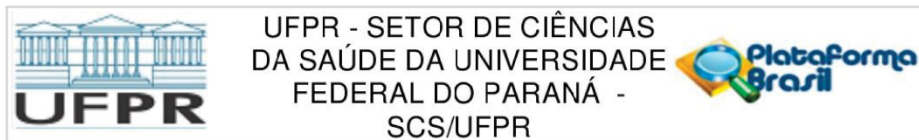
O projeto de pesquisa está bem redigido e o protocolo de pesquisa detalhado, apresenta fundamentação teórica consistente. Destaca-se o caráter longitudinal do estudo, com acompanhamento de 5 anos dos pacientes renais crônicos.

De acordo com o resumo apresentado na pesquisa: "A periodontite é uma doença infecto-inflamatória associada a biofilme disbiótico que compromete os tecidos de proteção e de sustentação dos dentes. O processo inflamatório que ocorre durante a periodontite apresenta repercussões sistêmicas no organismo e se associa a demais doenças crônicas não transmissíveis. Pacientes com doença renal crônica (DRC) comumente apresentam condições sistêmicas como uso crônico de medicamentos, hipertensão e diabetes. Tais condições crônicas também se associam a pobre saúde bucal e à presença de periodontite. Métodos: Serão incluídos no estudo pacientes da Fundação Pró-Renal ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante, que possuam no mínimo 6 dentes, excluindo os terceiros molares, que concordem em participar da pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão excluídos pacientes fumantes ou ex-fumantes há menos de 5 anos. O grupo controle será composto por pacientes que procurarem a Clínica Odontológica da UFPR, sem doença renal crônica. Os participantes da pesquisa responderão a um questionário com dados pessoais, hábitos de higiene bucal, frequência de escovação e uso do fio dental. Será realizado exame periodontal completo. Será realizada coleta salivar para avaliar o pH, fluxo, presença de ureia, proteínas totais e óxido nítrico. Será coletado fluido crevicular gengival (FCG) e as amostras serão analisadas quanto à presença de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-. Resultados esperados: Espera-se avaliar a condição periodontal dos pacientes renais crônicos e caracterizar seu perfil inflamatório. Os resultados serão comparados com dados já existentes na literatura e poderão fornecer mais evidências e uma compreensão mais clara sobre a associação entre a doença periodontal e doença renal crônica, bem como poderão orientar estudos futuros e melhores formas de tratamento a esses pacientes"

PLANOS PARA O RECRUTAMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Segundo os pesquisadores, "Os pacientes em atendimento na Fundação Pró-Renal serão convidados a participar da pesquisa pelo dentista da Fundação. Este explicará os objetivos do estudo, e explicará também que o paciente tem total liberdade para participar ou não. Caso seja do interesse do paciente, este será encaminhado para um dos pesquisadores e será apresentado o TCLE. Os pacientes do grupo controle serão informados sobre a pesquisa e convidados a participar na Clínica Odontológica da UFPR. Caso seja do interesse do paciente, este será encaminhado para

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

um dos pesquisadores e será apresentado o TCLE.”

PREVISÃO DE RESSARCIMENTO DE GASTOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Os pesquisadores afirmam que “A participação nesta pesquisa não acarretará nenhum custo para os voluntários, desse modo, não cabe nenhum tipo de ressarcimento. Adicionalmente, os participantes também não precisarão se deslocar, pois as coletas serão realizadas em dias em que o paciente já iria para a Fundação Pró-Renal ou Clínica Odontológica da UFPR”.

DEMONSTRATIVO DA EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Segundo os pesquisadores, “Laboratório de Pesquisa Básica em Odontologia da Universidade Federal do Paraná – ambiente com infraestrutura e equipamentos para processamento do material biológico, análise salivar, análise do fluido crevicular, extração do DNA e genotipagem de todo DNA humano. Departamento de Estomatologia da Universidade Federal do Paraná – ambiente para realização da calibração dos examinadores, atendimento clínico dos pacientes do grupo controle, análise dos dados, discussão da metodologia empregada. O Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC) da UFPR possui infraestrutura necessária para as análises sorológicas do grupo controle. A Fundação Pró-Renal possui consultório odontológico apropriado para o exame dos pacientes”.

ORÇAMENTO

O projeto prevê financiamento próprio, com custo total de R\$ 11.778,31. Foram discriminados no orçamento materiais de uso da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados, com destaque à concordância dos serviços envolvidas em que foram apresentadas cartas do Programa de Pós-graduação em Odontologia, do Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR (envolvido na coleta de amostra de sangue do grupo controle), do Departamento de Estomatologia e da Fundação Pró-Renal. Além disso, foi apresentado o Termo de Guarda de Material Biológico. Verificar lista de inadequações.

Recomendações:

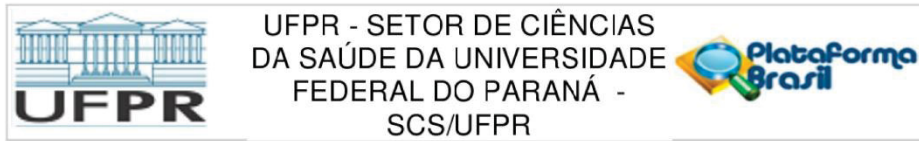
Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA

- Dentre os termos obrigatórios apresentados consta o de guarda de material biológico.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

Entretanto, na Plataforma Brasil foi assinalado que não haverá retenção de amostrar em banco e no TCLE consta "As amostras biológicas (sangue e saliva) serão descartadas após análise". Solicita-se que os pesquisadores detalhem se haverá ou não o armazenamento de material biológico na pesquisa, conforme Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011, abordando esse aspecto nos itens pertinentes no projeto detalhado, tais como 12 - Demonstrativo da Existência de Infraestrutura e 13 - Propriedade das informações.

- TCLE:

TCLE para Pacientes da Fundação Pró-renal: Corrigir erro de digitação do item c – "à Avenida Vicente Machador", no item f - "Caso seja haja alteração nesses exames". No item g acrescentar endereço e telefone alternativo em virtude do trabalho remoto.

TCLE para Grupo Controle - no item g acrescentar endereço e telefone alternativo em virtude do trabalho remoto.

PROJETO DETALHADO

- Item 12 - Demonstrativo da existência de infraestrutura: não foi citada a Clínica Odontológica da UFPR. Solicita-se acrescentar.

- Item 20 - Financiamento e orçamento: considerando que os atendimentos odontológicos ocorrerão na Clínica da UFPR (grupo controle) e no consultório da Fundação Pró-renal, bem como a análise laboratorial será realizada na UFPR, solicita-se esclarecer se os materiais discriminados no orçamento da pesquisa serão fornecidos pelos coparticipantes e se haverá gastos adicionais decorrentes da pesquisa ao funcionamento destes serviços.

Considerações Finais a critério do CEP:

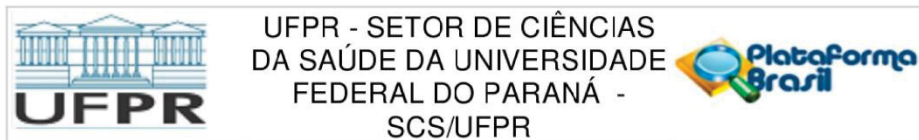
Como responder as pendências:

1) O Pesquisador deverá devolver as pendências no prazo máximo de até 30 dias, a contar desta data, postando e enviando através da Plataforma Brasil - modo: Editar (), (seguindo todas as etapas até enviar novamente).

2) Favor responder em documento (carta simples – no formato Word (.doc)) à parte todas as pendências que constam no parecer, com indicação dos documentos e PÁGINAS nas quais as modificações foram feitas.

3) Da mesma forma, assinalar com cor diferenciada todas as alterações feitas NOS DOCUMENTOS

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

que foram revisados/corrigidos. Não USAR a ferramenta de marcação de texto.

4) Os arquivos com as respostas às pendências deverão ser anexados na PB sempre com títulos diferentes dos já inseridos, pois se o arquivo contiver o mesmo nome o sistema irá inserir o arquivo anterior automaticamente. (Ex.: TCLE corrigido.doc ou TCLE versão 1...)

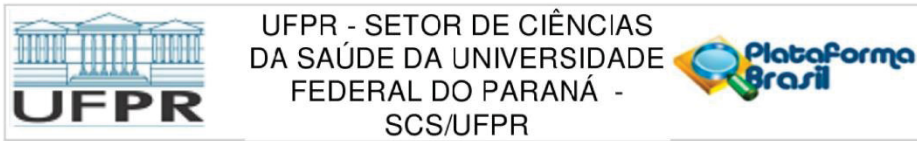
5) Não excluir os arquivos já enviados, para manter o histórico do projeto, uma vez que os arquivos fazem parte do projeto original.

Importante: pendências de Parecer Consubstanciado que não forem respondidas em até 30 dias terão status de NÃO APROVADO, sendo necessário nova submissão do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1752541.pdf	01/06/2021 22:58:36		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	01/06/2021 22:58:12	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PRO_RENALdocx.docx	01/06/2021 18:38:48	REILA TAINA MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_grupo_controle_UFPR.docx	01/06/2021 18:38:34	REILA TAINA MENDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	31/05/2021 22:12:42	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Check_List_Documental_2021.pdf	31/05/2021 20:11:21	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Outros	Extrato_de_ata.pdf	30/05/2021 17:46:23	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Analise_de_Merito_CEP.pdf	30/05/2021 17:42:10	REILA TAINA MENDES	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.817.535

Outros	DECLARACAO_DE_COMPROMISSOS DA EQUIPE DA PESQUISA.pdf	30/05/2021 17:36:34	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Termo_guarda_material_biologico.pdf	30/05/2021 17:16:12	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_CEP.pdf	30/05/2021 17:12:51	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Co_participacao.pdf	30/05/2021 17:10:02	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Declaracao_LEAC_UFPR.pdf	30/05/2021 17:06:39	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Declaracao_DESTO.pdf	28/05/2021 18:01:16	REILA TAINA MENDES	Aceito
Declaração de concordância	PPGO_concordancia.pdf	28/05/2021 17:44:04	REILA TAINA MENDES	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 30 de Junho de 2021

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **CEP:** 80.060-240
E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Anexo 2 - Parâmetros instrumentais para análise na determinação elementar por ICP-MS e ICP OES

Parâmetro	Condição operatória	
	ICP-MS	ICP-OES
Poder RF (kW)	1.2	1.2
Fluxo de gás de plasma (L min ⁻¹)	12	12
Fluxo de gás auxiliar (L min ⁻¹)	0.5	1.0
Fluxo de gás nebulizador (L min ⁻¹)	1.0 ^a	0.7
Fluxo He (mL min ⁻¹)	4.5	NA ^b
Tempo de integração (s)	15	3
Número de réplica	3	3
Nebulizador	Concêntrico	OneNeb® (série 2)
Câmara de pulverização	Tipo Scott, passagem dupla	Ciclônico, passagem dupla
Colisão ou célula de reação	He (Al, Se, Sr, and Zn) Sem gás (As, Co, Cr, Cu, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Ti, and V)	NA ^b
Modo de visualização	NA ^b	Radial (Ca) Axial (K e Mg)
Isótopo (m/z)/	²⁷ Al ⁺ , ⁷⁵ As ⁺ , ⁵⁹ Co ⁺ , ⁵² Cr ⁺ ,	Ca I 422.7, K I 769.9.
Comprimento de onda (nm)	⁶³ Cu ⁺ , ⁷ Li ⁺ , ⁵⁵ Mn ⁺ , ⁹⁸ Mo ⁺ , ⁵⁸ Ni ⁺ , ⁸⁵ Rb ⁺ , ⁷⁸ Se ⁺ , ⁸⁸ Sr ⁺ , ⁴⁸ Ti ⁺ , ⁵¹ V ⁺ e ⁶⁴ Zn ⁺	Mg II 279.5 e Na I 589.6

^a HMI taxa de fluxo de gás de 0.60 L min⁻¹ e taxa de fluxo de gás condutor de 0.40 L min⁻¹.

^b NA (não aplicável).